

Anexo III

Enmiendas a las secciones pertinentes de la información del producto

Nota:

Estas enmiendas a las secciones pertinentes de la información del producto son el resultado de un procedimiento de arbitraje.

Las autoridades competentes del Estado miembro podrán actualizar posteriormente la información del producto en colaboración con el Estado miembro de referencia, según corresponda, con arreglo a los procedimientos estipulados en el capítulo 4 del título III de la Directiva 2001/83/CE.

Enmiendas a las secciones pertinentes de la información del producto

[La información del producto actual se debe modificar (inserción, sustitución o eliminación de texto, según proceda) para reflejar el texto acordado tal como se facilita a continuación]

A. Medicamentos con 5-fluorouracilo (uso intravenoso), capecitabina y tegafur:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD en las secciones 4.3 y 4.4 por la siguiente]

4.3 Contraindicaciones

[Esta sección debe incluir el siguiente texto]

Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[Se debe <añadir> <revisar> la advertencia de la manera siguiente]

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con <NOMBRE DEL PRODUCTO> (ver sección 4.3).

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Pruebas para la deficiencia de DPD

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con [NOMBRE DEL PRODUCTO], a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen *DPYD* antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen *DPYD* (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen *DPYD* en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen *DPYD* en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

[También se debe introducir el siguiente texto solo para medicamentos con 5-fluorouracilo (uso intravenoso)]

Monitorización farmacoterapéutica del 5-fluorouracilo

La monitorización farmacoterapéutica del 5-fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que reciben perfusiones continuas de 5-fluorouracilo al reducir las toxicidades y mejorar la eficacia. El AUC debe estar entre 20 y 30 mg x h/l.

Prospecto

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD por la siguiente:]

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL PRODUCTO]

No tome [NOMBRE DEL PRODUCTO]:

- Si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD).

Advertencias y precauciones

[Esta sección debe incluir el siguiente texto:]

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL PRODUCTO]:

- si sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- si es familiar de una persona con deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Deficiencia de DPD: la deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que este en tratamiento con ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma [NOMBRE DEL PRODUCTO], tendrá un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves (indicados en la sección 4, Posibles efectos adversos). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tienen ninguna actividad de la enzima, no debe tomar [NOMBRE DEL PRODUCTO]. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial), es posible que el médico le prescriba una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, todavía podrían producirse efectos adversos graves y potencialmente mortales.

Sección 4. Posibles efectos adversos

[Para productos con capecitabina, se debe añadir la afirmación a continuación debajo del siguiente párrafo:]

Si se detectan de forma temprana, estos efectos adversos suelen mejorar a los 2 o 3 días después de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, si estos efectos adversos continúan, consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede indicarle que reinicie el tratamiento con una dosis menor.

En el caso de productos que no se correspondan con Xeloda, la afirmación debe añadirse a la lista que sigue a «Deje de tomar <nombre del producto> inmediatamente...»]

Si se produce estomatitis grave (llagas en la boca y/o la garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (aumento del riesgo de infecciones) o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento, es posible que exista una deficiencia de DPD (ver sección 2: Advertencias y precauciones).

B. Medicamentos con 5-fluorouracilo (5%) (uso cutáneo)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD en la sección 4.4 por la siguiente]

Es poco probable que se produzca una toxicidad farmacológica sistémica significativa a través de la absorción percutánea de fluorouracilo cuando se administra [NOMBRE DEL PRODUCTO] conforme a la ficha técnica autorizada. No obstante, esta probabilidad aumenta si el producto se utiliza en zonas de la piel que han sufrido un deterioro de la función de barrera (p. ej., cortes), si se aplica debajo de un apósito oclusivo y/o si se administra en personas con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa

(DPD). La DPD es una enzima fundamental en el metabolismo y la eliminación del fluorouracilo. Cuando exista una sospecha de toxicidad farmacológica sistémica o se haya confirmado, se puede considerar realizar una medición de la actividad de la DPD. Se han notificado casos de aumento de la toxicidad en pacientes con una actividad reducida de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa. Si se sospecha la existencia de una toxicidad farmacológica sistémica, se debe interrumpir el tratamiento con [NOMBRE DEL PRODUCTO].

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL PRODUCTO]

Advertencias y precauciones

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD por la siguiente:]

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL PRODUCTO]:

- si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD) o una actividad reducida (deficiencia parcial de DPD).

C. Medicamentos con 5-fluorouracilo (0,5%) (uso cutáneo)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD en la sección 4.4 por la siguiente]

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel fundamental en la degradación del fluorouracilo. La inhibición, deficiencia o actividad reducida de esta enzima son factores que contribuyen a la acumulación de fluorouracilo. No obstante, puesto que la absorción percutánea de fluorouracilo es insignificante cuando se administra [NOMBRE DEL PRODUCTO] conforme a la ficha técnica autorizada, no se prevén diferencias en el perfil de seguridad de [NOMBRE DEL PRODUCTO] en esta subpoblación y no se considera necesario ajustar la dosis.

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL PRODUCTO]

Advertencias y precauciones

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD por la siguiente:]

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a utilizar [NOMBRE DEL PRODUCTO]:

- si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD).

D. Medicamentos con flucitosina

Ficha técnica o resumen de las características del producto

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD en las secciones 4.3 y 4.4 por la siguiente]

Sección 4.3 Contraindicaciones

Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

El 5-fluorouracilo es un metabolito de la flucitosina. La DPD es una enzima fundamental en el metabolismo y la eliminación del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, el riesgo de toxicidad farmacológica grave aumenta cuando se utiliza [NOMBRE DEL PRODUCTO] en personas con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Cuando exista una sospecha de toxicidad farmacológica o se haya confirmado, se puede considerar realizar una medición de la actividad de la DPD. Si se sospecha la existencia de toxicidad farmacológica, se debe considerar la interrupción del tratamiento con [NOMBRE DEL PRODUCTO].

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [NOMBRE DEL PRODUCTO]

[Se debe sustituir la información actual sobre la deficiencia de DPD por la siguiente:]

No tome [NOMBRE DEL PRODUCTO] si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD).