

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 o 5-fluorouracilo (administração intravenosa), as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o(s) risco(s) e as notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) e/ou reintrodução (*re-challenge*) positiva, o PRAC considera que uma relação causal entre o 5-fluorouracilo (via intravenosa) e o lúpus eritematoso cutâneo é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (via intravenosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o(s) risco(s) e as notificações espontâneas, incluindo uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) e/ou reintrodução (*re-challenge*) positiva, o PRAC considera que uma relação causal entre o 5-fluorouracilo (via intravenosa) e a cardiomiopatia de stress (síndrome de takotsubo) é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (via intravenosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o(s) risco(s) e as notificações espontâneas, incluindo uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) e/ou reintrodução (*re-challenge*) positiva, o PRAC considera que uma relação causal entre o 5-fluorouracilo (via intravenosa) e a pneumatose intestinal é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (via intravenosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o(s) risco(s) e as notificações espontâneas, incluindo uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) positiva, o PRAC considera que uma relação causal entre o 5-fluorouracilo (via intravenosa) e a síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (via intravenosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o(s) risco(s) e as notificações espontâneas, incluindo uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) positiva, o PRAC considera que uma relação causal entre o 5-fluorouracilo (via intravenosa) e a acidose láctica é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (via intravenosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o(s) risco(s) e as notificações espontâneas, incluindo uma relação temporal estreita, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o 5-fluorouracilo (via intravenosa) e a síndrome de lise tumoral é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (via intravenosa) deve ser alterada em conformidade.

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 ao 5-fluorouracilo (administração intravenosa), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) 5-fluorouracilo (administração intravenosa) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação 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-fluorouracilo (administração intravenosa) 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 da Informação do Medicamento (**novos textos sublinhados e a negrito, texto a ser eliminado rasurado**)

Resumo das características do produto

- Secção 4.4

As advertências devem ser incluídas e alteradas do seguinte modo:

Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade tem sido associada à terapêutica com fluoropirimidina, incluindo enfarte do miocárdio, angina de peito, arritmias, miocardite, choque cardiogénico, morte súbita, **cardiomiopatia de stress (síndrome de takotsubo)** e alterações eletrocardiográficas (incluindo casos muito raros de prolongamento do intervalo QT). Estes acontecimentos adversos são mais frequentes em doentes a receber uma perfusão contínua de 5-FU do que uma injeção em bólus. Os antecedentes de doença arterial coronária podem ser um fator de risco para **algumas** reações adversas cardíacas. Devem ser tomadas precauções no tratamento de doentes com dor no peito durante os ciclos de tratamento, ou de doentes com antecedentes de doença cardíaca. A função cardíaca deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com 5- FU. Em caso de cardiotoxicidade grave, o tratamento deve ser interrompido.

Encefalopatia

Foram notificados casos de encefalopatias (incluindo encefalopatia hiperamonémica, leucoencefalopatia, **síndrome de encefalopatia posterior reversível [PRES]**) associados ao tratamento com 5-fluorouracilo a partir de fontes pós-comercialização no mercado. Os sinais ou sintomas de encefalopatia podem incluir estado mental alterado, confusão, desorientação, coma ou ataxia. Se um doente desenvolver qualquer um destes sintomas, interrompa o tratamento e teste imediatamente os níveis séricos de amónia. Em caso de níveis séricos de amónia elevados, iniciar uma terapêutica redutora da amónia. **A encefalopatia hiperamonémica ocorre frequentemente em conjunto com acidose láctica.**

Síndrome de lise tumoral

Foram notificados casos de síndrome de lise tumoral associados ao tratamento com fluorouracilo de fontes pós-comercialização no mercado. Os doentes com risco aumentado de síndrome de lise tumoral (por exemplo, com insuficiência renal, hiperuricemia, elevada carga tumoral, progressão rápida) devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser consideradas medidas preventivas (por exemplo, hidratação, correção dos níveis elevados de ácido úrico).

- Secção 4.8

Deve ser aditada a seguinte reação adversa na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos», com frequência «desconhecida»:

Lúpus eritematoso cutâneo

Deve ser aditada a seguinte reação adversa na CSO «Cardiopatias», com frequência «desconhecida»:

cardiomiopatia de stress (síndrome de takotsubo)

Deve ser aditada a seguinte reação adversa na CSO «Doenças gastrointestinais», com frequência «desconhecida»:

pneumatose intestinal

Deve ser aditada a seguinte reação adversa na CSO «Doenças do sistema imunitário», com frequência «desconhecida»:

síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Deve ser aditada a seguinte reação adversa na CSO «Doenças do metabolismo e da nutrição», com frequência «desconhecida»:

acidose láctica

síndrome de lise tumoral

Folheto informativo

Secção 4

Frequência desconhecida: não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Inflamação da pele que causa manchas vermelhas e escamosas e que pode ocorrer em simultâneo com dores nas articulações e febre (lúpus eritematoso cutâneo [LEC])

Doença cardíaca que se caracteriza por dor no peito, falta de ar, tonturas, desmaio, batimento cardíaco irregular (cardiomiopatia de stress)

Ar na parede intestinal

Doença grave que se caracteriza por dificuldade em respirar, vômitos e dor abdominal com espasmos musculares (acidose láctica)

Doença que se caracteriza por dores de cabeça, confusão, convulsões e alterações da visão (síndrome de encefalopatia posterior reversível [PRES])

Complicação grave com degradação rápida das células cancerosas, o que causa níveis elevados de ácido úrico, potássio e fosfato (síndrome de lise tumoral)

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 de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	31 de outubro de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de dezembro de 2021