

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten Capecitabin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Capecitabin Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Capecitabin Accord beachten?
3. Wie ist Capecitabin Accord einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Capecitabin Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Capecitabin Accord und wofür wird es angewendet?

Capecitabin Accord gehört zu der Arzneimittelgruppe der „Zytostatika“, die das Wachstum von Krebszellen stoppen. Capecitabin Accord enthält Capecitabin, das selbst noch kein Zytostatikum ist. Capecitabin wird erst nach Aufnahme in den Körper zu einem aktiven Krebsmittel umgewandelt (vorwiegend im Tumorgewebe).

Capecitabin Accord wird vom Arzt zur Behandlung von Krebserkrankungen des Dickdarmes, des Enddarmes, des Magens oder der Brust verordnet. Darüber hinaus wird Capecitabin Accord verschrieben, um das erneute Auftreten eines Darmkrebses nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors zu verhindern.

Capecitabin Accord kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Capecitabin Accord beachten?

Capecitabin Accord darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Capecitabin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Daher müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie wissen, dass Sie auf Capecitabin allergisch oder überempfindlich reagieren,
- wenn Sie früher bereits einmal schwerwiegende Reaktionen auf eine Behandlung mit Fluoropyrimidinen (eine Gruppe von Arzneimitteln gegen Krebs, z. B. Fluorouracil) hatten,
- wenn Sie schwanger sind oder stillen,
- wenn Sie eine sehr geringe Anzahl weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen im Blut haben (Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie),
- wenn Sie schwere Leber- oder Nierenprobleme haben,

- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nicht aktiv ist (vollständiger DPD-Mangel),
- wenn Sie im Rahmen einer Herpes-Zoster-Therapie (Windpocken oder Gürtelrose) mit Brivudin behandelt werden oder innerhalb der letzten 4 Wochen behandelt wurden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Capecitabin Accord einnehmen, wenn

- Sie wissen, dass bei Ihnen ein teilweiser Mangel der Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) vorliegt,
- wenn Sie ein Familienmitglied haben, bei dem ein teilweiser oder vollständiger Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) vorliegt,
- Sie Leber- oder Nierenerkrankungen haben,
- Sie Herzprobleme haben oder hatten (z. B. einen unregelmäßigen Herzschlag) oder Brust-, Kiefer- oder Rückenschmerzen, die durch körperliche Anstrengung auf Grund von Durchblutungsstörungen des Herzens verursacht werden,
- Sie Krankheiten des Gehirns haben (z. B. Krebs, der sich in das Gehirn ausgebreitet hat) oder Nervenschädigungen (Neuropathie),
- Ungleichgewichte im Calcium-Haushalt bestehen (in Blutuntersuchungen festgestellt),
- Sie Diabetes haben,
- Sie aufgrund schwerer Übelkeit oder Erbrechens weder Nahrung noch Wasser in Ihrem Körper behalten können,
- Sie Durchfall haben,
- Sie dehydriert sind oder werden,
- Sie zu viel oder zu wenig Ionen im Blut haben (Elektrolytungleichgewicht, in Untersuchungen festgestellt),
- Sie in der Vergangenheit Augenprobleme hatten, eventuell benötigen Sie zusätzliche Kontrollen Ihrer Augen,
- Sie eine schwere Hautreaktion haben.

DPD-Mangel: DPD-Mangel ist eine genetische Veranlagung, die normalerweise nicht mit Gesundheitsproblemen verbunden ist, bis man bestimmte Arzneimittel einnimmt. Wenn Sie einen DPD-Mangel haben und Capecitabin Accord einnehmen, besteht bei Ihnen ein erhöhtes Risiko, dass schwere Nebenwirkungen auftreten (aufgeführt unter Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Es wird empfohlen, dass Sie vor Beginn der Behandlung auf einen DPD-Mangel getestet werden. Wenn bei Ihnen keine Aktivität des Enzyms besteht, sollten Sie Capecitabin Accord nicht einnehmen. Wenn bei Ihnen eine verringerte Aktivität des Enzyms festgestellt wird (teilweiser Mangel), verschreibt Ihr Arzt Ihnen eventuell eine verringerte Dosis. Wenn Ihr Untersuchungsergebnis in Bezug auf einen DPD-Mangel negativ ausfällt, können trotzdem schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten.

Kinder und Jugendliche

Capecitabin Accord ist für Kinder und Jugendliche nicht angezeigt. Geben Sie Capecitabin Accord Kindern und Jugendlichen nicht.

Einnahme von Capecitabin Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor Beginn der Behandlung, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies ist besonders wichtig, denn bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Arzneimittel kann die Wirkung der einzelnen Arzneimittel verstärkt oder abgeschwächt werden.

Sie dürfen Brivudin (ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von Gürtelrose oder Windpocken) während einer Behandlung mit Capecitabin (einschließlich jeglicher

Einnahmepausen, während der Sie keine Capecitabin Tabletten einnehmen) nicht anwenden.

Wenn Sie Brivudin angewendet haben, müssen Sie nach Beendigung der Behandlung mit Brivudin mindestens 4 Wochen warten, bevor Sie mit der Behandlung mit Capecitabin beginnen. Siehe auch Abschnitt „Capecitabin Accord darf nicht eingenommen werden“.

