

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor 5-fluorouracil (i.v. toediening), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in enkele gevallen een nauw temporeel verband, een positieve deprovocatie en/of herprovocatie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen 5-fluorouracil (i.v.) en cutane lupus erythematoses ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die 5-fluorouracil (i.v.) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder een nauw temporeel verband, een positieve deprovocatie en/of herprovocatie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen 5-fluorouracil (i.v.) en stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die 5-fluorouracil (i.v.) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder een nauw temporeel verband, een positieve deprovocatie en/of herprovocatie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen 5-fluorouracil (i.v.) en pneumatoses intestinales ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die 5-fluorouracil (i.v.) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder een nauw temporeel verband, en een positieve deprovocatie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen 5-fluorouracil (i.v.) en posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die 5-fluorouracil (i.v.) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder een nauw temporeel verband, en een positieve deprovocatie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen 5-fluorouracil (i.v.) en melkzuuracidose ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die 5-fluorouracil (i.v.) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder een nauw temporeel verband, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen 5-fluorouracil (i.v.) en tumorlysisyndroom ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die 5-fluorouracil (i.v.) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor 5-fluorouracil (i.v. toediening) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) 5-fluorouracil (i.v. toediening) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v. toediening) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (**nieuwe tekst** onderstreept en vetgedrukt, **verwijderde tekst** doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwingen dienen te worden en gewijzigd:

Cardiotoxiciteit

Cardiotoxiciteit is in verband gebracht met fluoropyrimidiner therapie, waaronder myocardinfarct, angina, aritmieën, myocarditis, cardiogene shock, plotseling overlijden, **stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie)** en elektrocardiografische veranderingen (waaronder zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij patiënten die een continue infusie met 5-FU krijgen dan bij patiënten die een bolusinjectie krijgen. Een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte kan een risicofactor zijn voor **sommige** cardiale bijwerkingen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten die tijdens behandelingskuren pijn op de borst ondervonden of patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte. De hartfunctie moet tijdens de behandeling met 5-FU regelmatig worden gecontroleerd. In geval van ernstige cardiotoxiciteit dient de behandeling te worden gestaakt.

Encefalopathie

Er zijn na het in de handel brengen gevallen gemeld van encefalopathie (waaronder hyperammonemische encefalopathie, leuko-encefalopathie, **posterieur reversibel encefalopathiesyndroom [PRES]**) in verband met de behandeling met de behandeling met 5-fluorouracil. Tekenen of symptomen van encefalopathie zijn een veranderde geestelijke toestand, verwardheid, desoriëntatie, coma of ataxie. Als een van deze symptomen bij een patiënt optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de serumammoniakspiegels te worden bepaald. In geval van verhoogde serumammoniakspiegels moet een ammoniakverlagende behandeling worden gestart. **Hyperammoniëemische encefalopathie treedt vaak op in combinatie met lactatacidose.**

Tumorlyssyndroom

Er zijn na het in de handel brengen gevallen gemeld van tumorlyssyndroom in verband met de behandeling met fluorouracil. Patiënten met een verhoogd risico op tumorlyssyndroom (bijv. met nierinsufficiëntie, hyperurikemie, hoge tumorlast, snelle progressie) moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Preventieve maatregelen (bijv. hydratatie, correctie van hoge urinezuurconcentraties) moeten worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

cutane lupus erythematoses

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC 'Hartaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

Stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie)

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC 'Maagdarmsstelselaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

pneumosis intestinalis

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC 'Zenuwstelselaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC 'Voedings- en stofwisselingsstoornissen' met de frequentie 'niet bekend':

lactatacidose

tumorlyssyndroom

Bijsluiter

Rubriek 4

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Ontsteking van de huid die rode, schilferige plekken veroorzaakt en mogelijk optreedt samen met pijn in de gewrichten en koorts (cutane lupus erythematodes [CLE])

Hartziekte die samen gaat met pijn op de borst, kortademigheid, duizeligheid, flauwvallen en onregelmatige hartslag (stressgeïnduceerde cardiomyopathie)

Lucht in de darmwand

Ernstige aandoening die samen gaat met ademhalingsproblemen, overgeven en buikpijn met spierkrampen (melkzuuracidose)

Aandoening gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, aanvallen en veranderingen in het gezichtsvermogen (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom [PRES])

Ernstige complicatie met snelle afbraak van kankercellen die hoge concentraties urinezuur, kalium en fosfaat veroorzaakt (tumorlyssyndroom)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	31 oktober 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 december 2021