

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para 5-fluorouracilo (administración i.v.), las conclusiones científicas son las siguientes:

Los datos disponibles sobre la deficiencia de DPD (dehidropirimidina deshidrogenasa), así como los beneficios y limitaciones de un genotipado previo en pacientes tratados con 5-fluorouracilo y su profármaco capecitabina se debatieron en la UE en 2017 (actas del PRAC de julio de 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) consideró que la información del producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (administración i.v.) se debe actualizar para incluir información sobre la deficiencia de DPD y el genotipado de DPYD de acuerdo con las conclusiones de esta revisión.

Se debe eliminar la información de la sección 4.9 del Resumen de las características del producto (RCP) que señala que no existe un antídoto específico, ya que esto no estaría en consonancia con los datos de la bibliografía médica revisada.

Asimismo, los datos del periodo de referencia, los datos acumulados, los informes publicados y un plausible mecanismo de acción indican que es posible una asociación entre el tratamiento con 5-fluorouracilo (administración i.v.) y encefalopatía hiperamoniémica. El pronóstico clínico de encefalopatía hiperamoniémica, así como los riesgos conocidos de leucoencefalopatía, depende en gran medida del diagnóstico temprano de la enfermedad y del tratamiento inmediato; por tanto, se debe añadir una advertencia para garantizar la detección y el tratamiento tempranos. El posible mecanismo y la proporción de pacientes con insuficiencia renal o hepática entre los casos de encefalopatía hiperamoniémica respaldan la teoría de que estos podrían ser factores de riesgo para este acontecimiento adverso. Esto también se debe reflejar en la sección 4.4. Además, se debe incluir encefalopatía hiperamoniémica en la sección 4.8 del RCP. La leucoencefalopatía es un riesgo conocido en pacientes que reciben altas dosis de 5-FU y en pacientes con deficiencia de DPD. Si bien estos datos son limitados, la información extraída de la bibliografía médica no permite descartar el hecho de que también puede ser un riesgo a dosis bajas o en pacientes sin deficiencia de DPD. La redacción existente en la sección 4.8 se debe actualizar en consonancia.

Los trastornos cardíacos son un importante riesgo identificado del 5-fluorouracilo. Teniendo en cuenta toda la información disponible sobre cardiotoxicidad en pacientes tratados con 5-fluorouracilo, incluido un artículo reciente de posición de la sociedad europea y una guía de oncología actualizada, el PRAC consideró que se debe reflejar una advertencia en la sección 4.4 para describir el tipo de cardiotoxicidad observada y advertir de que esto es más frecuente en pacientes que reciben perfusiones continuas. Impulsar el control de la función cardíaca durante el tratamiento e interrumpir el tratamiento en caso de cardiotoxicidad grave. La advertencia también debe informar de que antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias pueden ser un factor de riesgo de reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los pacientes que han sufrido dolor torácico durante los ciclos de tratamiento o los pacientes con antecedentes de cardiopatía. También demuestra una relación causal entre el tratamiento con 5-fluorouracilo y los casos de parada cardíaca y pericarditis. Esto se debe incluir como reacciones adversas al medicamento en la información del producto. Según los datos de bibliografía médica y notificaciones espontáneas, el PRAC consideró que existe una relación causal entre el tratamiento con 5-fluorouracilo y pericarditis. Estas reacciones adversas al medicamento se deben incluir en la información del producto con "frecuencia no conocida".

Se han identificado casos clínicos de parada cardíaca, neutropenia febril e infecciones tras el tratamiento con 5-fluorouracilo. Estas reacciones adversas al medicamento se deben incluir en la información del producto de las especialidades farmacéuticas que contienen 5-fluorouracilo (administración i.v.).