Sie müssen besonders vorsichtig sein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Gichtmittel (Allopurinol),
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Cumarin, Warfarin),
- Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin),
- ein Arzneimittel zur Krebsbehandlung (Interferon Alpha),
- Strahlentherapie und bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Krebs (Folinsäure, Oxaliplatin, Bevacizumab, Cisplatin, Irinotecan),
- Arzneimittel zur Behandlung von Folsäuremangel.

Einnahme von Capecitabin Accord zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten Capecitabin Accord nicht später als 30 Minuten nach einer Mahlzeit einnehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenn Sie schwanger sind oder dies vermuten, dürfen Sie Capecitabin Accord nicht einnehmen. Während der Behandlung mit Capecitabin Accord und für 2 Wochen nach der letzten Dosis dürfen Sie nicht stillen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit Capecitabin Accord und für 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie ein Mann sind und Ihre Partnerin schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit Capecitabin Accord und für 3 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme von Capecitabin Accord können Sie sich schwindlig oder müde fühlen, oder es kann Ihnen übel sein. Es ist daher möglich, dass Capecitabin Accord Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs, wenn Ihnen nach Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig oder übel ist oder Sie sich müde fühlen.

Capecitabin Accord enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Capecitabin Accord einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Capecitabin Accord sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat.

Ihr Arzt wird Ihnen eine Dosierung sowie ein Behandlungsschema verordnen, das auf *Sie* zugeschnitten ist. Die Basis für die Berechnung der Dosis von Capecitabin Accord ist Ihre Körperoberfläche. Diese wird aus Ihrer Körpergröße und Ihrem Körpergewicht berechnet. Die übliche Dosierung für Erwachsene beträgt 1250 mg/m² Körperoberfläche, diese muss zweimal täglich

(morgens und abends) eingenommen werden. Im Folgenden werden zwei Beispiele angegeben: Eine 64 kg schwere und 1,64 m große Person hat eine Körperoberfläche von 1,7 m² und soll dementsprechend 4 Tabletten zu 500 mg und 1 Tablette zu 150 mg zweimal täglich einnehmen. Eine 80 kg schwere und 1,80 m große Person hat eine Körperoberfläche von 2,00 m² und soll dementsprechend 5 Tabletten zu 500 mg zweimal täglich einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosierung Sie nehmen sollen, wann und für wie lange Sie das Arzneimittel einnehmen sollen.

Es kann sein, dass Ihr Arzt möchte, dass Sie für jede Dosis eine Kombination aus *150 mg* und *500 mg* Tabletten nehmen.

- Nehmen Sie die Tabletten **morgens und abends** ein, so wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.
- Nehmen Sie die Tabletten spätestens **30 Minuten nach einer Mahlzeit** (Frühstück und Abendessen) ein **und schlucken Sie diese als Ganzes mit Wasser. Zerdrücken oder zerschneiden Sie die Tabletten nicht. Wenn Sie die Capecitabin Accord Filmtabletten nicht als Ganzes schlucken können, informieren Sie Ihren Arzt.**
- Es ist wichtig, dass Sie Ihre sämtlichen Arzneimittel so einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.

Capecitabin Accord Tabletten werden üblicherweise über 14 Tage eingenommen, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause, während der keine Tabletten eingenommen werden. Diese 21-tägige Periode ist ein Behandlungszyklus.

Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln kann die übliche Dosis für Erwachsene weniger als 1250 mg/m² Körperoberfläche betragen. Außerdem kann es notwendig sein, dass die Tabletten über eine andere Periode eingenommen werden müssen (z. B. täglich, ohne Einnahmepause).

Wenn Sie eine größere Menge von Capecitabin Accord eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Capecitabin Accord eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen. Folgende Nebenwirkungen können bei Ihnen auftreten, wenn Sie viel mehr Capecitabin eingenommen haben als Sie sollten: Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Entzündung oder Geschwüre im Darm oder Mund, Schmerzen oder Blutungen im Darm oder Magen, oder Knochenmarkdepression (Verminderung bestimmter Blutzellen). Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn eines dieser Anzeichen bei Ihnen auftritt.

Wenn Sie die Einnahme von Capecitabin Accord vergessen haben

Nehmen Sie diese vergessene Dosis nicht ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Fahren Sie stattdessen mit Ihrem normalen Dosierungsschema fort und setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von Capecitabin Accord abbrechen

Es sind keine Nebenwirkungen aufgrund eines Abbruchs der Behandlung mit Capecitabin Accord bekannt. Wenn Sie gleichzeitig gerinnungshemmende Mittel vom Cumarin-Typ (die z. B. Phenprocoumon enthalten) anwenden und Capecitabin Accord absetzen, könnte es erforderlich sein, dass Ihr Arzt die Dosis des gerinnungshemmenden Mittels anpasst.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

STOPPEN Sie die Einnahme von Capecitabin Accord sofort und setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn eines dieser Symptome auftritt:

