

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da informação do medicamento são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

[A informação do medicamento existente deverá ser alterada (inserção, substituição ou eliminação, conforme apropriado] para refletir o texto acordado, conforme fornecido a seguir]

A - Medicamentos que contenham 5-fluorouracilo (via intravenosa), capecitabina e tegafur:

Resumo das Características do Medicamento

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD nas secções 4.3 e 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

4.3 Contraindicações

[Esta secção deve incluir o seguinte texto]

Deficiência completa conhecida da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (ver secção 4.4),

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[Deverá ser <acrescentada> <revista> a advertência da seguinte forma:

Deficiência da dihidropirimidina desidrogenase (DPD):

A atividade da DPD é limitante da velocidade do catabolismo do 5-fluorouracilo (ver secção 5.2). Os doentes com deficiência da DPD estão, portanto, em risco acrescido de toxicidade relacionada com as fluoropirimidinas, incluindo, por exemplo, estomatite, diarreia, inflamação das mucosas, neutropenia e neurotoxicidade.

A toxicidade relacionada com a deficiência da DPD ocorre, geralmente, durante o primeiro ciclo do tratamento ou após um aumento da dose.

Deficiência completa da DPD

A deficiência completa da DPD é rara (0,01-0,5% de caucasianos). Os doentes com deficiência completa da DPD estão em alto risco de toxicidade com risco de vida ou fatal, e não podem ser tratados com [Nome de fantasia] (ver secção 4.3).

Deficiência parcial da DPD

Calcula-se que a deficiência parcial da DPD afeta 3-9% da população caucasiana. Os doentes com deficiência parcial da DPD estão em risco acrescido de toxicidade grave e com potencial risco de vida. Deve considerar-se a redução da dose inicial para limitar esta toxicidade. Deve considerar-se a deficiência da DPD como um parâmetro a ser tido em conta ao efetuar-se a redução da dose, juntamente com outras determinações de rotina. A redução da dose inicial pode ter um impacto na eficácia do tratamento. Na ausência de toxicidade grave, podem aumentar-se as doses subsequentes sob monitorização cuidadosa.

Testes para deteção da deficiência da DPD

Recomenda-se a realização de testes do fenótipo e/ou genótipo antes do início do tratamento com [Nome de fantasia] apesar das incertezas respeitantes às metodologias ótimas dos testes pré-tratamento. Deve ter-se em consideração as normas de orientação clínicas aplicáveis.

Caracterização genotípica da deficiência da DPD

Os testes pré-tratamento para deteção de mutações raras do gene DPYD podem identificar doentes com deficiência da DPD.

As quatro variantes do DPYD, c.1905+1G>A [também conhecida por DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3, podem causar a ausência completa ou a redução da atividade enzimática da DPD. Outras variantes raras também podem estar associadas a um risco acrescido de toxicidade grave ou com risco de vida.

Sabe-se que certas mutações homozigóticas e certas mutações heterozigóticas compostas no locus do gene DPYD (p.ex., combinações das quatro variantes com pelo menos um alelo de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) causam a ausência completa ou quase completa da atividade enzimática da DPD.

Os doentes com certas variantes heterozigóticas de DPYD (incluindo as variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) têm um maior risco de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas.

A frequência do genótipo heterozigótico c.1905+1G>A no gene DPYD em doentes caucasianos é de cerca de 1%, 1,1% na variante c.2846A>T, 2,6-6,3% na variante c.1236G>A/HapB3 e de 0,07 a 0,1% na variante c.1679T>G.

Os dados sobre a frequência das quatro variantes de DPYD nas outras populações além da caucasiana, são limitados. Presentemente, considera-se que as quatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) estão praticamente ausentes nas populações de origem africana (-americana) ou asiática.

Caracterização fenotípica da deficiência da DPD

Para a caracterização fenotípica da deficiência da DPD, recomenda-se a determinação dos níveis sanguíneos pré-terapêuticos do substrato uracilo (U) endógeno da DPG no plasma.

Concentrações elevadas no pré-tratamento de uracilo estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar da incerteza no que respeita aos limiares de uracilo definirem a deficiência completa ou parcial da DPD, deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml é indicativo de deficiência parcial da DPD e que está associado a um risco acrescido de toxicidade pelas fluoropirimidinas. Deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 150 ng/ml é indicativo de deficiência completa da DPD e que está associado a um risco acrescido com risco de vida ou fatal de toxicidade pelas fluoropirimidinas.

[O texto seguinte também deverá ser introduzido apenas para medicamentos que contenham 5-fluorouracilo (via intravenosa)]

Monitorização terapêutica de medicamentos (TDM) com 5-fluorouracilo

A TDM do 5-fluorouracilo pode melhorar os resultados clínicos em doentes medicados com perfusões de 5-fluorouracilo reduzindo as toxicidades e melhorando a eficácia. A AUC é suposta variar entre 20 e 30 mg x h/l.

