

Anexa III

Modificări ale secțiunilor relevante din informațiile despre medicament

Notă:

Aceste modificări ale secțiunilor relevante din informațiile despre medicament sunt rezultatul unei proceduri de arbitraj.

Informațiile despre medicament pot fi, ulterior, actualizate de către autoritățile competente din Statele Membre, în mod corespunzător, în conformitate cu procedurile prezentate la Capitolul 4 al Titlului III, din Directiva 2001/83/EC.

Modificări ale secțiunilor relevante din informațiile despre medicament

[Informațiile curente despre medicament vor fi modificate (prin adăugare, înlocuire sau ștergere a textului, în mod corespunzător) pentru a reflecta textul convenit, așa cum este prezentat mai jos]

A - Medicamentele care conțin 5-fluorouracil (administrat intravenos), capecitabină și tegafur:

Rezumatul caracteristicilor produsului

[Informațiile existente la punctele 4.3 și 4.4 privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

4.3 Contraindicații

[Această secțiune trebuie să conțină următoarea formulare textuală]

Deficit total de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) cunoscut (vezi pct 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Trebuie <adăugată> <revizuită> o atenționare după cum urmează]

Deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD):

Activitatea DPD are efect de limitare a vitezei în catabolizarea 5-fluorouracilului (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu deficit de DPD au, prin urmare, un risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine, care include spre exemplu stomatită, diaree, inflamație a mucoaselor, neutropenie și neurotoxicitate.

Toxicitatea asociată deficitului de DPD apare de obicei în timpul primului ciclu de tratament sau după o creștere a dozei.

Deficit total de DPD

Deficitul total de DPD este rar (0,01-0,5% din populația caucaziană). Pacienții cu deficit total de DPD au cel mai mare risc de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces și nu trebuie tratați cu <Denumirea medicamentului> (vezi pct. 4.3).

Deficit parțial de DPD

Deficitul parțial de DPD afectează estimativ 3-9% din populația caucaziană. Pacienții cu deficit parțial de DPD au un risc crescut de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces. Pentru a limita toxicitatea la acești pacienți, poate fi luată în considerare o reducere a dozei inițiale. Deficitul de DPD trebuie considerat un parametru de luat în seamă împreună cu alte măsuri de rutină pentru reducerea dozei. Reducerea dozei inițiale poate afecta eficacitatea tratamentului. În absența toxicității severe, dozele ulterioare pot fi crescute, cu monitorizarea atentă a pacientului.

Testarea deficitului de DPD

Înainte de inițierea tratamentului cu [Denumirea medicamentului] se recomandă testarea fenotipului și/sau genotipului, în ciuda incertitudinii privind metodologiile optime de testare pre-tratament. Trebuie avute în vedere ghidurile clinice aplicabile.

Caracterizarea genotipică a deficitului de DPD

Testarea pentru mutații rare ale genei DPYD înainte de începerea tratamentului poate identifica pacienții cu deficit de DPD.

Cele patru variante ale DPYD c.1905+1G>A [cunoscută și ca DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot determina absența completă sau reducerea activității enzimatice a DPD. Alte variante rare pot fi, de asemenea, asociate unui risc crescut de toxicitate severă sau care poate pune în pericol viața.

Anumite mutații homozigote și anumite mutații heterozigote compuse ale locusului genei DPYD (de exemplu, combinații ale celor patru variante cu cel puțin o alelă a variantei c.1905+1G>A sau c.1679T>G) determină absența completă sau aproape completă a activității enzimatice a DPD.

Pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (incluzând variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) prezintă un risc crescut de toxicitate severă, atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.

La pacienții caucazieni, frecvența genotipului heterozigot c.1905+1G>A în gena DPYD este în jur de 1%, 1,1% pentru variantele c.2846A>T, de 2,6-6,3% pentru variantele c.1236G>A/HapB3 și de 0,07 până la 0,1% pentru variantele c.1679T>G.

Datele privind frecvența celor patru variante ale DPYD la alte populații decât cea caucaziană sunt limitate. La momentul actual, cele patru variante ale DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate practic absente în populațiile de origine africană (-americană) sau asiatică.

Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD

Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea concentrației plasmatice de uracil (U), substrat endogen al DPD, înainte de începerea tratamentului.

Concentrațiile plasmatice mari de uracil înainte de începerea tratamentului sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. Cu toate că valorile-prag ale concentrațiilor plasmatice de uracil nu pot indica exact deficitul total sau parțial de DPD, o concentrație sanguină de uracil ≥ 16 ng/ml și < 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului parțial de DPD și trebuie asociată unui risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine. O concentrație sanguină de uracil ≥ 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului total de DPD și trebuie asociat unui risc de toxicitate la fluoropirimidine care poate pune în pericol viața sau care duce la deces.

[De asemenea, următoarea formulare textuală trebuie adăugată numai pentru medicamentele care conțin 5-fluorouracil (administrat intravenos)]

Monitorizarea terapeutică a medicamentului (MTM) pentru 5-fluorouracil

MTM pentru 5-fluorouracil poate îmbunătăți rezultatul clinic la pacienții cărora li se administrează 5-fluorouracil în perfuzie continuă, prin reducerea toxicității și îmbunătățirea eficacității. ASC țintă trebuie să fie între 20 și 30mg x oră/l.

Prospect

[Informațiile existente privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

Punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [Denumirea medicamentului]

Nu utilizați [**Denumirea medicamentului**]:

- dacă știți că sunteți o persoană care nu prezintă activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD).

