

## **Anhang III**

### **Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Produktinformation**

*Hinweis:*

Diese Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Produktinformation sind das Ergebnis des Referral-Verfahrens.

Die Produktinformation kann, falls notwendig, nachträglich von der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaates, gemäß Rücksprache mit dem Referenz-Mitgliedsstaat, in Übereinstimmung mit den in Kapitel 4 von Titel III der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Verfahren, aktualisiert werden.

## **Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Produktinformation**

[Die bestehende Produktinformation ist abzuändern (Einfügen, Ersetzen oder Löschen von Text, wie angemessen) um die unten zur Verfügung gestellten vereinbarten Formulierungen widerzuspiegeln]

### **A – Arzneimittel, die 5-Fluorouracil (intravenöse Anwendung), Capecitabin und Tegafur enthalten:**

#### **Fachinformation**

[Die bestehende Information zu DPD-Mangel in den Abschnitten 4.3 und 4.4 ist folgendermaßen zu ersetzen:]

#### **4.3 Gegenanzeigen**

[Dieser Abschnitt soll den folgenden Wortlaut enthalten:]

Bekannter, vollständiger Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

[Ein Warnhinweis ist wie folgt <einzufügen> <abzuändern>:]

##### **Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel:**

Die DPD-Aktivität ist im Katabolismus von 5-Fluorouracil geschwindigkeitsbestimmend (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit DPD-Mangel haben daher ein erhöhtes Risiko für fluoropyrimidinbedingte Toxizität, wie z. B. Stomatitis, Diarröh, Schleimhautentzündung, Neutropenie und Neurotoxizität.

Eine durch DPD-Mangel bedingte Toxizität tritt gewöhnlich während des ersten Behandlungszyklus oder nach einer Dosiserhöhung auf.

##### Vollständiger DPD-Mangel

Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0,01 - 0,5 % der Kaukasier). Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität und dürfen nicht mit <PRODUKTNAMEN> behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Partieller DPD-Mangel

Ein partieller DPD-Mangel betrifft schätzungsweise 3 – 9 % der kaukasischen Bevölkerung. Patienten mit partielle DPD-Mangel haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Toxizität. Es sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, um diese Toxizität zu begrenzen. Ein DPD-Mangel ist als ein Parameter zu betrachten, der in Verbindung mit anderen Routinemaßnahmen für eine Dosisreduktion zu berücksichtigen ist. Eine Reduzierung der Anfangsdosis kann die Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen. Wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt, können die nachfolgenden Dosen unter engmaschiger Überwachung erhöht werden.

##### Untersuchungen auf DPD-Mangel

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

### Genotypische Charakterisierung des DPD-Mangels

Durch vor der Behandlung durchgeführte Untersuchungen auf seltene Mutationen des DPYD-Gens 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 vollständig fehlender oder verringelter enzymatischer DPD-Aktivität führen. Auch andere seltene Varianten können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizität verbunden sein.

Es ist bekannt, dass bestimmte homozygote und komplex heterozygote Mutationen im DPYD-Genort (z. B. Kombinationen der vier Varianten mit mindestens einem Allel von c.1905+1G>A oder c.1679T>G) ein vollständiges oder nahezu vollständiges Fehlen der enzymatischen DPD-Aktivität zur Folge haben können.

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 schwerwiegende Toxizität, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden.

Die Häufigkeit des heterozygoten c.1905+1G>A-Genotyps im DPYD-Gen bei kauasischen Patienten beträgt etwa 1 %, 1,1 % für c.2846A>T, 2,6 - 6,3 % für c.1236G>A/HapB3-Varianten und 0,07 - 0,1 % für c.1679T>G.

Informationen zur Häufigkeit dieser vier DPYD-Varianten in anderen Populationen als Kauasiern sind begrenzt. Gegenwärtig geht man davon aus, dass die vier DPYD-Varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) praktisch nicht in Populationen afrikanischen (afroamerikanischen) oder asiatischen Ursprungs vorkommen.

### 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  $\geq 16 \text{ ng/ml}$  und  $< 150 \text{ ng/ml}$  als Indikator für einen partiellen DPD-Mangel angesehen und als ein erhöhtes Risiko für eine Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden. Ein Uracilspiegel im Blut von  $\geq 150 \text{ ng/ml}$  sollte als Indikator für einen vollständigen DPD-Mangel angesehen werden und als Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden.

[Die folgende Formulierung soll, nur bei Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil enthalten (intravenöse Anwendung), ebenfalls eingefügt werden:]

### 5-Fluorouracil: Therapeutisches Arzneimittel Monitoring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)

TDM von 5-Fluorouracil kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die Dauerinfusionen mit 5-Fluorouracil erhalten, verbessern indem es die Toxizität verringert und die Wirksamkeit erhöht. Die AUC sollte zwischen 20 und 30 mg x h/l liegen.

