

## **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:

A la vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha, una retirada de la exposición o una reexposición positiva, el PRAC considera que la relación causal entre el 5-fluorouracilo (i.v.) y el lupus eritematoso cutáneo es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (i.v.) debe modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen una relación temporal estrecha, una retirada de la exposición o una reexposición positiva, el PRAC considera que una relación causal entre el 5-fluorouracilo (i.v.) y la miocardiopatía por estrés (síndrome de tako-tsubo) es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (i.v.) debe modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen una relación temporal estrecha, una retirada de la exposición o una reexposición positiva, el PRAC considera que la relación causal entre el 5-fluorouracilo (i.v.) y la neumatosis intestinal es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (i.v.) debe modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen una relación temporal estrecha y una retirada positiva de la exposición, el PRAC considera que la relación causal entre el 5-fluorouracilo (i.v.) y el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (i.v.) debe modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen una relación temporal estrecha y una retirada positiva de la exposición, el PRAC considera que la relación causal entre el 5-fluorouracilo (i.v.) y la acidosis láctica es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (i.v.) debe modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen una relación temporal estrecha, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la relación causal entre el 5-fluorouracilo (i.v.) y el síndrome de lisis tumoral es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (i.v.) debe modificarse en consecuencia.

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 el 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 a los Estados Miembros concernidos así como al 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 4.4

Las advertencias deben incluirse y modificarse como sigue:

### Cardiotoxicidad

Se ha asociado cardiotoxicidad con el tratamiento con fluoropirimidina, que incluye infarto de miocardio, angina, arritmias, miocarditis, choque cardiogénico, muerte súbita, **miocardiopatía por estrés (síndrome de tako-tsubo)** y cambios electrocardiográficos (incluidos casos muy raros de prolongación del intervalo QT). Estos acontecimientos adversos son más frecuentes en los pacientes que reciben una infusión continua de 5-FU en lugar de una inyección en bolo. Los antecedentes de arteriopatía coronaria pueden ser un factor de riesgo de **algunas** reacciones adversas cardíacas. Por tanto, se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes que hayan experimentado dolor torácico durante los ciclos de tratamiento, o a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Se debe vigilar periódicamente la función cardíaca durante el tratamiento con 5-FU. En caso de cardiotoxicidad grave, se debe interrumpir el tratamiento.

### Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatías (como encefalopatía hiperamonémica, leucoencefalopatía, **síndrome de encefalopatía posterior reversible [SEPR]**) asociadas al tratamiento con 5-fluorouracilo procedentes de fuentes posteriores a la comercialización. Entre los signos o síntomas de la encefalopatía se encuentran alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente presenta alguno de estos síntomas, se debe suspender el tratamiento y analizar inmediatamente los niveles séricos de amoníaco. En caso de que estos niveles séricos sean elevados, se iniciará el tratamiento de reducción del amoníaco. **La encefalopatía hiperamonémica va acompañada a menudo de acidosis láctica.**

### **Síndrome de lisis tumoral**

**Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral asociados al tratamiento con fluorouracilo procedentes de fuentes posteriores a la comercialización. Se vigilará estrechamente a los pacientes con mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral (p. ej., con insuficiencia renal, hiperuricemia, carga tumoral elevada o progresión rápida del tumor). Se deben considerar medidas preventivas (p. ej., hidratación, corrección de los niveles elevados de ácido úrico).**

- Sección 4.8

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo», con frecuencia «no conocida»:

### **lupus eritematoso cutáneo**

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos cardíacos» con frecuencia «no conocida»:

### **miocardiopatía por estrés (síndrome de tako-tsubo)**

Deben añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos gastrointestinales», con frecuencia «no conocida»:

**neumatosis intestinal**

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos del sistema nervioso», con frecuencia «no conocida»:

**síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)**

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos del metabolismo y de la nutrición», con frecuencia «no conocida»:

**acidosis láctica**

**síndrome de lisis tumoral**

**Prospecto**

Sección 4

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

**Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas posiblemente acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (lupus eritematoso cutáneo [LEC])**

**Enfermedad cardíaca que se manifiesta con dolor torácico, dificultad para respirar, mareos, desmayos, latidos cardíacos irregulares (miocardiopatía por estrés)**

**Aire en la pared intestinal**

**Trastorno grave que se manifiesta con dificultad para respirar, vómitos y dolor abdominal con calambres musculares (acidosis láctica)**

**Trastorno caracterizado por dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios en la visión (síndrome de encefalopatía posterior reversible [SEPR])**

**Complicación grave con una degradación rápida de las células cancerosas que provoca niveles elevados de ácido úrico, potasio y fosfato (síndrome de lisis tumoral)**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh en septiembre de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	31 de octubre de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	30 de diciembre de 2021