Atenționări și precauții

[această secțiune trebuie să includă următoarea formulare textuală:]

Înainte să utilizați [Denumirea medicamentului], adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă știți că aveți un deficit parțial al activității enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)
- dacă un membru al familiei are deficit parțial sau total de enzimă dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)

Deficitul de DPD: Deficitul de DPD este o afecțiune genetică, care nu este în mod obișnuit asociată cu probleme de sănătate, cu excepția cazului în care vi se administrează anumite medicamente. Dacă aveți un deficit de DPD și utilizați [Denumirea medicamentului], prezentați un risc crescut de reacții adverse severe (enumerare la punctul 4 „Reacții adverse posibile”). Este recomandat să vă testați pentru depistarea deficitului de DPD înainte de începerea tratamentului. Nu utilizați [Denumirea medicamentului] dacă nu prezentați activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD). Dacă aveți o activitate redusă a enzimei (deficit parțial), medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică. Chiar dacă testul pentru deficitul de DPD este negativ, pot să apară reacții adverse severe sau care pun în pericol viața.

Punctul 4. Reacții adverse posibile

[Pentru medicamentele care conțin capecitabină se va adăuga sub paragraful următor:

Dacă sunt abordate din timp, aceste reacții adverse se pot ameliora în decurs de 2-3 zile de la întreruperea tratamentului. Dacă aceste reacții adverse se manifestă în continuare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Acesta vă poate recomanda să reîncepeți tratamentul cu o doză mai mică.

Pentru medicamentele care nu sunt aliniate cu Xeloda, mențiunea trebuie adăugată în listă după „întrerupeți imediat tratamentul cu <Denumirea medicamentului> ...”]

Dacă apare stomatită (ulcerații la nivelul gurii și/sau gâtului), inflamație a mucoaselor, diaree, neutropenie (risc crescut de infecții), sau neurotoxicitate în timpul primului ciclu de tratament, este posibil să prezentați un deficit de DPD (vă rugăm să vedeți pct. 2 „Atenționări și precauții”).

B - Medicamentele care conțin 5-fluorouracil (5%) (administrat cutanat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Informațiile existente la punctul 4.4 privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

Când [Denumirea medicamentului] se administrează conform indicațiilor de prescriere aprobate este puțin probabil să apară toxicitate medicamentoasă sistemică semnificativă prin absorbția percutanată a fluorouracilului. Cu toate acestea, probabilitatea de apariție a toxicității crește dacă medicamentul este utilizat pe porțiuni ale pielii unde funcția de barieră este afectată (spre exemplu, prezența tăieturilor), dacă medicamentul este aplicat sub un pansament ocluziv, și/sau la pacienții cu deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD). DPD este o enzimă-cheie implicată în metabolizarea și eliminarea fluorouracilului. În caz de toxicitate medicamentoasă sistemică, suspectată sau confirmată, trebuie avută în vedere determinarea activității DPD. Au fost raportate cazuri de toxicitate crescută la

pacienții cu activitate redusă a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază. În cazul suspiciunii de toxicitate medicamentoasă sistemică trebuie oprit tratamentul cu [Denumirea medicamentului].

Prospect

Punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [Denumirea medicamentului]

Atenționări și precauții

[Informațiile existente privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

Înainte să utilizați [Denumirea medicamentului], adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă știți că sunteți o persoană cu activitate redusă sau care nu prezintă activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (deficit parțial sau total de DPD).

C - Medicamentele care conțin 5-fluorouracil (0,5%) (administrat cutanat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Informațiile existente la punctul 4.4 privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

Enzima dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) are un rol important în metabolizarea fluorouracilului. Inhibarea, deficitul sau scăderea activității acestei enzime pot determina acumularea de fluorouracil. Cu toate acestea, deoarece absorbția percutanată a fluorouracilului este neglijabilă la administrarea [Denumirea medicamentului] conform indicațiilor de prescriere aprobate, nu este de așteptat să existe diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță al [Denumirea medicamentului] la această categorie de pacienți și nu sunt considerate necesare ajustări ale dozelor.

Prospect

Punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [Denumirea medicamentului]

Atenționări și precauții

[Informațiile existente privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

Înainte să utilizați [Denumirea medicamentului], adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă știți că sunteți o persoană care nu prezintă activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD)

D - Medicamentele care conțin flucitozină

Rezumatul caracteristicilor produsului

[Informațiile existente la punctele 4.3 și 4.4 privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

Punctul 4.3 Contraindicații

Deficit total de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) cunoscut.

Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deficit enzimatic de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)

5-Fluorouracil este un metabolit al flucitозinei. DPD este o enzimă-cheie implicată în metabolizarea și eliminarea 5-fluorouracilului. Așadar, riscul de toxicitate medicamentoasă severă este crescut când [Denumirea medicamentului] este utilizat la pacienți cu deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD).

În caz de toxicitate medicamentoasă, suspectată sau confirmată, trebuie avută în vedere determinarea activității DPD. În cazul suspiciunii de toxicitate medicamentoasă trebuie avută în vedere oprirea tratamentului cu [Denumirea medicamentului].

Prospect

Punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [Denumirea medicamentului]

[Informațiile existente privind deficitul de DPD trebuie înlocuite cu următoarele]

Nu utilizați [Denumirea medicamentului] dacă știți că sunteți o persoană care nu prezintă activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD).