

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Fluorouracil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 14,7 mg Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 8,5 – 9,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Adjuvante bzw. Palliativbehandlung von

- fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom
- fortgeschrittenem Magenkarzinom
- fortgeschrittenem Pankreaskarzinom
- fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Mammakarzinom
- fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich
- fortgeschrittenem Zervixkarzinom

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil hat nur durch Ärzte zu erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Während der Initialphase ist eine Hospitalisierung des Patienten in Erwägung zu ziehen.

5-Fluorouracil wird in der Monochemotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet. Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für 5-Fluorouracil stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Dosierung

Initial-Therapie bei täglicher Anwendung:

- als i.v.-Infusion
15 mg/kg oder 600 mg/m² über 4 Stunden täglich - bis zum Auftreten von Nebenwirkungen.
- als i.v.-Injektion
12 mg/kg oder 480 mg/m² langsam i.v. (2 bis 3 min.) am 1., 2. und 3. Tag;
wenn keine Toxizitätszeichen erkennbar sind - Verabreichung von 6 mg/kg oder 240 mg/m² am 5., 7. und 9. Tag.

Initial-Therapie bei wöchentlicher Anwendung:

15 mg/kg oder 600 mg/m² einmal wöchentlich langsam i.v.

Erhaltungs-Therapie:

Sobald eine Remission erzielt wurde bzw. nach Abklingen der Nebenwirkungen und Wiederansteigen der Leukozyten auf 3.000 bis 4.000/μl, der Thrombozyten auf 80.000 bis 100.000/μl: 5-10 mg/kg oder 200-400 mg/m² i.v. einmal wöchentlich.

Alle Dosierungsangaben beziehen sich dabei auf das Normalgewicht, d.h. bei Adipositas, Aszites oder Ödemen muss eine entsprechende Normierung vorgenommen werden.

Die Behandlungsdauer wird entsprechend der Art und dem Verlauf der Erkrankung vom erfahrenen Facharzt bzw. nach dem Behandlungsprotokoll bestimmt.

Bei Kombination von 5-Fluorouracil mit anderen Zytostatika, die ein ähnliches Nebenwirkungsprofil aufweisen, oder mit einer Strahlentherapie muss die Dosis entsprechend reduziert werden. Die Verabreichung kann in Form einer 24-stündigen Dauertropfinfusion erfolgen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

5-Fluorouracil muss streng intravenös appliziert werden. Es kann injiziert oder nach Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder Glucose 5% infundiert werden.

Eine extravasale Applikation ist zu vermeiden.

Spezielle Dosierungsanweisungen:

Die empfohlenen Dosen werden bei schlechtem Ernährungszustand des Patienten, nach einem größeren chirurgischen Eingriff, bei Myelosuppression (Leukozyten < 4.000/μl, Thrombozyten < 100.000/μl) und schwer gestörter Leber- und Nierenfunktion um ein Drittel bis zur Hälfte reduziert.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung:

Es wird zu Vorsicht geraten und gegebenenfalls muss die Dosis bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung reduziert werden.

Ältere Personen (ab 65 Jahren):

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosierung nötig. Eine genaue Überwachung älterer Patienten wird aber empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

5-Fluorouracil darf nicht verabreicht werden bei:

- einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schweren Blutbildveränderungen

- Knochenmarksdepression
- Hämorrhagien
- stark eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion
- akuten, schweren Infektionen (z. B. Herpes zoster, Varizellen)
- Stomatitis
- Ulzerationen der Mundhöhle und des Gastrointestinaltraktes
- pseudomembranöser Enteritis
- Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bei Patienten mit bekanntem vollständigem Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)
- kürzlicher, gleichzeitiger oder geplanter (innerhalb von 4 Wochen) Behandlung mit Brivudin. **Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z.B. Capecitabin, 5-Fluorouracil [5-FU], usw.) ist potenziell tödlich** (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5 und 4.8).

Brivudin ist ein potenter Hemmstoff des 5-Fluorouracil-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD).

Bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel lösen normale 5-Fluorouracil-Dosen verstärkte Nebenwirkungen aus. Wenn schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, kann eine Überwachung der DPD-Tätigkeit angebracht sein. Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel dürfen nicht mit 5-Fluorouracil behandelt werden.

