

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 (intravenöse Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Hypertriglyzeridämie, Extravasation, Kolitis, Enterokolitis, Vitamin-B1-Mangel, Wernicke-Enzephalopathie und Fehldiagnose eines Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangels aus der Fachliteratur und aus spontanen Meldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen und einer positiven De-Challenge und/oder Re-Challenge, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Fluorouracil (i.v. Anwendung) und Hypertriglyzeridämie, Extravasation, Kolitis, Enterokolitis, Vitamin-B1-Mangel, Wernicke-Enzephalopathie und Fehldiagnose eines DPD-Mangels zumindest für eine realistische Möglichkeit. Der PRAC ist zu der Schlussfolgerung gelangt, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluorouracil (intravenöse Anwendung) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung 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 (intravenöse Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fluorouracil (intravenöse Anwendung) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen 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

Ein Warnhinweis soll wie folgt geändert werden:

Untersuchungen auf DPD-Mangel

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Fluorouracil eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinischen Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann zum Anstieg der Uracil-Konzentrationen im Blut führen, so dass bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für die Fehldiagnose eines DPD-Mangels besteht.

[...]

Phänotypische Charakterisierung eines DPD-Mangels

Zur phänotypischen Charakterisierung des DPD-Mangels wird die Messung der Konzentrationen des endogenen DPD-Substrats Uracil (U) im Plasma vor Behandlungsbeginn empfohlen. Erhöhte Uracil-Konzentrationen vor der Behandlung sind mit einem erhöhten Risiko für Toxizität verbunden. Trotz Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen und partiellen DPD-Mangel definieren, sollte ein Uracilspiegel im Blut von ≥ 16 ng/ml und < 150 ng/ml als Indikator für einen partiellen DPD-Mangel angesehen und als ein erhöhtes Risiko für eine Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden. Ein Uracilspiegel im Blut von ≥ 150 ng/ml sollte als Indikator für einen vollständigen DPD-Mangel angesehen werden und als Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden. **Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Uracilspiegel im Blut mit Vorsicht interpretiert werden (siehe oben „Untersuchungen auf DPD-Mangel“).**

Enzephalopathie

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalopathien (einschließlich hyperammonämische Enzephalopathie und Leukenzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES]), **Wernicke-Enzephalopathie**) 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 eines dieser Symptome auftritt, soll die Behandlung sofort unterbrochen werden und die Ammoniak- **und Vitamin-B1**-Werte im Serum sollen bestimmt werden. Bei erhöhten Ammoniak-Serumwerten **oder Vitamin-B1-Mangel** ist eine ~~ammoniaksenkende~~ **entsprechende** Therapie einzuleiten. Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft zusammen mit Laktatazidose auf.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) soll(en) unter der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- **Hypertriglyzeridämie**
- **Vitamin-B1-Mangel**

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

- **Wernicke-Enzephalopathie**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) soll(en) unter der Systemorganklasse „Gastrointestinale Störungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- **Enterokolitis**
- **Kolitis (einschließlich nekrotisierender Kolitis)**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) soll(en) unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- **Lokale Reaktion aufgrund von Extravasation (Schmerzen, Schwellung, Erythem)**

Packungsbeilage

Eine Änderung von Abschnitt 2 entsprechend den Änderungen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird nicht vorgeschlagen. Die derzeitigen Informationen zu Enzephalopathie und DPD-Mangel sind ausreichend.

• **Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- **Erhöhte Blutspiegel von Triglyzeriden, einer Fettart**
- **Schmerzen, Rötung oder Schwellung an der Infusionsstelle während oder kurz nach der Injektion/Infusion (möglicherweise bedingt dadurch, dass die Injektion nicht korrekt in die Vene erfolgt)**
- **Vitamin-B1-Mangel und Wernicke-Enzephalopathie (Schädigung des Gehirns durch Vitamin-B1-Mangel)**
- **Entzündung des Dün- und Dickdarms, die Schmerzen und Durchfall hervorruft und zum Absterben von Darmgewebe führen kann (Kolitis, Enterokolitis)**

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

| | |
|--|------------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh: | Sitzung der CMDh im September 2024 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden: | 03. November 2024 |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 04. Januar 2025 |