

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por  
procedimiento nacional que contienen:**

**5-fluorouracilo (administración i.v.)**

**Fecha de publicación:** 26/10/2018

**Tipo de variación:**

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
  - o PSUSA: C.I.3.a (IAin)
  - o SEÑAL: C.I.z (IAin)

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES)

En caso de duda, para mas información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

**Fecha de implementación: 02/01/2019**

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento** (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

## **FICHA TÉCNICA**

- Sección 4.3

Se debe añadir la contraindicación siguiente:

- **En pacientes con ausencia completa conocida de actividad de la dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4)**

- Sección 4.4

Se deben añadir las advertencias siguientes:

### **Cardiotoxicidad**

**El tratamiento con fluoropirimidina se ha asociado a cardiotoxicidad, incluido infarto de miocardio, angina, arritmias, miocarditis, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos (incluidos casos muy raros de prolongación del intervalo QT). Estas reacciones adversas son muy frecuentes en pacientes que reciben 5-fluorouracilo en perfusión**



continúa en lugar de inyección intravenosa rápida. Los antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias pueden ser un factor de riesgo para reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los pacientes que han sufrido dolor torácico durante los ciclos de tratamiento o los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Durante el tratamiento con fluorouracilo se debe controlar de forma regular la función cardíaca. En caso de cardiotoxicidad grave, hay que interrumpir el tratamiento.

[...]

### Encefalopatía

Se han notificado casos de poscomercialización de encefalopatías (incluidas encefalopatías hiperamoniémica y leucoencefalopatía) asociados al tratamiento con 5-fluorouracilo. Los signos o síntomas de encefalopatía incluyen la alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla alguno de estos síntomas, detenga el tratamiento y analice de inmediato las concentraciones de amoníaco en suero. En caso de concentraciones elevadas de amoníaco en suero, iniciar tratamiento para reducir el amoníaco.

Es necesario proceder con precaución al administrar fluorouracilo a pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Los pacientes con la función renal y/o hepática alterada pueden tener un riesgo más elevado de hiperamonemia y encefalopatía hiperamoniémica.

[...]

### Deficiencia de dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La toxicidad grave, inesperada y de rara aparición (p. ej., estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad) asociada a 5-fluorouracilo se ha atribuido a la falta de actividad de la DPD.

Los pacientes con una actividad baja o ausente de la DPD, una enzima que participa en la degradación del fluorouracilo, tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves, potencialmente mortales o incluso mortales causadas por el fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no se puede definir de manera precisa, se sabe que los pacientes con ciertas mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el locus del gen *DPYD* (p. ej., variantes *DPYD\*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3), que pueden causar una ausencia completa o casi completa de actividad enzimática de la DPD (determinado en análisis de laboratorio), presentan un riesgo más elevado de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben tratarse con 5-fluorouracilo (ver sección 4.3). Ninguna dosis ha demostrado ser segura para pacientes con ausencia completa de actividad de la DPD.

Se ha demostrado que los pacientes con ciertas variantes heterocigóticas de *DPYD* ( que incluyen las variantes *DPYD\*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) tienen un riesgo más elevado de toxicidad grave cuando reciben tratamiento con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigótico *DPYD\*2A* en el gen *DPYD* en pacientes de raza blanca es de alrededor 1 %, 1,1 % para la variante c.2846A>T; del 2,6 al 6,3 % para la variante



**c.1236G>A/HapB3; y del 0,07 al 0,1 % para la variante c.1679T>G. Se recomienda llevar a cabo un genotipado de estos alelos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave. Los datos de la frecuencia de estas variantes de *DPYD* en poblaciones que no sean de raza blanca son limitados. No se puede descartar el hecho de que otras variantes raras también puedan estar asociadas a un aumento del riesgo de toxicidad grave.**

**Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigóticas en el gen *DPYD*) y en los que se considera que los beneficios del 5-fluorouracilo superan los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un tratamiento quimioterapéutico alternativo distinto de fluoropirimidina), se deben tratar con suma precaución y someterse a controles frecuentes con ajuste de dosis, en función de la toxicidad. En estos pacientes se puede considerar una reducción de dosis inicial para evitar la toxicidad grave. No disponemos de datos suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad DPD parcial medida con pruebas específicas. Se ha notificado que las variantes *DPYD*\*2A, c.1679T>G causan una mayor reducción de la actividad enzimática de DPD, comparado con otras variantes, lo que supone un riesgo más elevado de acontecimientos adversos. Las consecuencias de una dosis reducida sobre la eficacia siguen siendo inciertas. Por lo tanto, en ausencia de toxicidad grave, la dosis se puede aumentar siempre que el paciente se someta a un control riguroso.**

