

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para 5 fluorouracil (utilização i.v.), as conclusões científicas são as seguintes:

Os dados disponíveis sobre a deficiência de DPD, bem como os benefícios e limitações de uma genotipagem inicial em doentes tratados com 5-fluorouracilo e o seu pró-fármaco capecitabina, foram discutidos a nível da UE em 2017 ([PRAC minutes July 2017](#); [EMA/H/C/000316/II/0074](#)). O PRAC considerou que a informação dos medicamentos contendo 5-fluorouracil (utilização i.v.) deveria ser atualizada de forma a incluir informação sobre a deficiência de DPD e a genotipagem de DPYD de acordo com as conclusões desta revisão.

Além disso, os dados do intervalo de notificação, dados cumulativos, relatórios de literatura e o mecanismo de ação indicam que existe uma possível associação entre o tratamento com 5-Fluorouracil (utilização i.v.) e a encefalopatia hiperamonémica. O prognóstico clínico da encefalopatia hiperamonémica, bem como o risco conhecido de leucoencefalopatia, é altamente dependente de um diagnóstico precoce da doença e de um tratamento imediato; portanto, deve ser adicionada uma advertência geral para garantir o reconhecimento e o tratamento precoce. O possível mecanismo e a proporção de doentes com insuficiência renal ou hepática entre os casos de encefalopatia hiperamonémica suportam que estes podem ser fatores de risco para este efeito adverso. Isto também deve ser refletido na secção 4.4. A encefalopatia hiperamonémica também deve ser listada na secção 4.8 do RCM. A leucoencefalopatia é um risco conhecido em doentes que recebem doses elevadas de 5-FU e em doentes com deficiência de DPD. Embora os dados sejam limitados, as informações obtidas da literatura não permitem excluir que também possa existir risco em doses mais baixas ou em doentes sem deficiência de DPD. A redação existente na secção 4.8 deve ser atualizada.

As perturbações cardíacas são um importante risco identificado com 5-fluorouracil. Considerando todas as informações disponíveis sobre cardiotoxicidade em doentes tratados com 5-fluorouracilo, incluindo o documento da posição da sociedade europeia recente e as orientações atualizadas sobre oncologia, o PRAC considerou que deve ser inserida uma advertência na secção 4.4 para descrever o tipo de cardiotoxicidade observada e alertar que estes são mais frequentes em doentes que recebem perfusão contínua. Solicitar a monitorização da função cardíaca durante o tratamento e descontinuar o tratamento em caso de cardiotoxicidade grave. A advertência também deve informar que a história prévia de doença arterial coronária pode ser um fator de risco para reações adversas cardíacas. Desta forma, deve ter-se precaução no tratamento de doentes que tenham dor no peito durante os ciclos de tratamento ou doentes com história de doença cardíaca. Também demonstrar uma relação causal entre o tratamento com 5-fluorouracil e casos de paragem cardíaca e pericardite. Estes devem ser incluídos como reações adversas medicamentosas no folheto informativo. Com base em dados da literatura e em notificações espontâneas, o PRAC considerou que existe uma associação causal entre o tratamento com 5-Fluorouracilo e a pericardite. Estas reações adversas medicamentosas devem ser incluídas no folheto informativo com frequência desconhecida. Deve ser removida da secção 4.9 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) qualquer informação sobre a inexistência de um antídoto específico, uma vez que não estaria de acordo com os dados da literatura revista.

Foram identificadas notificações de casos de paragem cardíaca, neutropenia febril e infeções após o tratamento com 5-fluorouracil. Estas reações adversas devem ser incluídas no folheto informativo dos medicamentos que contenham 5- fluorouracilo (utilização i.v.).