Impfungen mit Lebendimpfstoffen dürfen nicht in zeitlicher Verbindung mit einer 5-Fluorouracil-Behandlung erfolgen. Jeglicher Kontakt mit Poliomyelitis-Impfstoffen ist zu vermeiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und Anwendung von 5-Fluorouracil

Aufgrund möglicher mutagener und karzinogener Wirkungen gelten für Krankenhauspersonal und Ärzte erhöhte Sicherheitsmaßnahmen. Während der Handhabung von 5-Fluorouracil ist jeglicher Kontakt mit der Haut und Schleimhaut zu vermeiden, andernfalls ist eine sofortige Reinigung mit Wasser und Seife erforderlich. Bei Kontamination der Augen sind sofort Wasserspülung und ärztliche Hilfe notwendig. Es müssen alle Vorbereitungen getroffen werden, die ein absolut aseptisches Arbeiten ermöglichen. Die Verwendung eines Arbeitsbereichs mit einem Laminar Flow wird empfohlen. Während der Handhabung von 5-Fluorouracil muss eine Schutzkleidung getragen werden.

Schwangeres Personal darf nicht mit 5-Fluorouracil arbeiten.

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.

Kardiotoxizität

Die Behandlung mit Fluoropyrimidinen wurde mit Kardiotoxizität, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogener Schock, plötzlicher Tod, Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom) und Veränderungen im EKG (einschließlich in sehr seltenen Fällen Verlängerung des QT-Intervalls) in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Patienten auf, die eine kontinuierliche Infusion mit 5-Fluorouracil erhalten, als bei solchen, die eine Bolusinjektion erhalten. Eine anamnestisch bekannte koronare Herzkrankheit kann ein Risikofaktor für einige kardiale Nebenwirkungen sein. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten angezeigt, bei denen während der Behandlungszyklen Brustschmerzen aufgetreten sind, sowie bei Patienten

mit bekannter Herzerkrankung. Während der Behandlung mit Fluorouracil soll die Herzfunktion regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer schweren Kardiotoxizität soll die Behandlung abgebrochen werden.

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 5-Fluorouracil im Zusammenhang standen. Zu den Anzeichen und Symptomen einer Enzephalopathie zählen Veränderungen des mentalen Zustands, Desorientierung, Koma oder Ataxie. Falls eins dieser Symptome auftritt, soll die Behandlung sofort unterbrochen werden und die Ammoniak- und Vitamin-B1-Werte im Serum bestimmt werden. Bei erhöhten Ammoniak-Serumwerten oder Vitamin-B1-Mangel ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten. Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft zusammen mit Laktatazidose auf.

Vorsicht ist bei der Verabreichung von Fluorouracil an Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion geboten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion kann ein erhöhtes Risiko für Hyperammonämie und hyperammonämische Enzephalopathie bestehen.

Tumorlysesyndrom

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Tumorlysesyndromen berichtet, die mit der Behandlung mit Fluorouracil im Zusammenhang standen. Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom (z. B. mit Nierenfunktionsstörung, Hyperurikämie, hoher Tumorlast, schnellem Fortschreiten der Erkrankung) sollten engmaschig überwacht werden. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Hydratation, Korrektur hoher Harnsäurespiegel) sollten in Betracht gezogen werden.

Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-Fluorouracil. 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, Diarrhö, 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 5-Fluorouracil behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Partieller DPD-Mangel

Ein partieller DPD-Mangel betrifft schätzungsweise 3 – 9 % der kaukasischen Bevölkerung. Patienten mit partiellem DPD-Mangel haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Toxizität. Bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel (wie z. B. diejenigen mit heterozygoten Mutationen im DPYD Genort), bei denen der Nutzen von 5-Fluorouracil gegenüber dem Risiko überwiegt – unter Berücksichtigung der Eignung eines alternativen nicht fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapieschemas –, muss mit extremer Vorsicht vorgegangen werden. Es müssen regelmäßige Kontrollen mit Dosisanpassung je nach Toxizität durchgeführt werden. Es sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, um diese Toxizität zu begrenzen. Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine bestimmte Dosis bei Patienten mit partieller DPD-Aktivität, die mit einem spezifischen Test gemessen wurde, zu empfehlen. 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.

Es wurde berichtet, dass die c.1905+1G>A, c.1679T>G Varianten zu einer größeren Reduktion der enzymatischen Aktivität führten als die anderen Varianten, verbunden mit einem höheren Risiko für Nebenwirkungen. Die Auswirkung einer reduzierten Dosis auf die Wirksamkeit sind zurzeit ungewiss. Die Patienten, die auf die oben genannten Allele negativ getestet wurden, können immer noch ein hohes Risiko für schwere Nebenwirkungen haben.

Untersuchungen auf DPD-Mangel

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit 5-Fluorouracil eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinische 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.

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 verringerter 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 Toxizitäten, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden.