**Los pacientes con resultados negativos para los alelos mencionados anteriormente pueden tener también cierto riesgo de reacciones adversas graves.**

**En pacientes en los que no se ha identificado deficiencia de DPD y que reciben tratamiento con 5-fluorouracilo, así como en los pacientes con resultados negativos para variaciones específicas de *DPYD*, se pueden producir toxicidades potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda (ver sección 4.9). En el caso de toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Se debe considerar la interrupción permanente en función de la evaluación clínica de la aparición, la duración y la intensidad de la toxicidad observada.**

- Sección 4.8

Las reacciones adversas siguientes deben incluirse en la SOC (por sus siglas en inglés) Trastornos de la sangre y del sistema linfático como "frecuentes":

- **neutropenia febril**

Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Infecciones e infestaciones con frecuencia de "muy frecuentes":

- **infecciones**

Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Trastornos cardíacos con frecuencia de "muy raras":

- **parada cardíaca**



Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Trastornos cardíacos con frecuencia de "frecuencia no conocida":

- **pericarditis**

Las reacciones adversas siguientes se deben incluir en el SOC Trastornos del sistema nervioso con frecuencia de "frecuencia no conocida":

- **encefalopatía hiperamoniémica**

Si procede, se debe modificar la descripción de las reacciones adversas siguientes en el SOC Trastornos del sistema nervioso:

- leucoencefalopatía, que incluye ataxia, síndrome cerebeloso agudo, disartria, confusión, desorientación, miastenia, afasia, convulsiones o coma ~~en pacientes que reciben altas dosis de 5-fluorouracilo y en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa~~
- Sección 4.9

Se debe eliminar toda referencia al hecho de que no existe un antídoto.

- Sección 5.2

Se debe añadir lo siguiente:

**El 5-fluorouracilo es catabolizado por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) a un producto menos tóxico denominado dihidro-5-fluorouracilo (FUH2). La dihidropirimidinas rompe el anillo de pirimidina dando lugar al ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Por último, la  $\beta$ -ureido-propionasa rompe el FUPA para obtener  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), que se elimina en orina. La actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso limitante del proceso. La deficiencia de DPD puede provocar un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo (ver las secciones 4.3 y 4.4).**

## Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

No use [nombre del producto]:

**- si sabe que no tiene actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de usar [nombre del producto]



- **si sabe que tiene una deficiencia parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)**
- **si tiene problemas de corazón. Informe a su médico si sufre dolor en el pecho durante el tratamiento.**

**Deficiencia de DPD: La deficiencia de DPD es una enfermedad rara presente desde el nacimiento que no se suele asociar a problemas de salud, a menos que reciba determinados medicamentos. Si presenta deficiencia de DPD sin identificar y toma 5-fluorouracilo, tiene un mayor riesgo de sufrir formas agudas graves y de aparición temprana de los efectos adversos incluidos en la sección 4 Posibles efectos adversos. Si le preocupa o tiene algún efecto adverso, consulte forma inmediata a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4 Posibles efectos adversos).**

**Consulte a su profesional sanitario de inmediato si tiene los signos o síntomas siguientes: nueva aparición de confusión, desorientación u otra alteración del estado mental, dificultad para mantener el equilibrio o la coordinación, alteraciones de la visión. Estos pueden ser signos de encefalopatía que podrían conducir al coma y a la muerte si no se tratan.**

#### 4. Posibles efectos adversos

Informe a su médico de inmediato, si se produce cualquiera de los siguientes:

[...]

##### **- dolor en el pecho**

##### **- dificultad para respirar**

[...]

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

##### **- infecciones**

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

[...]

##### **- recuento bajo de leucocitos acompañado de fiebre**

[...]

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

[...]

##### **- parada cardíaca**



[...]

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

[...]

**- encefalopatía hiperamoniémica (disfunción cerebral causada por niveles elevados de amoníaco)**

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh\\_others.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm)