

## **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 Fluorouracil (Synonym: 5-FU) (i.v. Anwendung) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich in einigen Fällen mit engem zeitlichen Zusammenhang, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Fluorouracil (i.v.) und kutanem Lupus erythematodes zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluorouracil (i.v.) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Fluorouracil (i.v.) und Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom) zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluorouracil (i.v.) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge ist der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Fluorouracil (i.v.) und Pneumotisis intestinalis zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluorouracil (i.v.) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, und einer positiven Dechallenge ist der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Fluorouracil (i.v.) und dem posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluorouracil (i.v.) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, und einer positiven Dechallenge ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Fluorouracil (i.v.) und Laktatazidose zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluorouracil (i.v.) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, sowie eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Fluorouracil (i.v.) und dem Tumorlysesyndrom zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluorouracil (i.v.) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

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 Fluorouracil (i.v. Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fluorouracil (i.v.) enthält/enthalten, 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 Fluorouracil (i.v.) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen die CMDh-Stellungnahme 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 4.4

Entsprechende Warnhinweise sollten wie folgt aufgenommen bzw. geändert werden:

#### Kardiotoxizität

Die Behandlung mit Fluoropyrimidinen wurde mit Kardiotoxizität, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogener Schock, plötzlicher Tod, **Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)** 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-FU erhalten, als bei solchen, die eine Bolusinjektion erhalten. Eine anamnestisch bekannte koronare Herzkrankheit kann ein Risikofaktor für **einige** 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 5-FU 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, **posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES]**) berichtet, die mit der Behandlung mit 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. **Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft zusammen mit Laktatazidose auf.**

#### **Tumorlysesyndrom**

**Nach der Markteinführung wurden Fälle von Tumorlysesyndromen berichtet, die mit der Behandlung mit Fluorouracil im Zusammenhang standen. Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom (z. B. mit Nierenfunktionsstörung, Hyperurikämie, hoher Tumormasse, schnellem Fortschreiten der Erkrankung) sollten engmaschig überwacht werden. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Hydratation, Korrektur hoher Harnsäurespiegel) sollten in Betracht gezogen werden.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen]

#### **kutaner Lupus erythematodes**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

#### **Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

**Pneumonatos intestinalis**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

**posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

**Laktatazidose**

**Tumorlysesyndrom**

**Packungsbeilage**

Abschnitt 4

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

**Entzündung der Haut, die rote schuppige Flecken verursacht und möglicherweise zusammen mit Schmerzen in den Gelenken und Fieber auftritt (kutaner Lupus erythematodes [CLE])**

**Herzerkrankungen mit Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht, unregelmäßigem Herzschlag (Stress-Kardiomyopathie)**

**Luft in der Darmwand**

**Schwere Erkrankung mit Atembeschwerden, Erbrechen und Bauchschmerzen mit Muskelkrämpfen (Laktatazidose)**

**Erkrankung, die durch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehstörungen gekennzeichnet ist (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES])**

**Schwere Komplikationen im Zusammenhang mit einem schnellen Abbau von Krebszellen, die hohe Konzentrationen von Harnsäure, Kalium und Phosphat verursachen (Tumorlysesyndrom)**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	31. Oktober 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. Dezember 2021