- **Durchfall:** Falls Sie einen Anstieg auf 4 oder mehr Stuhlgänge täglich haben, im Vergleich zu Ihren üblichen Stuhlgängen, oder Durchfall während der Nacht bekommen.
- **Erbrechen:** Falls Sie sich mehr als einmal innerhalb von 24 Stunden übergeben müssen.
- **Übelkeit:** Falls Sie den Appetit verlieren und Ihre tägliche Nahrungsmenge deutlich geringer als normal ist.
- **Mundschleimhautentzündung:** Falls Sie Schmerzen, Rötungen, Schwellungen und Entzündungen in Ihrem Mund und/oder Rachen haben.
- **Hand-Fuß-Hautreaktion:** Falls Sie Schmerzen, Schwellungen, Rötungen und/oder Kribbeln an/in den Händen und/oder Füßen haben.
- **Fieber:** Falls Sie mindestens 38 °C Fieber haben.
- **Infektionen:** Falls Sie Anzeichen einer Infektion durch Bakterien oder Viren oder andere Organismen haben.
- **Brustschmerzen:** Falls Sie Schmerzen in der Brustmitte verspüren, insbesondere, wenn diese bei körperlicher Belastung auftreten.
- **Stevens-Johnson-Syndrom:** Falls Sie schmerzenden, roten oder violettfarbenen Ausschlag haben, der sich ausbreitet und Blasen bildet und/oder andere Läsionen auf den Schleimhäuten (z. B. Mund und Lippen) auftreten, insbesondere wenn Sie vorher unter Lichtempfindlichkeit leiden, Infektionen der Atemwege (z. B. Bronchitis) und/oder Fieber hatten.
- **DPD-Mangel:** Falls bei Ihnen ein Mangel an dem Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) bekannt ist, haben Sie ein erhöhtes Risiko, dass bei Ihnen plötzlich und frühzeitig toxische Wirkungen und schwere, lebensbedrohende oder tödliche Nebenwirkungen auftreten (z. B. Mundschleimhautentzündung, Schleimhautentzündung, Durchfall, Neutropenie und das Nervensystem schädigende Nebenwirkungen [Neurotoxizität]), die durch Capecitabin Accord ausgelöst wurden.

Falls früh entdeckt, bessern sich diese Nebenwirkungen normalerweise innerhalb von 2 - 3 Tagen, nachdem das Arzneimittel abgesetzt wurde. Falls diese Nebenwirkungen jedoch anhalten, unterrichten Sie umgehend Ihren Arzt davon. Es kann sein, dass Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung mit einer geringeren Dosis fortzusetzen.

Wenn während des ersten Behandlungszyklus schwere Stomatitis (wunde Stellen in Mund und/oder Rachen), Schleimhautentzündung, Durchfall, Neutropenie (erhöhtes Risiko für Infektionen) oder Neurotoxizität auftritt, kann ein DPD-Mangel vorliegen (siehe Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

Eine Hand-Fuß-Hautreaktion kann zu einem Verlust der Fingerabdrücke führen, die Ihre Identifizierung mittels Fingerabdruckscan beeinträchtigen kann.

Zusätzlich zu oben Genanntem, wenn Capecitabin Accord allein angewendet wird, sind sehr häufige Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten können:

- Bauchschmerzen
- Ausschlag, trockene oder juckende Haut
- Müdigkeit
- Appetitverlust (Anorexie)

Diese Nebenwirkungen können sich verstärken. Darum ist es wichtig, dass Sie sich **immer umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen**, wenn Sie eine Nebenwirkung bemerken. Es kann sein, dass Ihr Arzt Sie anweist, die Dosis zu reduzieren und/oder die Behandlung mit Capecitabin Accord zeitweise zu unterbrechen. Dies wird die Wahrscheinlichkeit herabsetzen, dass eine Nebenwirkung anhält oder sich verschlimmert.

Weitere Nebenwirkungen sind:

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) beinhalten:

- Verminderung der Anzahl weißer oder roter Blutkörperchen (in Untersuchungen festgestellt),
- Austrocknung (Dehydrierung), Gewichtsverlust
- Schlaflosigkeit, Depression
- Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, abnormale Empfindungen in der Haut (Taubheitsgefühl oder Kribbeln), Änderungen im Geschmacksempfinden
- Augenreizung, vermehrter Tränenfluss, Augenrötung (Bindehautentzündung)
- Venenentzündung (Thrombophlebitis)
- Kurzatmigkeit, Nasenbluten, Husten, laufende Nase
- Fieberbläschen oder andere Herpesinfektionen
- Infektionen der Lunge oder der Atemwege (z. B. Lungenentzündung oder Bronchitis),
- Darmblutungen, Verstopfung, Schmerzen im Oberbauch, Verdauungsstörungen, vermehrte Blähungen, trockener Mund,
- Hautausschlag, Haarausfall (Alopezie), Hautrötungen, trockene Haut, Juckreiz (Pruritus), Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Entzündungen der Haut, Nagelerkrankungen
- Schmerzen in den Gelenken oder Gliedmaßen (Extremitäten), Brust- oder Rückenschmerzen
- Fieber, Schwellungen der Gliedmaßen, Krankheitsgefühl
- Leberfunktionsstörungen (in Blutuntersuchungen festgestellt) und erhöhte Bilirubinwerte im Blut (wird von der Leber ausgeschieden)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) beinhalten:

