



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 06.11.2024
Kontakt: Ing. Veronika Heimlich BSc
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-103704673-A-241106

PHV-issue: Fluorouracil (intravenöse Anwendung)

Sehr geehrte Damen und Herren,

Aufgrund eines PSUR Single Assessments (PSUSA) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC), dessen Ergebnis durch das CMDh bestätigt wurde, kommt es zu der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Fluorouracil (intravenöse Anwendung).

Bei der Umsetzung in die Produktinformation der betroffenen Arzneyspezialitäten beachten Sie auch die CMDh position (Link unter: www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/pharmakovigilanz/mustertexte).

Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert, bis spätestens 04. Januar 2025 eine Variation gemäß "Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures." beim Institut LCM einzureichen.

Betroffene Arzneyspezialitäten:

Bei Unklarheiten bezüglich der Implementierung oder wenn die Änderungen bereits aufgenommen worden sind, kontaktieren Sie uns bitte per E-Mail (pv-implementation@basg.gv.at).



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

In der Begründung ist „**PHV-Issue: „Fluorouracil (intravenöse Anwendung) - PSUSA/0000007/202312“**“ sowie die **Geschäftszahl (PHV-103704673-A-241106)** anzugeben.

Mit freundlichen Grüßen
Für das Bundesamt

Anhang

**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)**

Heimlich Veronika
am 6.11.2024