

Annexe III

Amendements aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et des notices

Remarque :

Ces amendements aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont le résultat de la procédure de renvoi.

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice peuvent devoir être mis à jour ultérieurement par l'Autorité nationale compétente, en liaison avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux modalités fixées au Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/CE.

Amendements aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et des notices

[Le résumé des caractéristiques du produit et la notice existants seront modifiés (insertion, remplacement ou suppression du texte, le cas échéant) de manière à refléter le libellé convenu figurant ci-après]

A - Médicaments à base de 5-fluorouracile (administrés par voie intraveineuse), de capécitabine et de tégafur :

Résumé des caractéristiques du produit

[Les informations existantes concernant le déficit en DPD aux rubriques 4.3 et 4.4 doivent être remplacées par ce qui suit]

4.3 Contre-indications

[Cette rubrique doit inclure le libellé suivant]

Déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Une mise en garde doit être <ajoutée> <révisée> comme suit]

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) :

L'activité de la DPD est dose-limitante dans le catabolisme du 5-fluorouracile (voir rubrique 5.2). Les patients présentant un déficit en DPD sont par conséquent exposés à un risque accru d'effets indésirables liés aux fluoropyrimidines, notamment, par exemple : stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité.

Les effets indésirables liés à un déficit en DPD surviennent généralement au cours du premier cycle de traitement ou après une augmentation de la posologie.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale et ne doivent pas être traités par <NOM DU PRODUIT> (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Entre 3 et 9 % de la population caucasienne présenterait un déficit partiel en DPD. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves et engageant potentiellement le pronostic vital. Une dose initiale réduite devra être envisagée pour limiter ces effets indésirables. Le déficit en DPD doit également être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association à d'autres mesures courantes de réduction de la dose. La réduction initiale de la dose peut altérer l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicités graves, les doses suivantes pourront être augmentées, et ce, sous surveillance attentive.

Recherche de déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à une analyse du phénotype et/ou du génotype avant d'instaurer un traitement par [NOM DU PRODUIT], malgré les incertitudes relatives aux méthodologies d'analyse avant le traitement. Les directives cliniques applicables devront être prises en compte.

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

La recherche de mutations rares dans le gène DPYD, préalablement au traitement, peut identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variants du gène DPYD, c.1905+1G>A [aussi connu sous le nom DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent provoquer une absence complète ou une réduction de l'activité enzymatique. D'autres variants rares peuvent également être associés à un risque accru d'effets indésirables sévères ou engageant le pronostic vital.

Certaines mutations homozygotes ou hétérozygotes composites dans le locus génétique DPYD (par ex., des combinaisons des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou de c.1679T>G) sont avérées provoquer une absence complète ou pratiquement complète d'activité enzymatique de la DPD.

Les patients qui sont porteurs de certains variants de DPYD hétérozygotes (dont les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez des patients caucasiens est d'environ 1 %, soit 1,1 % pour le variant c.2846A>T, de 2,6 à 6,3 % pour le variant c.1236G>A/HapB3 et de 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G.

Les données sur la fréquence des quatre variants du gène DPYD dans d'autres populations que la population caucasienne sont limitées. On considère actuellement que les quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont pratiquement absents dans les populations d'origine africaine, afro-américaine ou asiatique.

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques pré-thérapeutiques d'uracile (U), le substrat endogène de la DPD.

Des concentrations élevées en uracile avant le traitement sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile permettant de définir un déficit partiel en DPD, une concentration sanguine en uracile ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considérée comme une indication d'un déficit partiel en DPD et être associée à un risque accru d'effets indésirables provoqués par les fluoropyrimidines. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme une indication d'un déficit complet en DPD et être associé à un risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par les fluoropyrimidines.

[Le libellé suivant doit également être introduit uniquement pour les médicaments à base de 5-fluorouracile (administrés par voie intraveineuse)]

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-fluorouracile

Le STP du 5-fluorouracile peut améliorer le pronostic clinique chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile en réduisant les effets indésirables et en améliorant l'efficacité. L'ASC est supposée être comprise entre 20 et 30 mg x h/L.

Notice

[Les informations existantes relatives au déficit en DP doivent être remplacées par ce qui suit :]

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [NOM DU PRODUIT]

Ne prenez jamais [NOM DU PRODUIT] :

- si vous savez que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (déficit complet en DPD).