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a 5 fluorouracil (utilização i.v.), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) 5 fluorouracil (utilização i.v.), se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas no folheto informativo do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm 5 fluorouracil (i.v) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

A contraindicação deve ser adicionada da seguinte forma:

- **Em doentes com ausência completa conhecida da atividade de di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) (ver secção 4.4)**

- Secção 4.4

A advertência deve ser adicionada da seguinte forma:

Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade tem sido associada ao tratamento com fluoropirimidina, incluindo enfarte do miocárdio, angina, arritmias, miocardite, choque cardiogénico, morte súbita e alterações eletrocardiográficas (incluindo casos muito raros de prolongamento do intervalo QT). Estes efeitos adversos são mais frequentes em doentes que recebem perfusão contínua de 5-fluorouracil do que injeção por bólus. História prévia de doença arterial coronária pode ser um fator de risco para reações adversas cardíacas. Portanto, deve ter-se precaução no tratamento de doentes que tenham dor no peito durante os ciclos de tratamento ou doentes com histórico de doença cardíaca. A função cardíaca deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com fluorouracil. Em caso de cardiotoxicidade grave, o tratamento deve ser descontinuado.

[...]

Encefalopatia

Foram notificados casos de encefalopatias (incluindo encefalopatia hiperamonémica, leucoencefalopatia) associados ao tratamento com 5-fluorouracilo durante a experiência pós-comercialização. Sinais ou sintomas de encefalopatia são estado mental alterado, confusão, desorientação, coma ou ataxia. Se um doente desenvolver algum destes sintomas, descontinue o tratamento e verifique os níveis séricos de amónia imediatamente. No caso de níveis elevados de amónia sérica, inicie o tratamento de redução da amónia.

É necessária precaução quando se administra fluorouracil a doentes com insuficiência renal e/ou hepática. Doentes com compromisso da função renal e/ou hepática podem apresentar risco aumentado de hiperamonemia e encefalopatia hiperamonémica.

[...]

Deficiência de diidropirimidina desidrogenase (DPD)

A toxicidade rara, inesperada e grave (por exemplo, estomatite, diarreia, inflamação da mucosa, neutropenia e neurotoxicidade) associada ao 5-fluorouracilo tem sido atribuída a uma deficiência da atividade da DPD.

Doentes com ausência ou reduzida atividade da DPD, uma enzima envolvida na degradação do fluorouracil, têm maior risco de reações adversas graves, com risco de vida ou fatais causadas pelo fluorouracil. Embora a deficiência de DPD não possa ser

definida com precisão, sabe-se que os doentes com certas mutações homozigóticas ou heterozigóticas no locus do gene DPYD (por exemplo, DPYD * 2A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/Variantes HapB3), que podem causar ausência completa ou quase completa da atividade enzimática da DPD (conforme determinado a partir de ensaios laboratoriais), têm um risco mais elevado de toxicidade, com risco de vida ou fatal, e não devem ser tratados com 5-fluorouracilo (ver secção 4.3). Não foi estabelecida uma dose segura para doentes com ausência completa da atividade da DPD.

Os doentes com determinadas variantes DPYD heterozigóticas (incluindo variantes DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) demonstraram ter um risco aumentado de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas.

A frequência do genótipo DPYD*2A heterozigótico no gene DPYD em doentes caucasianos é cerca de 1 %, 1,1 % para variantes c.2846A>T, 2,6-6,3 % para c.1236G>A/HapB3 e 0,07 % a 0,1 % para c.1679T>G. A genotipagem para estes alelos é recomendada para identificar doentes com risco aumentado de toxicidade grave. Os dados sobre a frequência destas variantes DPYD noutras populações que não caucasianas são limitados. Não se pode excluir que outras variantes raras também possam estar associadas a um risco aumentado de toxicidade grave.

Os doentes com deficiência parcial da DPD (como aqueles com mutações heterozigóticas no gene DPYD) têm de ser tratados com extrema precaução, monitorizados frequentemente e acompanhados de um ajuste de dose de acordo com a toxicidade, sempre que se considere os benefícios do 5-fluorouracilo superiores aos riscos (tendo em conta um regime quimioterapêutico alternativo adequado que não tenha fluoropirimidina). Pode ser considerada uma redução da dose inicial nestes doentes para evitar toxicidade grave. Não há dados suficientes que permitam recomendar uma dose específica em doentes com atividade parcial da DPD, conforme determinado por teste específico. Foi notificado que as variantes DPYD*2A, c.1679T>G levam a uma maior redução na atividade enzimática em comparação com outras variantes com maior risco de efeitos adversos. As consequências na eficácia de uma dose reduzida são atualmente incertas. Portanto, na ausência de toxicidade grave, a dose pode ser aumentada enquanto se monitoriza cuidadosamente o doente.

