

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 (utilização IV), as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre hipertrigliceridemia, extravasamento, colite, enterocolite, deficiência de vitamina B1, encefalopatia de Wernicke e diagnóstico incorreto de deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) provenientes da literatura, notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal próxima, a resolução do acontecimento adverso após a reintrodução do medicamento e/ou a recorrência do acontecimento adverso após a reintrodução do medicamento, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que a existência de uma relação causal entre o 5-fluorouracilo (utilização IV) e hipertrigliceridemia, extravasamento, colite, enterocolite, deficiência de vitamina B1, encefalopatia de Wernicke e diagnóstico incorreto de deficiência de DPD é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm 5-fluorouracilo (para utilização intravenosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

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

Com base nas conclusões científicas relativas ao 5-fluorouracilo (utilização IV), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento (s) que contém (contêm) 5-fluorouracilo (utilização IV) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

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 (o novo texto **está sublinhado e a negrito**, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser acrescentada a advertência seguinte:

Testes para deteção da deficiência de DPD

Recomenda-se a realização de testes do fenótipo e/ou genótipo antes do início do tratamento com fluorouracilo apesar das incertezas respeitantes às metodologias ótimas dos testes pré-tratamento. Deve ter-se em consideração as normas de orientação clínicas aplicáveis.

O compromisso da função renal pode levar a um aumento dos níveis de uracilo no sangue, resultando num risco acrescido de diagnóstico incorreto em doentes com deficiência de DPD com compromisso renal moderado ou grave.

[...]

Caracterização fenotípica da deficiência da DPD

Para a caracterização fenotípica da deficiência da DPD, recomenda-se a determinação dos níveis sanguíneos pré-terapêuticos do substrato uracilo (U) endógeno da DPG no plasma.

Concentrações elevadas no pré-tratamento de uracilo estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar da incerteza no que respeita aos limiares de uracilo definirem a deficiência completa ou parcial da DPD, deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml é indicativo de deficiência parcial da DPD e que está associado a um risco acrescido de toxicidade pelas fluoropirimidinas. Deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 150 ng/ml é indicativo de deficiência completa da DPD e que está associado a um risco acrescido com risco de vida ou fatal de toxicidade pelas fluoropirimidinas. **Os níveis de uracilo no sangue devem ser interpretados com precaução em doentes com compromisso da função renal (ver "Testes para deteção da deficiência de DPD" acima).**

Encefalopatia

Foram notificados casos de encefalopatias (incluindo encefalopatia hiperamonémica, leucoencefalopatia, síndrome de encefalopatia posterior reversível [PRES], **encefalopatia de Wernicke**) associados ao tratamento com 5-fluorouracilo, provenientes de fontes após a comercialização. Os sinais ou sintomas de encefalopatia são estado mental alterado, confusão, desorientação, coma ou ataxia. Se um doente desenvolver qualquer um destes sintomas, suspender o tratamento e testar os níveis séricos de amónia **e de vitamina B1** imediatamente. Em caso de níveis séricos de amónia elevados **ou de deficiência de vitamina B1**, iniciar ~~ammonia-lowering~~ terapêutica **apropriada**. A encefalopatia hiperamonémica ocorre frequentemente em conjunto com a acidose láctica.

- Secção 4.8

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversas devem ser acrescentadas sob a CSO Doenças do metabolismo e da nutrição com uma frequência desconhecida:

- **Hipertrigliceridemia**
- **Deficiência de vitamina B1**

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversas devem ser acrescentadas sob a CSO Doenças do sistema nervoso com uma frequência desconhecida:

- **Encefalopatia de Wernicke**

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversas devem ser acrescentadas sob a CSO Doenças gastrointestinais com uma frequência desconhecida:

- **Enterocolite**
- **Colite (incluindo colite necrosante)**

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversas devem ser acrescentadas sob a CSO Perturbações gerais e alterações no local de administração com uma frequência desconhecida:

- **Reação local causada por extravasamento (dor, edema, eritema)**

Folheto Informativo

Não é proposta uma atualização da secção 2 correspondente às atualizações na secção 4.4 do RCM. A informação atual referente a encefalopatia e deficiência de DPD é suficiente.

- ***Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis***

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

- **Níveis elevados de triglicéridos, um tipo de gordura, no sangue**
- **Dor, vermelhidão ou inchaço no local de perfusão durante a injeção/perfusão ou pouco tempo após a mesma (poderão ser devidos à injeção não entrar na veia corretamente)**
- **Deficiência de vitamina B1 e encefalopatia de Wernicke (lesão cerebral causada por deficiência de vitamina B1)**
- **Inflamação do intestino delgado e grosso que causa dor e diarreia, o que pode levar a morte do tecido intestinal (colite, enterocolite)**

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
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de novembro de 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	4 de janeiro de 2025