

Anexo I

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

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informe periódico de seguridad (IPS) para 5 fluorouracilo (uso intravenoso), las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles en la literatura sobre hipertrigliceridemia, extravasación, colitis, enterocolitis, deficiencia de vitamina B1, encefalopatía de Wernicke y diagnóstico erróneo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), notificaciones espontáneas que incluyen, en algunos casos, una estrecha relación temporal, un resultado positivo en la retirada y/o en la reexposición y en vista de un mecanismo de acción plausible; el PRAC considera que una relación causal entre el uso intravenoso de 5-fluorouracilo y la hipertrigliceridemia, la extravasación, la colitis, la enterocolitis, la deficiencia de vitamina B1, la encefalopatía de Wernicke y el diagnóstico erróneo de deficiencia de DPD es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre producto para los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (para uso intravenoso) se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos de la recomendación.

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

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

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) nacionalmente**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la información del producto (el texto nuevo debe aparecer **subrayado y en negrita**, el texto eliminado debe figurar tachado)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

- Sección 4.4

Una advertencia se debe modificar de la siguiente manera:

Pruebas de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas de fenotipo o genotipo antes de iniciar el tratamiento con 5-fluorouracilo, a pesar de las incertidumbres sobre las metodologías óptimas de pruebas previas al tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas aplicables.

El deterioro de la función renal puede dar lugar a un aumento de los niveles de uracilo en sangre, lo que aumenta el riesgo de diagnóstico erróneo en pacientes con deficiencia de DPD con insuficiencia renal moderada o grave.

[...]

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición de los niveles sanguíneos del sustrato endógeno DPD uracilo (U) en plasma previo al tratamiento. Las concentraciones elevadas de uracilo previo al tratamiento se asocian a un mayor riesgo de toxicidad. A pesar de las incertidumbres sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y se asocia a un mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativo de una deficiencia completa de DPD y se asocia con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas mortal o potencialmente mortal. **Los niveles de uracilo en sangre se deben interpretar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal (ver más arriba "Pruebas de deficiencia de DPD").**

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatías (incluyendo encefalopatía hiperamonémica, leucoencefalopatía, síndrome de encefalopatía posterior reversible [PRES], **encefalopatía de Wernicke**) asociadas al tratamiento con 5-fluorouracilo a partir de fuentes posteriores a la comercialización. Los signos o síntomas de la encefalopatía son alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente presenta alguno de estos síntomas, suspenda el tratamiento y verifique inmediatamente los niveles séricos de amoníaco **y vitamina B1**. En caso de niveles elevados de amoníaco sérico **o deficiencia de vitamina B1**, iniciar el tratamiento **adecuado** para reducir el amoníaco. La encefalopatía hiperamonémica suele ir acompañada de acidosis láctica.

- Sección 4.8

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir a la clasificación por órganos y sistemas "Trastornos del metabolismo y de la nutrición" con una frecuencia no conocida:

- **Hipertrigliceridemia**

- **Deficiencia de vitamina B1**

La siguiente reacción adversa se debe añadir a la clasificación por órganos y sistemas "Trastornos del sistema nervioso" con una frecuencia no conocida:

- **Encefalopatía de Wernicke**

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir a la clasificación por órganos y sistemas "Trastornos gastrointestinales" con una frecuencia no conocida:

- **Enterocolitis**

- **Colitis (incluida colitis necrosante)**

La siguiente reacción adversa se debe añadir a la clasificación por órganos y sistemas "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración" con una frecuencia no conocida:

- **Reacción local causada por extravasación (dolor, hinchazón, eritema)**

Prospecto

No se propone una actualización de la sección 2 correspondiente a las actualizaciones de la sección 4.4 de la ficha técnica. La información actual relativa a la encefalopatía y la deficiencia de DPD es adecuada.

• **Sección 4 Posibles efectos adversos**

No conocida: la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles

- **Niveles elevados de triglicéridos en sangre, un tipo de grasa**

- **Dolor, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la perfusión durante, o poco después, de la inyección/perfusión (se puede deber a que la inyección no penetró correctamente en la vena)**

- **Deficiencia de vitamina B1 y encefalopatía de Wernicke (daño cerebral causado por la deficiencia de vitamina B1)**

- **Inflamación del intestino delgado y grueso causando dolor y diarrea, que puede provocar la muerte del tejido intestinal (colitis, enterocolitis).**

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
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03 de noviembre de 2024
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por el Titular de la Autorización de Comercialización):	04 de enero de 2025