

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für 5-Fluorouracil (zur intravenösen Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die verfügbaren Daten zum DPD-Mangel sowie zum Nutzen und zu den Einschränkungen einer vorab durchgeführten Genotypisierung bei Patienten, die mit 5-Fluorouracil und seinem Prodrug Capecitabin behandelt werden, wurden 2017 auf EU-Ebene erörtert (PRAC-Protokoll, Juli 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). Der PRAC ist der Auffassung, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (zur intravenösen Anwendung) enthalten, der Aktualisierung bedürfen, um Informationen zum DPD-Mangel und zur DPYD-Genotypisierung gemäß den Schlussfolgerungen dieser Prüfung aufzunehmen.

Sämtliche Hinweise darauf, dass kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht, sind aus Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu streichen, da sie nicht mit den geprüften Literaturdaten übereinstimmen.

Zudem weisen Daten aus dem Berichtsintervall, kumulative Daten, Literaturberichte und ein plausibler Wirkmechanismus auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit 5-Fluorouracil (zur intravenösen Anwendung) und hyperammonämischer Enzephalopathie hin. Die klinische Prognose der hyperammonämischen Enzephalopathie sowie das bekannte Risiko einer Leukenzephalopathie sind stark von einer frühzeitigen Diagnose und unverzüglichen Behandlung der Erkrankung abhängig. Daher soll ein allgemeiner Warnhinweis eingefügt werden, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung sicherzustellen. Der mögliche Mechanismus und der Anteil von Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion unter den von hyperammonämischer Enzephalopathie betroffenen Patienten stützen die Annahme, dass dies Risikofaktoren für dieses unerwünschte Ereignis sein könnten. Dies soll auch in Abschnitt 4.4 wiedergegeben werden. Hyperammonämische Enzephalopathie soll ebenfalls in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgenommen werden. Leukenzephalopathie ist ein bekanntes Risiko bei Patienten, die hohe Dosierungen von 5-FU erhalten, sowie bei Patienten mit DPD-Mangel. Wenngleich nur begrenzte Daten vorliegen, kann aufgrund von Informationen in der Literatur nicht ausgeschlossen werden, dass auch bei niedrigeren Dosierungen und bei Patienten ohne DPD-Mangel ein Risiko besteht. Die bestehende Formulierung in Abschnitt 4.8. soll entsprechend aktualisiert werden.

Herzerkrankungen sind ein wichtiges identifiziertes Risiko von 5-Fluorouracil. Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen zur Kardiotoxizität bei mit 5-Fluorouracil behandelten Patienten, einschließlich eines kürzlichen Positionspapiers der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und aktualisierter onkologischer Richtlinien, ist der PRAC der Auffassung, dass in Abschnitt 4.4 ein Warnhinweis aufgenommen werden soll, um die Art der beobachteten Kardiotoxizität zu beschreiben und darauf hinzuweisen, dass diese häufiger bei Patienten auftritt, die eine kontinuierliche Infusion erhalten. Dies dient dazu, eine Überwachung der Herzfunktion während der Behandlung und ein Absetzen der Behandlung im Falle einer schweren Kardiotoxizität zu veranlassen. Der Warnhinweis soll auch beinhalten, dass eine koronare Herzkrankheit in der Anamnese ein Risikofaktor für kardiale Nebenwirkungen sein kann. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten angezeigt, bei denen während der Behandlungszyklen Brustschmerzen aufgetreten sind, sowie bei Patienten mit anamnestisch bekannter Herzerkrankung. Es hat sich auch ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit 5-Fluorouracil und Fällen von Herzstillstand und Perikarditis gezeigt. Diese Nebenwirkungen sollen in den Produktinformationen erwähnt werden. Aufgrund von Literaturdaten und Angaben aus Spontanberichten ist der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit 5-Fluorouracil und Perikarditis besteht. Diese Nebenwirkungen sollen mit der Häufigkeit „unbekannt“ in die Produktinformation aufgenommen werden.