Folheto Informativo

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Secção 2 O que precisa de saber antes de utilizar [Nome de fantasia]

Não utilize [Nome de fantasia]:

- se souber que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa da DPD).

Advertências e precauções

[Esta secção deve incluir o seguinte texto]

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar [Nome de fantasia]

- se souber que tem uma deficiência parcial na atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)
- se tem um familiar com uma deficiência parcial ou completa da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)

Deficiência da DPD: A deficiência da DPD é uma doença genética, que normalmente não está associada a problemas de saúde, exceto se tomar certos medicamentos. Se tiver uma deficiência da DPD e tomar [Nome de fantasia], tem um risco aumentado de efeitos secundários graves (listados na secção 4. Efeitos secundários possíveis). Recomenda-se que seja submetido a um teste para deteção da deficiência da DPD antes do início do tratamento. Se não tiver nenhuma atividade da enzima não deve tomar [Nome de fantasia]. Se tiver uma atividade reduzida da enzima (deficiência parcial), o seu médico poderá receitar uma dose mais baixa. Se tiver resultados negativos do teste da deficiência da DPD, podem ainda ocorrer efeitos secundários graves com risco de vida.

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

[Para medicamentos contendo capecitabina acrescentar a seguir o parágrafo seguinte:

Se identificados numa fase inicial, estes efeitos secundários geralmente melhoram nos 2 a 3 dias após a interrupção do tratamento. No entanto, se estes efeitos secundários persistirem contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode dizer-lhe para recomeçar o tratamento com uma dose mais baixa.

No caso de medicamentos que não estão alinhados com Xeloda, deverá ser acrescentada a declaração após "pare imediatamente de tomar [Nome de fantasia]..."

Se ocorrerem estomatite (feridas na sua boca e/ou garganta), inflamação das mucosas, diarreia, neutropenia (maior risco de infecções) ou neurotoxicidade durante o primeiro ciclo do tratamento, poderá estar presente uma deficiência da DPD, (ver a secção 2: "Advertências e precauções").

B - Medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (5%) (uso cutâneo)

Resumo das Características do Medicamento

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD nas secção 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

É improvável uma toxicidade sistémica significativa do medicamento por absorção percutânea de fluorouracilo quando [Nome de fantasia] é administrado de acordo com a informação de prescrição aprovada. Contudo, a sua probabilidade aumenta se o medicamento for utilizado em áreas da pele nas quais a função de barreira está comprometida (p. ex., cortes), se o medicamento for aplicado sob um

penso oclusivo e/ou em indivíduos com deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD). A DPD é uma enzima essencial envolvida na metabolização e eliminação do fluorouracilo. Pode considerar-se a determinação da atividade da DPD sempre que a toxicidade sistémica do medicamento for confirmada ou suspeita. Foram feitas notificações de maior toxicidade em doentes que têm uma atividade reduzida da enzima dihidropirimidina desidrogenase. No caso de suspeita de toxicidade sistémica do medicamento, o tratamento com [Nome de fantasia] deve ser suspenso.

Folheto Informativo

Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar [NOME DO PRODUTO]

Advertências e precauções

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar [Nome de fantasia]

- se souber que tem diminuição ou ausência da atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência parcial ou completa de DPD).

C - Medicamentos que contêm 0.5-fluorouracilo (5%) (uso cutâneo)

Resumo das Características do Medicamento

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD nas secção 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

A enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) desempenha um papel importante na decomposição do fluorouracilo. A inibição, deficiência ou diminuição da atividade desta enzima pode resultar na acumulação de fluorouracilo. Contudo, como a absorção percutânea de fluorouracilo é desprezável quando [Nome de fantasia] é administrado de acordo com a informação de prescrição aprovada, não se antecipam diferenças no perfil de segurança de [Nome de fantasia] nesta subpopulação e não se consideram necessários ajustes posológicos.

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [Nome de fantasia]

Advertências e precauções

[A informação existente respeitante à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar [Nome de fantasia]

- se souber que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa de DPD).

D – Medicamentos que contêm flucitosina

Resumo das Características do Medicamento

[A informação existente relativa à deficiência de DPD nas secções 4.3 e 4.4 deverá ser substituída pelo seguinte]

Secção 4.3 Contra-indicações

Deficiência completa conhecida de dihidropirimidina desidrogenase (DPD).

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)

O 5-fluorouracilo é um metabolito da flucitosina. A DPD é uma enzima essencial envolvida no metabolismo e eliminação do 5-fluorouracilo. Portanto, o risco de toxicidade grave pelo medicamento aumenta sempre que [Nome de fantasia] for utilizado em indivíduos com deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD).

Pode considerar-se a determinação da atividade da DPD sempre que a toxicidade do medicamento for confirmada ou suspeita. No caso de suspeita de toxicidade do medicamento, deve ter-se em consideração a suspensão do tratamento com [Nome de fantasia].

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [Nome de fantasia]

[A informação existente relativa à deficiência de DPD deverá ser substituída pelo seguinte]

Não tome [Nome de fantasia] se souber que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa de DPD).