### **Packungsbeilage**

[Die bestehende Information zu DPD-Mangel ist folgendermaßen zu ersetzen:]

### **Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [PRODUKTNAME] beachten**

[PRODUKTNAMEN] darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nicht aktiv ist (vollständiger DPD-Mangel),

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

*[Dieser Abschnitt soll den folgenden Wortlaut enthalten:]*

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [PRODUKTNAMEN] 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

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 [PRODUKTNAMEN] 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 [PRODUKTNAMEN] 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.

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

*[Bei Produkten, die Capecitabin enthalten ist nach dem nachfolgenden Abschnitt Folgendes einzufügen:  
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.]*

*Bei Produkten, die nicht mit Xeloda abgestimmt sind, ist die Aussage zu der Auflistung nach „STOPPEN Sie die Einnahme von [Produktname] sofort...“ einzufügen:]*

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).

### **B – Arzneimittel zur Anwendung auf der Haut, die 5-Fluorouracil (5 %) enthalten**

#### **Fachinformation**

##### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*[Die bestehende Information zu DPD-Mangel in Abschnitt 4.4 ist folgendermaßen zu ersetzen:]*

Eine signifikante systemische Arzneimitteltoxizität über die perkutane Resorption von Fluorouracil ist unwahrscheinlich, wenn [PRODUKTNAMEN] gemäß der zugelassenen Produktinformation angewendet

wird. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist jedoch erhöht, wenn das Arzneimittel auf Hautstellen angewendet wird, bei denen die Barrierefunktion beeinträchtigt ist (z. B. Schnittverletzungen), wenn das Arzneimittel unter einem Okklusivverband angewendet wird und/oder bei Personen mit einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel. DPD ist ein Schlüsselenzym, das an der Metabolisierung und Eliminierung von Fluorouracil beteiligt ist. Eine Bestimmung der DPD-Aktivität kann in Betracht gezogen werden, wenn eine systemische Arzneimitteltoxizität bestätigt wurde oder vermutet wird. Es gibt Berichte über eine erhöhte Toxizität bei Patienten, die eine verringerte enzymatische Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Aktivität aufweisen. Bei Verdacht auf systemische Arzneimitteltoxizität sollte die Behandlung mit [PRODUKTNAMEN] abgebrochen werden.

## Packungsbeilage

### Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [PRODUKTNAMEN] beachten?

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[Die bestehende Information zu DPD-Mangel ist folgendermaßen zu ersetzen:]

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [PRODUKTNAMEN] anwenden

- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nur teilweise oder gar nicht aktiv ist (teilweiser oder vollständiger DPD-Mangel).

### C – Arzneimittel zur Anwendung auf der Haut die 5-Fluorouracil (0,5 %) enthalten

#### Fachinformation

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Die bestehende Information zu DPD-Mangel in Abschnitt 4.4 ist folgendermaßen zu ersetzen:]

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) spielt beim Abbau von Fluorouracil eine wichtige Rolle. Eine Inhibierung, ein Mangel oder eine verringerte Aktivität dieses Enzyms kann zu einer Akkumulation von Fluorouracil führen. Da jedoch die percutane Resorption von Fluorouracil vernachlässigbar ist, wenn [PRODUKTNAMEN] gemäß der zugelassenen Produktinformation angewendet wird, sind in dieser Subpopulation keine Unterschiede im Sicherheitsprofil von [PRODUKTNAMEN] zu erwarten, und Dosisanpassungen werden nicht als notwendig angesehen.

### Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [PRODUKTNAMEN] beachten?

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[Die bestehende Information zu DPD-Mangel ist folgendermaßen zu ersetzen:]

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [PRODUKTNAMEN] anwenden

- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nicht aktiv ist (vollständiger DPD-Mangel)

### D – Arzneimittel, die Flucytosin enthalten

#### Fachinformation

*[Die bestehende Information zu DPD-Mangel in den Abschnitten 4.3 und 4.4 ist folgendermaßen zu ersetzen:]*

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Bekannter, vollständiger Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel.

#### **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel**

5-Fluorouracil ist ein Metabolit von Flucytosin. DPD ist ein Schlüsselenzym, das an der Metabolisierung und Eliminierung von Fluorouracil beteiligt ist. Daher ist das Risiko einer schweren Arzneimitteltoxizität erhöht, wenn [PRODUKTNAMEN] bei Patienten angewendet wird, die einen Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel aufweisen.

Eine Bestimmung der DPD-Aktivität kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Arzneimitteltoxizität bestätigt wurde oder vermutet wird. Bei Verdacht auf eine Arzneimitteltoxizität sollte ein Abbruch der Behandlung mit [PRODUKTNAMEN] in Betracht gezogen werden.

#### **Packungsbeilage**

#### **Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [PRODUKTNAMEN] beachten?**

*[Die bestehende Information zu DPD-Mangel ist folgendermaßen zu ersetzen]*

[PRODUKTNAMEN] darf nicht eingenommen werden, wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nicht aktiv ist (vollständiger DPD-Mangel).