Die Häufigkeit des heterozygoten c.1905+1G>A-Genotyps im DPYD Gen bei kaukasischen Patienten beträgt etwa 1 %, 1,1 % für c.2846A>T, 2,6 % - 6,3 % für c.1236G>A/HapB3 Varianten und 0,07 % bis 0,1 % für c.1679T>G. Eine Genotypisierung auf diese Allele wird empfohlen, um Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Toxizitäten zu identifizieren. Informationen zur Häufigkeit dieser DPYD-Varianten in anderen Populationen als Kaukasiern 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 ≥ 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“).

Bei Patienten mit nicht bekanntem DPD-Mangel, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, sowie bei den Patienten, die negativ für spezifische DPYD Varianten getestet wurden, können lebensbedrohliche Toxizitäten auftreten, die sich in Form einer akuten Überdosierung manifestieren (siehe Abschnitt 4.9). Im Fall einer akuten Toxizität vom Grad 2 - 4 muss die Behandlung sofort unterbrochen werden. Eine dauerhafte Unterbrechung sollte in Erwägung gezogen werden, basierend auf der klinischen Bewertung des Beginns, der Dauer und der Schwere der beobachteten Toxizität.

Nukleosidanaloga wie Brivudin, Sorivudin und andere

Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen ist potenziell tödlich. Es wurden Todesfälle aufgrund dieser Wechselwirkung berichtet. Daher muss eine Wartezeit von mindestens 4 Wochen zwischen einer Behandlung mit Brivudin (sowie Sorivudin und Analoga) und einer Therapie mit Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln eingehalten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

Wegen der Möglichkeit des Auftretens einer anaphylaktischen Reaktion sollen vor Anwendung von 5-Fluorouracil die üblichen Mittel zur Schockbekämpfung bereitgestellt werden.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit 5-Fluorouracil erhalten, sollten regelmäßig wegen eines möglicherweise erhöhten Phenytoin-Plasma-Spiegels untersucht werden.

Schäden an der Darmwand machen eine symptomatische Behandlung je nach Schweregrad erforderlich, beispielsweise Flüssigkeitssubstitution. Leichte Diarrhoe kann mit Antidiarrhoika behandelt werden. Diese sind jedoch bei mittelmäßiger bis schwerer Diarrhoe nicht ausreichend.

Vor und während der Therapie mit 5-Fluorouracil werden folgende Untersuchungen empfohlen:

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens im Hinblick auf Veränderungen der Mukosa
- Blutbild inklusive Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder Verabreichung von 5-Fluorouracil sowie bei Therapiebeginn alle 2-3 Tage
- Retentionswerte in regelmäßigen Abständen
- Leberwerte in regelmäßigen Abständen
- Bestimmung des Harnsäurespiegels
- Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut

Patienten müssen über das mögliche Auftreten von Stomatitis/Mukositis, Diarrhoe und Blutungen (vor allem aus dem Gastrointestinaltrakt) aufgeklärt werden. Sie müssen darüber informiert werden, bei ersten Anzeichen den zuständigen Arzt zu informieren. Ein sofortiger Abbruch der Behandlung ist bei den folgenden Symptomen erforderlich: gastrointestinale Reaktionen (Stomatitis, Mukositis, schwere Diarrhoe, schweres Erbrechen, Ulcera, Blutungen), Leukozyten < 3.000/μl, Thrombozyten < 80.000/μl, zentrale (einschließlich Ataxie und Tremor) sowie kardiale Nebenwirkungen.

Die Behandlung darf erst nach Abklingen der Nebenwirkungen fortgesetzt werden und wenn es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt. Bei schweren gastrointestinalen, kardialen oder neurologischen Toxizitätserscheinungen ist im Allgemeinen von einer Wiederaufnahme der Therapie abzuraten.

Wenn 5-Fluorouracil und orale Antikoagulanzen gleichzeitig verabreicht werden, ist der Quick-Wert engmaschig zu überwachen.

Besondere Vorsicht ist angebracht bei Risikopatienten nach hochdosierter Beckenbestrahlung, nach Therapie mit alkylierenden Substanzen, bei ausgedehnten Knochenmetastasen sowie ausgedehnten Lebermetastasen (verminderter Abbau!) und kachektischen Patienten.

Bei Kombination mit Methotrexat ist zum Erzielen einer optimalen Wirkung Methotrexat bis zu 24 Stunden vor 5-Fluorouracil (nicht umgekehrt!) zu applizieren.

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit schwerwiegender Störungen der Spermatogenese durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen dürfen während der Therapie mit 5-Fluorouracil nicht schwanger werden und müssen wirksame kontrazeptive Maßnahmen ergreifen.