- Infektion des Blutes, Harnwegsinfektion, Infektion der Haut, Infektionen in Nase und Hals, Pilzinfektionen (einschließlich im Mundbereich), Grippe, Gastroenteritis, Zahnabszess
- Knoten unter der Haut (Lipom)
- Abnahme der Blutkörperchen einschließlich der Blutplättchen, Blutverdünnung (in Untersuchungen festgestellt)
- Allergie
- Diabetes, Verringerung der Kaliumwerte im Blut, Mangelernährung, erhöhte Blutfettwerte (Triglyceride)
- Verwirrtheit, Panikattacken, depressive Stimmung, verminderte Libido
- Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen, gestörter Bewegungsablauf, Gleichgewichtsstörungen, Ohnmacht, Nervenschädigung (Neuropathie) und Empfindungsstörungen
- Verschwommen- oder Doppeltsehen
- Drehschwindel (Vertigo), Ohrenschmerzen
- Herzrhythmusstörungen und Herzklopfen (Arrhythmien), Schmerzen im Brustkorb und Herzinfarkt
- Blutgerinnsel in den tief gelegenen Venen, hoher oder niedriger Blutdruck, Hitzewallungen, kalte Gliedmaßen (Extremitäten), violette Flecken auf der Haut
- Blutgerinnsel in den Venen der Lunge (Lungenembolie), Lungenkollaps, blutiger Husten, Asthma, Kurzatmigkeit bei Anstrengung
- Darmverschluss, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Entzündung des Dünn- oder Dickdarms, des Magens oder der Speiseröhre, Schmerzen im unteren Bauchbereich, Unwohlsein im Bauch, Sodbrennen (Rückfluss von Nahrung aus dem Magen), Blut im Stuhl
- Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen)
- Hautgeschwüre und Blasen auf der Haut, Hautreaktionen auf Sonnenlicht, Rötung der Handflächen, Schwellung oder Schmerzen im Gesicht
- Gelenkschwellungen oder -steifigkeit, Knochenschmerzen, Muskelschwäche oder -steifigkeit
- Flüssigkeitsansammlung in den Nieren, häufigeres Wasserlassen während der Nacht, Inkontinenz, Blut im Urin, erhöhte Kreatininwerte im Blut (Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung)
- ungewöhnliche Scheidenblutungen
- Schwellungen (Ödeme), Schüttelfrost und Muskelstarre

Manche dieser Nebenwirkungen treten häufiger auf, wenn Capecitabin zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs angewendet wird. Weitere Nebenwirkungen, die in diesem Zusammenhang beobachtet wurden, sind:

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) beinhalten:

- Abnahme der Natrium-, Magnesium- oder Calciumwerte im Blut, Erhöhung der Blutzuckerwerte
- Nervenschmerzen
- Klingeln oder Summen in den Ohren (Tinnitus), Hörverlust
- Venenentzündung
- Schluckauf, Veränderung der Stimme
- Schmerzen oder veränderte/abnormale Empfindung im Mund, Kieferschmerzen
- Schwitzen, nächtliche Schweißausbrüche
- Muskelkrämpfe
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Blut oder Protein im Urin
- Bluterguss oder Reaktionen an der Injektionsstelle (verursacht durch gleichzeitig mittels Injektion gegebene Arzneimittel)

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) beinhalten:

- Verengung oder Blockierung des Tränenkanals (Tränenkanalstenose)
- Lebersversagen
- eine zur Störung oder zur Verhinderung der Galleausscheidung führende Entzündung (cholestatische Hepatitis)
- bestimmte Veränderungen im Elektrokardiogramm (QT-Verlängerung)
- bestimmte Formen von Herzrhythmusstörungen (einschließlich Kammerflimmern, Torsade de pointes und Bradykardie)
- Augenentzündungen mit Augenschmerzen und möglichen Sehstörungen
- Entzündungen der Haut, die aufgrund einer Erkrankung des Immunsystems zu roten schuppigen Flecken führen

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) beinhalten:

- schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag, Geschwürbildung und Blasenbildung. Damit können Geschwüre an Mund, Nase, Genitalien, Händen, Füßen und Augen (rote und geschwollene Augen) einhergehen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Capecitabin Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für Aluminium/Aluminium Blisterpackungen:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen (perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen):

Nicht über 30°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Capecitabin Accord enthält

- Der Wirkstoff ist Capecitabin.
 - Jede Filmtablette enthält 150 mg Capecitabin
 - Jede Filmtablette enthält 300 mg Capecitabin.
 - Jede Filmtablette enthält 500 mg Capecitabin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Lactose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat
 - Tablettenüberzug (für 150 mg): Hypromellose, Titaniumdioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid (E172), Talkum
 - Tablettenüberzug (für 300 mg): Hypromellose, Titaniumdioxid (E171), Talkum
 - Tablettenüberzug (für 500 mg): Hypromellose, Titaniumdioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid (E172), Talkum

Wie Capecitabin Accord aussieht und Inhalt der Packung

Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten sind hell-pfirsichfarbene, längliche, gewölbte Filmtabletten, 11,4 mm lang und 5,3 mm breit, mit der Prägung „150“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten sind weiße bis weißliche, längliche, gewölbte Filmtabletten, 14,6 mm lang und 6,7 mm breit, mit der Prägung „300“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten sind pfirsichfarbene, längliche, gewölbte Filmtabletten, 15,9 mm lang und 8,4 mm breit, mit der Prägung „500“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capecitabin Accord ist verfügbar in Blisterpackungen mit 30, 60 oder 120 Filmtabletten oder in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 x 1, 60 x 1 oder 120 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Hersteller

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319, Pinner Road, Harrow, HA1 4HF, Vereinigtes Königreich

oder

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000, Malta

oder

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2020.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

5-Fluoruracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalogon, welches das Enzym Thymidylatsynthase (TS) kompetitiv hemmt, wodurch ein Thyminmangel entsteht und in der Folge die Synthese von Desoxyribonucleinsäure (DNA) gehemmt und eine Zytotoxizität herbeigeführt wird. In geringerem Maße hemmt es außerdem die Bildung von Ribonucleinsäure (RNA). Diese Wirkungen sind bei schnell wachsenden Zellen am ausgeprägtesten und können zum Zelltod führen.

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist der geschwindigkeitslimitierende Schritt beim Katabolismus von 5-Fluoruracil und spielt eine Schlüsselrolle bei den Eliminationsmustern von 5-Fluoruracil (und verwandten Stoffen). Die Behandlung von Patienten mit DPD-Mangel mit Fluoruracil oder verwandten Stoffen kann daher zu schwerer und tödlicher Toxizität führen.

Obwohl DPD-Mangel ein bekanntes Risiko bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist und genetische Tests auf DPD-Mangel im Zusammenhang mit Arzneimitteln empfohlen werden, die in onkologischen Indikationen angewendet werden, ist derzeit kein Vorab-Screening auf DPD-Mangel vor Beginn der Behandlung vorgeschrieben.

Im Jahr 2014 begründete und lancierte das französische nationale Krebsinstitut (Institut national du cancer, INCA) ein 3-jähriges klinisches Forschungsprogramm (PHRC) namens FUSAFE (2015 bis 2017), das von der französischen Gruppe für klinisch-onkologische Pharmakologie (Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, GPCO-Unicancer) und dem französischen Netzwerk für Pharmakogenetik (French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière, RNPgX) koordiniert wurde. Das Ziel von FUSAFE war es, kollegiale Empfehlungen auszuarbeiten, um eine gesicherte Verordnung von Fluoropyrimidinen auf Grundlage der Vorab-Erkennung eines DPD-Mangels zu ermöglichen.

Im Jahr 2018 leitete das INCA eine gründliche Überprüfung aller verfügbaren Daten im Zusammenhang mit Vorabtests zur Erkennung eines DPD-Mangels ein und veröffentlichte im Dezember 2018 eine detaillierte Empfehlung zu den am besten geeigneten Methoden zum Screening eines DPD-Mangels im Hinblick auf die derzeitige klinische Praxis in der Onkologie.

Auf der Grundlage dieser Empfehlungen war die französische Behörde für Arzneimittelsicherheit (Agence nationale de sécurité du médicament, ANSM) der Auffassung, dass die Produktinformation von systemischem Fluoruracil und seinen Prodrugs (Capecitabin und Tegafur) die aktuelle Datenlage zu den unterschiedlichen Screening-Tests zur Erkennung eines DPD-Mangels nicht widerspiegelt, und am 13. März 2019 leitete Frankreich eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein, mit der Bitte an den PRAC, die Notwendigkeit zur Ergreifung von Maßnahmen auf EU-Ebene zur Erkennung von DPD-Mangel (insbesondere durch Genotypisierung und/oder Phänotypisierung) bei mit systemischem Fluoruracil und Fluoruracil-verwandten Stoffen (Capecitabin und Tegafur) behandelten Patienten zu prüfen und eine Empfehlung bezüglich der Frage auszusprechen, ob die relevanten Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Da das Risiko einer systemischen Exposition gegenüber 5-Fluoruracil nach Verabreichung einer topischen Formulierung oder nach Metabolisierung von Flucytosin nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte, vereinbarte der PRAC im Rahmen seiner Plenarsitzung im März 2019, den Umfang des Befassungsverfahrens auszuweiten, um diese Arzneimittel in die Überprüfung einzubeziehen.

Der PRAC verabschiedete am 12. März 2020 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Parenteral verabreichtes 5-Fluoruracil und verwandte Stoffe wie Capecitabin und Tegafur sind systemische Fluoropyrimidine, die verbreitet im Bereich der Onkologie als Grundpfeiler eines Großteils der aktuellen Chemotherapieschemata für ein breites Spektrum von Krebserkrankungen angewendet werden.

5-Fluoruracil ist auch als topische Formulierungen zur Behandlung von geringfügig tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer aktinischer Keratose (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten sowie zur Behandlung von Warzen (5-Fluoruracil, 0,5%ige Lösung) bzw. zur Behandlung von oberflächlichen prämaligen und malignen Hautläsionen, Keratosen einschließlich seniler, aktinischer und arsenischer Formen, Keratokanthomen, Morbus Bowen und oberflächlichen Basalzellkarzinomen (5-FU, 5%ige Creme) erhältlich.

Flucytosin (5-FC), ein weiteres Prodrug von 5-Fluoruracil, ist konkret angezeigt für schwere systemische Pilzinfektionen mit empfindlichen Erregern.