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para 5 fluorouracilo (administración i.v.), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) 5 fluorouracilo (administración i.v.) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen 5 fluorouracilo (administración i.v.) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los
medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.3

Se debe añadir la contraindicación siguiente:

- **En pacientes con ausencia completa conocida de actividad de la dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4)**

- Sección 4.4

Se deben añadir las advertencias siguientes:

Cardiotoxicidad

El tratamiento con fluoropirimidina se ha asociado a cardiotoxicidad, incluido infarto de miocardio, angina, arritmias, miocarditis, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos (incluidos casos muy raros de prolongación del intervalo QT). Estas reacciones adversas son muy frecuentes en pacientes que reciben 5-fluorouracilo en perfusión continua en lugar de inyección intravenosa rápida. Los antecedentes de enfermedad de las arteri coronarias pueden ser un factor de riesgo para reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los pacientes que han sufrido dolor torácico durante los ciclos de tratamiento o los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Durante el tratamiento con fluorouracilo se debe controlar de forma regular la función cardíaca. En caso de cardiotoxicidad grave, hay que interrumpir el tratamiento.

[...]

Encefalopatía

Se han notificado casos de poscomercialización de encefalopatías (incluidas encefalopatías hiperamoniémica y leucoencefalopatía) asociados al tratamiento con 5-fluorouracilo. Los signos o síntomas de encefalopatía incluyen la alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla alguno de estos síntomas, detenga el tratamiento y analice de inmediato las concentraciones de amoníaco en suero. En caso de concentraciones elevadas de amoníaco en suero, iniciar tratamiento para reducir el amoníaco.

Es necesario proceder con precaución al administrar fluorouracilo a pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Los pacientes con la función renal y/o hepática alterada pueden tener un riesgo más elevado de hiperamonemia y encefalopatía hiperamoniémica.

[...]

Deficiencia de dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La toxicidad grave, inesperada y de rara aparición (p. ej., estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad) asociada a 5-fluorouracilo se ha atribuido a la falta de actividad de la DPD.

Los pacientes con una actividad baja o ausente de la DPD, una enzima que participa en la degradación del fluorouracilo, tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves, potencialmente mortales o incluso mortales causadas por el fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no se puede definir de manera precisa, se sabe que los pacientes con ciertas mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el locus del gen *DPYD* (p.ej., variantes *DPYD**2A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3), que pueden causar una ausencia completa o casi completa de actividad enzimática de la DPD (determinado en análisis de laboratorio), presentan un riesgo más elevado de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben tratarse con 5-fluorouracilo (ver sección 4.3). Ninguna dosis ha demostrado ser segura para pacientes con ausencia completa de actividad de la DPD.

Se ha demostrado que los pacientes con ciertas variantes heterocigóticas de *DPYD* (que incluyen las variantes *DPYD**2A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) tienen un riesgo más elevado de toxicidad grave cuando reciben tratamiento con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigótico *DPYD**2A en el gen *DPYD* en pacientes de raza blanca es de alrededor 1 %, 1.1 % para la variante c.2846A>T; del 2.6 al 6.3 % para la variante c.1236G>A/HapB3; y del 0.07 al 0.1 % para la variante c.1679T>G. Se recomienda llevar a cabo un genotipado de estos alelos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave. Los datos de la frecuencia de estas variantes de *DPYD* en poblaciones que no sean de raza blanca son limitados. No se puede descartar el hecho de que otras variantes raras también puedan estar asociadas a un aumento del riesgo de toxicidad grave.

Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigóticas en el gen *DPYD*) y en los que se considera que los beneficios del 5-fluorouracilo superan los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un tratamiento quimioterapéutico alternativo distinto de fluoropirimidina), se deben tratar con suma precaución y someterse a controles frecuentes con ajuste de dosis, en función de la toxicidad. En estos pacientes se puede considerar una reducción de dosis inicial para evitar la toxicidad grave. No disponemos de datos suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad DPD parcial medida con pruebas específicas. Se ha notificado que las variantes *DPYD**2A, c.1679T>G causan una mayor reducción de la actividad enzimática de DPD, comparado con otras variantes, lo que supone un riesgo más elevado de acontecimientos adversos. Las consecuencias de una dosis reducida sobre la eficacia siguen siendo inciertas. Por lo tanto, en ausencia de toxicidad grave, la dosis se puede aumentar siempre que el paciente se someta a un control riguroso.