Avertissements et précautions

[cette rubrique doit inclure le libellé ci-après :]

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre [NOM DU PRODUIT]

- si vous savez que vous avez un déficit partiel de l'activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- si un membre de votre famille a un déficit partiel ou complet de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Le déficit en DPD : Le déficit en DPD est une condition génétique qui n'est habituellement pas associée à des problèmes de santé excepté si vous recevez certains médicaments. Si vous avez un déficit en DPD et que vous prenez [NOM DU PRODUIT], vous êtes exposé(e) à un risque accru d'apparition d'effets indésirables sévères (mentionnés à la rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels). Il est recommandé de rechercher un éventuel déficit en DPD avant de commencer le traitement. Vous ne devez pas prendre [NOM DU PRODUIT] si vous n'avez aucune activité de cette enzyme. Si vous avez une activité enzymatique réduite (déficit partiel), votre médecin peut vous prescrire une dose réduite. Si vous obtenez des résultats négatifs aux tests de recherche d'un déficit en DPD, des effets indésirables sévères et menaçant le pronostic vital peuvent quand même se produire.

Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[Pour les produits à base de capécitabine, ajouter sous le paragraphe suivant :

S'ils sont rapidement pris en charge, ces effets indésirables s'améliorent habituellement en 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement. S'ils persistent en revanche, contactez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra vous demander de reprendre votre traitement à une dose plus faible.

Pour les produits non alignés sur Xeloda, l'énoncé doit être ajouté à la liste après « arrêtez immédiatement de prendre <nom du produit> ...]

La survenue d'une stomatite sévère (aphtes dans la bouche et/ou la gorge), d'une inflammation des muqueuses, de diarrhées, d'une neutropénie (risque accru d'infections), ou d'une neurotoxicité pendant le premier cycle de traitement peut être indicative de la présence d'un déficit en DPD (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions).

B – Médicaments à base de 5-fluorouracile (5 %) (administrés par voie cutanée)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Les informations existantes relatives au déficit en DPD à la rubrique 4.4 doivent être remplacées par ce qui suit]

Il est peu probable que l'absorption percutanée de fluorouracile donne lieu à des effets indésirables systémiques notables liés au médicament lorsque [NOM DU PRODUIT] est administré conformément au résumé des caractéristiques du produit. Cependant, cette probabilité augmente si le produit est utilisé sur des zones de peau dont la fonction de barrière est diminuée (par ex., des coupures), si le produit est appliqué sous un pansement occlusif, et/ou s'il est administré à des personnes qui présentent un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). La DPD est une enzyme jouant un rôle clé dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile. La détermination de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsque qu'une toxicité systémique liée au médicament est confirmée ou suspectée. Des cas de toxicité accrue ont été rapportés chez des patients qui avaient une activité réduite de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase. En cas de toxicité médicamenteuse systémique suspectée, le traitement par [NOM DU PRODUIT] doit être arrêté.

Notice

Rubrique 2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [NOM DU PRODUIT]**

Avertissements et précautions

[Les informations existantes relatives au déficit en DPD doivent être remplacées par ce qui suit]

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre [NOM DU PRODUIT]

- si vous savez que vous avez une activité réduite ou que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (déficit partiel ou complet en DPD).

C – Médicaments à base de 5-fluorouracile (0,5 %) (administrés par voie sous-cutanée)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Les informations existantes relatives au déficit en DPD à la rubrique 4.4 doivent être remplacées par ce qui suit]

L'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) joue un rôle important dans la dégradation du fluorouracile. Une inhibition, un déficit ou une activité réduite de cette enzyme peut donner lieu à une accumulation de fluorouracile. Cependant, comme l'absorption percutanée du fluorouracile est négligeable lorsque [NOM DU PRODUIT] conformément au résumé des caractéristiques du produit, on ne s'attend à aucune différence au niveau du profil de tolérance de [NOM DU PRODUIT] dans cette sous-population, et aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire.

Notice

Rubrique 2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [NOM DU PRODUIT]**

Avertissements et précautions

[Les informations existantes relatives au déficit en DPD doivent être remplacées par ce qui suit]

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser [NOM DU PRODUIT]

- si vous savez que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (déficit complet en DPD)

D – Médicaments à base de flucytosine

Résumé des caractéristiques du produit

[Les informations existantes relatives au déficit en DPD dans les rubriques 4.3 et 4.4 doivent être remplacées par ce qui suit]

Rubrique 4.3 Contre-indications

Déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Le 5-fluorouracile est un métabolite de la flucytosine. La DPD est une enzyme qui joue un rôle clé dans le métabolisme et l'élimination du 5-fluorouracile. Le risque d'effets indésirables sévères liés au médicament est donc accru lorsque [NOM DU PRODUIT] est utilisé chez des personnes présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

La détermination de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsqu'une toxicité médicamenteuse est confirmée ou suspectée. En cas de toxicité médicamenteuse suspectée, il faudra envisager d'arrêter le traitement par [NOM DU PRODUIT].

Notice

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [NOM DU PRODUIT]

[Les informations existantes relatives au déficit en DPD doivent être remplacées par ce qui suit]

Ne prenez jamais [NOM DU PRODUIT] si vous savez que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (déficit complet en DPD).