DPD ist das wichtigste metabolisierende Enzym von 5-Fluoruracil (80 % bis 85 % der durch Abbau bewirkten Clearance). Seine Aktivität unterliegt großen Schwankungen, was für die Ausprägung des Enzymmangels einen Bereich von partiellem bis hin zu vollständigem Verlust der Enzymaktivität zur Folge hat. DPD-Mangel steht teilweise im Zusammenhang mit genetischen Polymorphismen im DPYD-Gen, kann aber auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein. Die Prävalenz von partiellem und vollständigem DPD-Mangel in der Gesamtbevölkerung variiert zwischen den Datenquellen und wurde auf ca. 3 %–9 % bzw. 0,01 %–0,3 % geschätzt.

Die Behandlung von Patienten mit DPD-Mangel mit 5-Fluoruracil oder verwandten Stoffen kann zu schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie schwerer Diarrhö, Stomatitis, Neutropenie und Neurotoxizität führen. Die mit Fluoropyrimidinen einhergehende Toxizität bei Patienten mit DPD-Mangel scheint mit der DPD-Aktivität zu korrelieren, wobei die stärksten, häufig lebensbedrohlichen oder sogar tödlichen Toxizitäten bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel auftreten. Der PRAC ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von parenteral verabreichtem 5-Fluoruracil und der verwandten Stoffe Capecitabin, Tegafur und Flucytosin bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel nicht positiv ist und diese Arzneimittel somit bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel kontraindiziert sein sollten.

Die klinische Situation bei partiellem Verlust der DPD-Aktivität ist weniger eindeutig. Partieller DPD-Mangel geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizitäten einher, aber mangels geeigneter alternativer Behandlungen dürfen Patienten mit Vorsicht behandelt werden. Es kann eine Reduzierung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Um Methoden zur Identifizierung von Patienten mit partiellen oder vollständigem DPD-Mangel vor der Behandlung und zur Minderung des Risikos schwerer oder lebensbedrohlicher Toxizitäten zu beurteilen, hat der PRAC Daten, die während der Befassung von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen der betroffenen Arzneimittel in Bezug auf das Toxizitätsrisiko im Zusammenhang mit einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase(DPD)-Mangel und in Bezug auf die verschiedenen derzeit verfügbaren Screening-Verfahren zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel eingereicht wurden, sowie eine Analyse von EudraVigilance-Daten durch die EMA und Interventionen von Dritten berücksichtigt. Der PRAC berücksichtigte außerdem das Ergebnis einer Konsultation mit der wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie und der Arbeitsgruppe Pharmakogenomik der EMA.

Die Identifizierung von Patienten mit vollständigem und partiellem DPD-Mangel kann eine Entscheidungshilfe bezüglich der Frage bieten, welche Personen aufgrund ihres erhöhten Risikos schwerer oder lebensbedrohlicher Toxizitäten nicht mit Fluoropyrimidinen behandelt werden sollten und welche Personen mit einer reduzierten Dosis behandelt werden sollten. Genotypisierung und

Phänotypisierung gelten zwar bisher als die besten verfügbaren Methoden zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel, jedoch sind beide Methoden mit gewissen Einschränkungen verbunden.

Bei der Genotypisierung können nur DPD-Mängel identifiziert werden, die mit den getesteten DPYD-Varianten assoziiert sind, während anscheinend auch andere seltene oder unbekannte DPYD-Varianten oder gar nicht-genetische Faktoren an einer verminderten DPD-Aktivität beteiligt sein können. Darüber hinaus besteht nur eine moderate Korrelation zwischen DPYD-Genotyp und DPD-Aktivität. Es wurde gezeigt, dass eine Reihe von Patienten mit heterozygotem DPYD-Genotyp eine normale DPD-Aktivität aufweisen und somit falsch positiv diagnostiziert werden könnten. Unter den verfügbaren Methoden zum DPD-Screening ist die Genotypisierung jedoch das am einfachsten durchzuführende, belastbarste und am besten umgesetzte Verfahren.

Bei der DPD-Phänotypisierung können diese Herausforderungen überwunden werden, indem das endogene DPD-Substrat Uracil (U) direkt gemessen wird. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen und partiellen DPD-Mangel definieren, da diese nicht prospektiv validiert wurden. Darüber hinaus fehlen belastbare Daten sowohl zur Sicherheit als auch zur Wirksamkeit einer adaptiven Dosierung nach Erhalt eines Testergebnisses der DPD-Phänotypisierung.

Mangels Daten zum Vergleich beider Methoden schlug der PRAC vor, beide Methoden als mögliche Ansätze zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen.

Durch einen Test auf seltene Mutationen des DPYD-Gens vor der Behandlung können Patienten mit DPD-Mangel identifiziert werden.

Die vier DPYD-Varianten c.1905+1G>A [auch bekannt als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3 können zu einem vollständigen Mangel oder einer Reduzierung der DPD-Enzymaktivität führen. Andere seltene Varianten können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizitäten assoziiert sein. Patienten mit bestimmten heterozygoten DPYD-Varianten (einschließlich der Varianten c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) haben ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizitäten, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden. Bestimmte homozygote und gemischt-heterozygote Mutationen am DPYD-Genlocus (z. B. Kombinationen der vier Varianten mit mindestens einem c.1905+1G>A- oder c.1679T>G-Allel) verursachen bekanntermaßen ein vollständiges oder fast vollständiges Fehlen der Aktivität des DPD-Enzyms.