Os doentes com testes negativos para os alelos mencionados acima ainda podem ter risco de efeitos adversos graves.

Em doentes com deficiência de DPD não reconhecida tratados com 5-fluorouracilo, bem como doentes com resultados negativos para variações específicas de DPYD, podem ocorrer toxicidades potencialmente fatais que se manifestam como sobredosagem aguda (ver secção 4.9). Em caso de toxicidade aguda de grau 2-4, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Deve ser considerada a descontinuação permanente com base na avaliação clínica inicial, duração e gravidade das toxicidades observadas.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na CSO doenças do sangue e do sistema linfático, com frequência frequente:

- **neutropenia febril**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na CSO infeções e infestações com frequência muito frequente:

- **infeções**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na CSO cardiopatias com frequência muito rara:

- **paragem cardíaca**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na CSO cardiopatias com frequência desconhecida:

- **pericardite**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na CSO doenças do sistema nervoso com frequência desconhecida:

- **encefalopatia hiperamonémica**

Se aplicável, a descrição das seguintes reações adversas devem ser alteradas na CSO doenças do sistema nervoso:

- leucoencefalopatia incluindo ataxia, síndrome cerebeloso agudo, disartria, confusão, desorientação, miastenia, afasia, convulsão ou coma ~~em doentes meditados com doses elevadas de 5-FU e em doentes com deficiência de DPD~~
- Secção 4.9

Deve ser excluída qualquer referência ao facto de não existir nenhum antídoto.

- Secção 5.2

Deve ser adicionado o seguinte:

O 5-fluorouracilo é catabolizado pela enzima di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) em dihidro-5-fluorouracilo (FUH2) que é muito menos tóxico. A di-hidropirimidinase cliva o anel de pirimidina para produzir o ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, a β -ureido-propionase cliva o FUPA em α -fluoro- β -alanina (FBAL) que é eliminado na urina. A atividade da di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) é o passo limitante. A deficiência de DPD pode levar ao aumento da toxicidade do 5-fluorouracilo (ver secções 4.3 e 4.4).

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de utilizar Fluorouracilo Accord

Não utilize Fluorouracilo Accord:

- se sabe que não tem atividade da enzima di-hidropirimidina desidrogenase (DPD)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Fluorouracilo Accord

- **se sabe que tem uma deficiência parcial na atividade da enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD)**
- **se tiver problemas com o seu coração. Informe o seu médico se sentir alguma dor no peito durante o tratamento.**

Deficiência de DPD: A deficiência de DPD é uma condição rara presente no nascimento e, geralmente, não está associada a problemas de saúde, a menos que lhe sejam administrados certos medicamentos. Se tem uma deficiência não reconhecida da DPD e toma 5-fluorouracilo, tem um risco aumentado de aparecimento precoce agudo de formas graves dos efeitos secundários indicados na secção 4 Efeitos secundários possíveis. Contacte imediatamente o seu médico se estiver preocupado com algum dos

efeitos secundários ou se notar quaisquer efeitos secundários adicionais não mencionados no folheto (ver secção 4 Efeitos secundários possíveis).

Contacte imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde, se sentir os seguintes sinais ou sintomas: novo início de confusão, desorientação ou estado mental alterado, dificuldade de equilíbrio ou coordenação, perturbações visuais. Estes podem ser sinais de encefalopatia que podem levar a coma e morte, se não forem tratados.

4. Efeitos secundários possíveis

Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, informe imediatamente o seu médico:

[...]

- dor no peito

- dificuldade em respirar

[...]

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- infeções

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

[...]

- contagem baixa de glóbulos brancos acompanhada por febre

[...]

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

Muitos raros: podem afetar até 1 em 10,000 pessoas

[...]

- paragem cardíaca

[...]

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

[...]

- encefalopatia hiperamonémica (disfunção cerebral causada por níveis de amónia elevados)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de Setembro 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 Novembro 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 Janeiro 2019