Los pacientes con resultados negativos para los alelos mencionados anteriormente pueden tener también cierto riesgo de reacciones adversas graves.

En pacientes en los que no se ha identificado deficiencia de DPD y que reciben tratamiento con 5-fluorouracilo, así como en los pacientes con resultados negativos para variaciones específicas de *DPYD*, se pueden producir toxicidades potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda (ver sección 4.9). En el caso de toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Se debe considerar la interrupción permanente en función de la evaluación clínica de la aparición, la duración y la intensidad de la toxicidad observada.

- Sección 4.8

Las reacciones adversas siguientes deben incluirse en la SOC (por sus siglas en inglés) Trastornos de la sangre y del sistema linfático como "frecuentes":

- neutropenia febril

Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Infecciones e infestaciones con frecuencia de "muy frecuentes":

- **infecciones**

Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Trastornos cardíacos con frecuencia de "muy raras":

- **parada cardíaca**

Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Trastornos cardíacos con frecuencia de "frecuencia no conocida":

- **pericarditis**

Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Trastornos del sistema nervioso con frecuencia de "frecuencia no conocida":

- **encefalopatía hiperamoniémica**

Si procede, se debe modificar la descripción de las reacciones adversas siguientes en el SOC Trastornos del sistema nervioso:

- leucoencefalopatía, que incluye ataxia, síndrome cerebeloso agudo, disartria, confusión, desorientación, miastenia, afasia, convulsiones o coma ~~en pacientes que reciben altas dosis de 5-fluorouracilo y en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa~~
- Sección 4.9

Se debe eliminar toda referencia al hecho de que no existe un antídoto.

- Sección 5.2

Se debe añadir lo siguiente:

El 5-fluorouracilo es catabolizado por la enzima dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) a un producto menos tóxico denominado dihidro-5-fluorouracilo (FUH2). La dehidropirimidinasasa rompe el anillo de pirimidina dando lugar al ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Por último, la β -ureido-propionasa rompe el FUPA para obtener α -fluoro- β -alanina (FBAL), que se elimina en orina. La actividad de la dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso limitante del proceso. La deficiencia de DPD puede provocar un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

No use [nombre del producto]:

- si sabe que no tiene actividad de la enzima dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de usar [nombre del producto]

- **si sabe que tiene una deficiencia parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)**
- **si tiene problemas de corazón. Informe a su médico si sufre dolor en el pecho durante el tratamiento.**

Deficiencia de DPD: La deficiencia de DPD es una enfermedad rara presente desde el nacimiento que no se suele asociar a problemas de salud, a menos que reciba determinados medicamentos. Si presenta deficiencia de DPD sin identificar y toma 5-fluorouracilo, tiene un mayor riesgo de sufrir formas agudas graves y de aparición temprana de los efectos adversos incluidos en la sección 4 Posibles efectos adversos. Si le preocupa o tiene algún efecto adverso, consulte forma inmediata a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4 Posibles efectos adversos).

Consulte a su profesional sanitario de inmediato si tiene los signos o síntomas siguientes: nueva aparición de confusión, desorientación u otra alteración del estado mental, dificultad para mantener el equilibrio o la coordinación, alteraciones de la visión. Estos pueden ser signos de encefalopatía que podrían conducir al coma y a la muerte si no se tratan.

4. Posibles efectos adversos

Informe a su médico de inmediato, si se produce cualquiera de los siguientes:

[...]

- dolor en el pecho

- dificultad para respirar

[...]

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- infecciones

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

[...]

- recuento bajo de leucocitos acompañado de fiebre

[...]

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

[...]

- parada cardíaca

[...]

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

[...]

- encefalopatía hiperamoniémica (disfunción cerebral causada por niveles elevados de amoníaco)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03/11/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02/01/2019