Die Häufigkeit des heterozygoten Genotyps c.1905+1G>A im DPYD-Gen von kaukasischen Patienten liegt bei ungefähr 1 %, bei 1,1 % für die Variante c.2846A>T, bei 2,6 %–6,3 % für die Variante c.1236G>A/HapB3 und bei 0,07% bis 0,1% für die Variante c.1679T>G. Es liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit der vier DPYD-Varianten in anderen, nicht kaukasischen Bevölkerungsgruppen vor. Aktuell gelten die vier DPYD-Varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) bei Bevölkerungsgruppen afrikanischer/afroamerikanischer oder asiatischer Abstammung als quasi nicht existent.

Unter den verschiedenen bisher untersuchten Methoden zur Phänotypisierung wurde die Messung der Uracilkonzentrationen im Blut als die klinisch nützlichste identifiziert. Zur phänotypischen Charakterisierung des DPD-Mangels wird die Messung der prätherapeutischen Konzentrationen des endogenen DPD-Substrats Uracil (U) im Blut empfohlen. Erhöhte Uracilkonzentrationen vor der Behandlung sind mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko assoziiert. Trotz Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen bzw. partiellen DPD-Mangel definieren, sollte eine Uracilkonzentration im Blut von ≥ 16 ng/ml und < 150 ng/ml als Hinweis auf einen partiellen DPD-Mangel betrachtet und mit einem erhöhten Risiko für eine Fluoropyrimidin-Toxizität assoziiert werden. Eine Uracilkonzentration im Blut von ≥ 150 ng/ml sollte als Hinweis auf einen vollständigen DPD-Mangel betrachtet und mit einem erhöhten Risiko für eine lebensbedrohliche oder tödliche

Fluoropyrimidin-Toxizität assoziiert werden. Um die Schwellenwerte für DPD-Mangel und die damit verbundene optimale Dosisanpassung besser zu charakterisieren, sind weitere Forschungsanstrengungen notwendig.

Zusätzlich zur vorbeugenden DPD-Testung ist die Medikamentenspiegelbestimmung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) der 5-Fluoruracil-Konzentrationen im Blut eine empfohlene Strategie zur Optimierung der 5-Fluoruracil-Dosierung. Für mit i.v. 5-Fluoruracil behandelte Patienten kann die TDM daher eine wertvolle Methode zur Ergänzung der Methoden zur Vorab-Erkennung eines DPD-Mangels wie Phänotypisierung oder Genotypisierung sein und dazu beitragen, die begrenzten Kenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit einer reduzierten Dosis zu erweitern. Durch die Kombination der Vorab-Phänotypisierung oder -Genotypisierung mit der TDM kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer 5-Fluoruracil-basierten Therapie verbessert werden. Daher sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von i.v. 5-Fluoruracil enthaltenden Arzneimitteln Informationen zur TDM enthalten. Die TDM wird für mit Capecitabin behandelte Patienten nicht als nützlich angesehen, da die systemische Exposition gegenüber Capecitabin und Capecitabin-Metaboliten im Plasma anscheinend ein schlechter Indikator für die Sicherheit und Wirksamkeit ist.

Die neuen Empfehlungen für die DPD-Testung vor der Behandlung qualifizieren sich als wichtige Änderung der aktuellen Praxis in Bezug auf die Arzneimittel und sollten mittels Rote-Hand-Brief gegenüber den relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe kommuniziert werden.

Die optimale Behandlung von Patienten mit partiellem DPD-Mangel sowie die beste Testmethode zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Toxizitäten sind weiterhin unklar und sollten eingehender untersucht werden. In den verschiedenen EU-Mitgliedstaaten sind Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie andere relevante Interessenvertreter, einschließlich der akademischen Fachwelt, angehalten, weitere Forschung zur Schließung aktueller Wissenslücken und Ausräumung aktueller Unsicherheiten zu betreiben, einschließlich unter anderem zur optimalen Testmethode zur Identifizierung von Patienten mit einem Risiko für eine schwere DPD-assoziierte Toxizität, zur optimalen Dosis für positiv auf partiellen DPD-Mangel getestete Patienten, zum klinischen Ergebnis hinsichtlich der Wirksamkeit (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und der Sicherheit (Häufigkeit einer Toxizität $\geq$ Grad 3) bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel, zur Belastbarkeit der vorgeschlagenen oberen (> 150 ng/ml) und unteren (≤ 16 ng/ml) Schwellenwerte für Uracilämie zur Unterscheidung von Patienten mit normaler DPD-Aktivität, partiellem DPD-Mangel und vollständigem DPD-Mangel und zur Umsetzung der Empfehlung, Patienten auf DPD-Mangel zu screenen und eine TDM durchzuführen.