Nach der Behandlung mit 5-Fluorouracil wurden Fälle von Herzstillstand, febriler Neutropenie und Infektionen berichtet. Diese Nebenwirkungen sollen in die Produktinformation von Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (zur intravenösen Anwendung) enthalten, aufgenommen werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für 5-Fluorouracil (zur intravenösen Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die 5-Fluorouracil (zur intravenösen Anwendung) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die 5-Fluorouracil (zur intravenösen Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

Folgende Kontraindikation soll hinzugefügt werden:

- Bei Patienten mit bekannter vollständig fehlender Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4)

- Abschnitt 4.4

Folgende Warnhinweise sollen hinzugefügt werden:

Kardiotoxizität

Die Behandlung mit Fluoropyrimidinen wurde mit Kardiotoxizität, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogener Schock, plötzlicher Tod und Veränderungen im EKG (einschließlich in sehr seltenen Fällen Verlängerung des QT-Intervalls) in Verbindung gebracht. Diese unerwünschten Ereignisse treten häufiger bei Patienten auf, die eine kontinuierliche Infusion mit 5-Fluorouracil erhalten, als bei solchen, die eine Bolusinjektion erhalten. Eine anamnestisch bekannte koronare Herzkrankheit kann ein Risikofaktor für kardiale Nebenwirkungen sein. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten angezeigt, bei denen während der Behandlungszyklen Brustschmerzen aufgetreten sind, sowie bei Patienten mit bekannter Herzerkrankung. Während der Behandlung mit Fluorouracil sollte die Herzfunktion regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer schweren Kardiotoxizität soll die Behandlung abgebrochen werden.

[...]

Enzephalopathie

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalopathien (einschließlich hyperammonämische Enzephalopathie und Leukenzephalopathie) berichtet, die mit der Behandlung mit 5-Fluorouracil im Zusammenhang standen. Zu den Anzeichen und Symptomen einer Enzephalopathie zählen Veränderungen des mentalen Zustands, Desorientierung, Koma oder Ataxie. Falls eins dieser Symptome auftritt, soll die Behandlung sofort unterbrochen werden und die Ammoniakwerte im Serum bestimmt werden. Bei erhöhten Ammoniak-Serumwerten ist eine ammoniaksenkende Behandlung einzuleiten.

Vorsicht ist bei der Verabreichung von Fluorouracil an Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion geboten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion kann ein erhöhtes Risiko für Hyperammonämie und hyperammonämische Enzephalopathie bestehen.

[...]

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel

Seltene, unerwartete und schwere Toxizität bei Anwendung von 5-FU, wie z. B. Stomatitis, Diarrhö, Mukositis, Neutropenie und Neurotoxizität, wurden mit einer

eingeschränkten DPD-Aktivität erklärt. Patienten mit niedriger oder fehlender DPD-Aktivität - ein Enzym, welches am Abbau von Fluorouracil beteiligt ist - haben ein erhöhtes Risiko für schwere, lebensbedrohende oder tödliche Nebenwirkungen, die durch Fluorouracil verursacht werden. Obwohl ein DPD-Mangel nicht genau definiert werden kann, ist bekannt, dass Patienten mit bestimmten homozygoten oder bestimmten komplex heterozygoten Mutationen im DPYD Genort (z.B. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3 Varianten), was ein vollständiges oder nahezu vollständiges Fehlen der enzymatischen DPD-Aktivität zur Folge haben kann (wie in Laborversuchen bestimmt wurde), das höchste Risiko für eine lebensbedrohende oder tödliche Nebenwirkung haben und nicht mit 5-Fluorouracil behandelt werden sollten (siehe Abschnitt 4.3). Es gibt keine nachgewiesene Dosierung, die sicher für Patienten mit vollständig fehlender DPD-Aktivität ist.

Patienten mit bestimmten heterozygoten DPYD Varianten (einschließlich DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3 Varianten) zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizitäten, wenn sie mit 5-Fluoruracil behandelt wurden.

Die Häufigkeit heterozygoter DPYD*2A Genotypen im DPYD Gen in kaukasischen Patienten beträgt etwa 1 %, 1.1 % für c.2846A>T, 2.6 % - 6.3 % für c.1236G>A/HapB3 Varianten und 0.07 % bis 0.1 % für c.1679T>G. Eine Genotypisierung auf diese Allele wird empfohlen, um Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Toxizitäten zu identifizieren. Informationen zur Häufigkeit dieser DPYD Varianten in anderen Populationen als Kaukasier sind begrenzt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere seltene Varianten auch mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizitäten verbunden sein können.

Bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel (wie z. B. diejenigen mit heterozygoten Mutationen im DPYD Genort), bei denen der Nutzen von 5-Fluorouracil gegenüber dem Risiko überwiegt – unter Berücksichtigung der Eignung eines alternativen nicht fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapieschemas -, muss mit extremer Vorsicht vorgegangen werden. Es müssen regelmäßige Kontrollen mit Dosisanpassung je nach Toxizität durchgeführt werden. Bei diesen Patienten kann eine Reduzierung der Startdosis erwogen werden, um schwere Toxizitäten zu vermeiden. Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine bestimmte Dosis bei Patienten mit partieller DPD-Aktivität, die mit einem spezifischen Test gemessen wurde, zu empfehlen. Es wurde berichtet, dass die DPYD*2A, c.1679T>G Varianten zu einer größeren Reduktion der enzymatischen Aktivität führten als die anderen Varianten, verbunden mit einem höheren Risiko für Nebenwirkungen. Die Auswirkung einer reduzierten Dosis auf die Wirksamkeit sind zurzeit ungewiss. Daher könnte, wenn keine schweren Toxizitäten vorliegen, die Dosis erhöht werden, während der Patient sorgfältig überwacht wird. Die Patienten, die auf die oben genannten Allele negativ getestet wurden, können immer noch ein hohes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse haben.

Bei Patienten mit nicht bekanntem DPD-Mangel, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, sowie bei den Patienten, die negativ für spezifische DPYD Varianten getestet wurden, können lebensbedrohliche Toxizitäten auftreten, die sich in Form einer akuten Überdosierung manifestieren (siehe Abschnitt 4.9). Im Fall einer akuten Toxizität vom Grad 2 - 4 muss die Behandlung sofort unterbrochen werden. Eine dauerhafte Unterbrechung sollte in Erwägung gezogen werden, basierend auf der klinischen Bewertung des Beginns, der Dauer und der Schwere der beobachteten Toxizität.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) solle(n) unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „häufig“ hinzugefügt werden:

- **febrile Neutropenie**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) solle(n) unter der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „sehr häufig“ hinzugefügt werden:

- **Infektionen**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) solle(n) unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „sehr selten“ hinzugefügt werden:

- **Herzstillstand**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) solle(n) unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „unbekannt“ hinzugefügt werden:

- **Perikarditis**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) solle(n) unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „unbekannt“ hinzugefügt werden:

- **hyperammonämische Enzephalopathie**

Falls zutreffend soll die Beschreibung der folgende(n) Nebenwirkung(en) unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ geändert werden:

~~Nach Infusion hoher 5-Fluorouracil-Dosen bzw. bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (Leuko-)Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfällen oder Koma.~~ • Abschnitt 4.9

Hinweise darauf, dass kein Antidot zur Verfügung steht, sollen gelöscht werden.

- Abschnitt 5.2

Folgendes soll hinzugefügt werden:

5-Fluorouracil wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-fluorouracil (FUH2) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die β -Ureido-Propionase FUPA zu α -Fluoro- β -alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Produktname] beachten?

[Produktname] darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie wissen, dass das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) bei Ihnen nicht aktiv ist

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Produktname] anwenden,

- **wenn Sie wissen, dass bei Ihnen ein teilweiser Mangel der Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) vorliegt**

- wenn Sie Herzbeschwerden haben. Informieren Sie Ihren Arzt, falls bei Ihnen während der Behandlung Schmerzen im Brustkorb auftreten.

DPD-Mangel: DPD-Mangel ist eine seltene angeborene Erkrankung, die normalerweise nicht mit gesundheitlichen Problemen verbunden ist, außer man nimmt bestimmte Arzneimittel ein. Wenn Sie einen nicht bekannten DPD-Mangel haben und 5-Fluorouracil anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei Ihnen plötzlich und frühzeitig schwerer Formen der Nebenwirkungen, die im Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ gelistet sind. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie Bedenken bezüglich irgendwelcher dieser Nebenwirkungen haben oder wenn Sie zusätzliche Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bei sich beobachten: neu auftretende Verwirrtheit, Desorientierung oder anderweitig veränderter Geisteszustand, Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen, Sehstörungen. Diese könnten Anzeichen einer Enzephalopathie sein, die unbehandelt zum Koma und Tod führen kann.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bei sich bemerken:

[...]

- Brustschmerzen

- Kurzatmigkeit

[...]

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Infektionen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

[...]

- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen zusammen mit Fieber

[...]

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

[...]

- Herzstillstand

[...]

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

[...]

- hyperammonämische Enzephalopathie (eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch erhöhte Ammoniakwerte verursacht wird)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. November 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. Januar 2019