Anders als bei einer Exposition gegenüber Fluoropyrimidin im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen ist die systemische Verfügbarkeit von 5-Fluoruracil in der Regel nach topischer Anwendung sehr niedrig. Bei den Patienten, die mit der 5%igen Fluoruracil-Formulierung behandelt werden und die messbare 5-Fluoruracil-Plasmakonzentrationen sowie ausreichend Datenpunkte für die Berechnung pharmakokinetischer Parameter aufwiesen, lag die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei 14,057 ng•h/ml bis 37,518 ng•h/ml, was 100- bis 1000-mal niedriger ist als die empfohlene AUC für eine Fluoropyrimidine-basierte Therapie bei Krebserkrankungen. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis topischer 5-Fluoruracil-Formulierungen in allen zugelassenen Indikationen weiterhin unverändert, und die DPD-Testung vor der Behandlung ist bei Patienten, die mit topischem 5-Fluoruracil behandelt werden, nicht erforderlich. Der PRAC war jedoch der Auffassung, dass in der Produktinformation dieser Arzneimittel Informationen zur Verfügung gestellt werden sollten, die auf das niedrige Risiko für Patienten mit DPD-Mangel sowie auf das potenziell höhere Risiko im Falle einer systemischen Exposition hinweisen.

Fluoruracil ist ein Metabolit von Flucytosin. DPD ist ein Schlüsselenzym, das an der Verstoffwechselung und Elimination von Fluoruracil beteiligt ist, und obwohl nur eine geringe Menge an Flucytosin zu Fluoruracil metabolisiert wird, kann das Risiko für Fluoruracil-induzierte schwere Toxizitäten aufgrund eines DPD-Mangels nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auf dieser

Grundlage war der PRAC der Auffassung, dass Flucytosin bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel nicht angewendet werden sollte. Darüber hinaus kann eine Ermittlung der DPD-Aktivität in Erwägung gezogen werden, wenn eine Arzneimitteltoxizität bestätigt oder vermutet wird. Im Falle einer vermuteten Arzneimitteltoxizität sollte ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden. Der PRAC empfahl, diese Informationen mittels Rote-Hand-Brief gegenüber den relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe zu kommunizieren. Da Pilzinfektionen schnell behandelt werden sollten, ist ein Aufschieben des Behandlungsbeginns mit Flucytosin nicht angemessen; aus diesem Grund ist eine DPD-Testung vor der Behandlung nicht erforderlich.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für 5-Fluoruracil und verwandte Stoffe enthaltende Arzneimittel.
- Der PRAC prüfte die Gesamtheit der Daten, die im Rahmen dieser Überprüfung in Bezug auf das Risiko einer Toxizität im Zusammenhang mit einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase(DPD)-Mangel sowie in Bezug auf die verschiedenen aktuell verfügbaren Screening-Methoden zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel eingereicht wurden. Diese Daten umfassten die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, eine Analyse von EudraVigilance-Daten durch die EMA, Interventionen Dritter sowie das Ergebnis einer Konsultation mit der wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie und der Arbeitsgruppe Pharmakogenomik der EMA.
- Der PRAC hat den aktuellen Kenntnisstand, dass die Anwendung von 5-Fluoruracil zur systemischen Anwendung und verwandten Stoffen bei Patienten mit DPD-Mangel mit einem erhöhten Risiko für Toxizität assoziiert ist, bestätigt.
- Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von i.v. 5-Fluoruracil und der verwandten Stoffe Capecitabin, Tegafur und Flucytosin bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel negativ ist, und bestätigte, dass diese Arzneimittel bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel kontraindiziert sein sollten. Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass Patienten mit partiellem DPD-Mangel mit einer angepassten Anfangsdosis behandelt werden sollten.
- Um das Risiko einer erhöhten Toxizität zu mindern, empfahl der PRAC, vor Einleitung der Behandlung eine Testung auf DPD-Mangel durchzuführen. Der PRAC erachtete die Genotypisierung und Phänotypisierung durch Beurteilung von Tests der Uracilkonzentrationen im Blut als die aktuell geeignetsten Methoden zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel. Obwohl beide Methoden mit Einschränkungen einhergehen, einigte sich der PRAC darauf, dass die Produktinformation von i.v. 5-Fluoruracil, Capecitabin und Tegafur enthaltenden Arzneimitteln Informationen zu diesen zwei Testmethoden zusammen mit der Anweisung zur Berücksichtigung geltender klinischer Richtlinien enthalten sollte.
- Für Patienten, die eine Behandlung mit Flucytosin benötigen, war der PRAC der Auffassung, dass die DPD-Testung vor der Behandlung mit der Notwendigkeit einer unverzüglichen Behandlung für systemische (Hefe-)Pilzinfektionen nicht vereinbar wäre und stimmte daher zu, dass die Testung auf DPD-Mangel vor der Behandlung nicht erforderlich ist.
- Unter Berücksichtigung der niedrigen systemischen Verfügbarkeit von 5-Fluoruracil nach topischer Anwendung gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis topischer 5-Fluoruracil-Formulierungen in allen zugelassenen Indikationen weiterhin

unverändert ist, aber dass Informationen zum Risiko für Toxizität bei Patienten mit DPD-Mangel im Falle einer systemischen Exposition in die Produktinformation aufzunehmen sind.

- Der PRAC einigte sich außerdem auf Rote-Hand-Briefe sowie auf einen Zeitplan für deren Verbreitung.

Angesichts der vorstehenden Ausführungen gelangt der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis 5-Fluoruracil und die verwandten Stoffe Capecitabin, Tegafur und Flucytosin enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Der Ausschuss empfiehlt daher, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von 5-Fluoruracil oder die verwandten Stoffe Capecitabin, Flucytosin und Tegafur enthaltenden Arzneimitteln zu ändern.

Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.