Bei Kinderwunsch nach Therapieende wird eine genetische Beratung empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von 5-Fluorouracil bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

5-Fluorouracil Ebewe enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 9,31 mg Natrium pro ml bzw. 186,20 mg pro maximaler Tagesdosis, entsprechend 9,31% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bitte beachten Sie, dass sich die folgenden Informationen auch auf kürzlich verabreichte Arzneimittel beziehen können.

Kontraindiziert sind Kombinationen mit:

Nukleosidanaloge wie Brivudin, Sorivudin u.a.:

Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Fluoropyrimidinen wie 5-FU und Brivudin beschrieben (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich.

Es muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen dem Ende der Behandlung mit Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit 5-FU oder anderen Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln eingehalten werden.

Alle therapeutischen Maßnahmen, die den physischen Zustand des Patienten verschlechtern oder die myeloische Auswirkungen haben (z.B. andere Zytostatika), können die Toxizität von 5-Fluorouracil erhöhen.

Fluorouracil kann die Hauttoxizität einer Strahlentherapie verstärken.

Calciumfolinat kann die Wirkung von 5-Fluorouracil verstärken. Als klinische Konsequenz dieser Interaktion kann es zu einer schweren, teilweise tödlichen Diarrhoe kommen. Eine Häufung solcher Todesfälle wurde besonders in Verbindung eines Verabreichungsschemas einer i.v. Bolusinjektion von 600 mg 5-Fluorouracil pro m² Körperoberfläche einmal wöchentlich in Verbindung mit Calciumfolinat berichtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und 5-Fluorouracil wurde über eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führten.

Cimetidin, Metronidazol, Allopurinol und Interferone können den Plasmaspiegel von 5-Fluorouracil erhöhen. Dies kann die toxische Wirkung von 5-Fluorouracil erhöhen.

Bei weiblichen Patienten, die Diuretika vom Thiazid-Typ zusätzlich zu Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil bekommen haben, war die Zahl der Granulozyten stärker reduziert als nach gleich vielen zytostatischen Zyklen ohne Thiazid.

Bei gleichzeitiger Gabe von 5-Fluorouracil und Warfarin kann es zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit kommen, weshalb diese engmaschig kontrolliert werden sollte. In einzelnen Fällen wurde bei Patienten, die mit Warfarin und zusätzlich 5-Fluorouracil alleine oder in Kombination mit Levamisol behandelt wurden, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit 5-Fluorouracil und Levamisol werden häufig hepatotoxische Effekte (Anstieg der alkalischen Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin) beobachtet.

Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die eine Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamiden, Methotrexat, 5-Fluorouracil und Tamoxifen erhalten haben, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse.

Im Falle einer gleichzeitigen Verabreichung von Vinorelbin und 5-Fluorouracil/Folinsäure kann es zu einer schweren Mukositis kommen, die zum Tod führen kann.

Die Assay-Techniken für Bilirubin und 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin können erhöhte oder falsch positive Werte ergeben.

Aminophenazone, Phenylbutazone und Sulfonamide sollen vor und während der Behandlung nicht gegeben werden.

Chlordiazepoxid, Disulfiram, Griseofulvin und Isoniazid können die Wirkung von 5-Fluorouracil verstärken.

Nach langfristiger Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin wurde über das Auftreten eines hämolytisch-urämischen Syndroms berichtet.

Sehr selten wurde in zeitlichem Zusammenhang mit einer 5-Fluorouracil-Therapie in Kombination mit anderen Chemotherapeutika (Mitomycin C oder Cisplatin) über das Auftreten von Hirninfarkt berichtet.

Allgemeine Hinweise

Zytostatika können nach einer Influenza-Impfung die Bildung von Antikörpern herabsetzen. Zytostatika können das Risiko einer ernsthaften Infektion nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen erhöhen.

Inkompatibilitäten

5-Fluorouracil darf nur mit einer physiologischen Natriumchloridlösung oder einer 5%-igen Glucoselösung verdünnt werden.

5-Fluorouracil darf in einer Infusion nicht mit anderen Substanzen gemischt werden.

Inkompatibilitäten mit den folgenden Substanzen wurden berichtet:

Cisplatin, Cytarabin, Diazepam, Doxorubicin, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Leucovorin, Methotrexat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Nährstofflösungen, Vinorelbin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine angemessenen und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen, jedoch wurde über fötale Defekte und Fehlgeburten berichtet.

Frauen im gebärfähigen Alter wird geraten, während der Behandlung mit Fluorouracil und mindestens 6 Monate danach eine Schwangerschaft zu vermeiden und eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme des Arzneimittels schwanger wird, soll die Patientin umfassend über die potenzielle Gefahr für den Fötus informiert werden, und es wird eine genetische Beratung empfohlen. Fluorouracil soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Im Tierversuch zeigten sich teratogene Reaktionen am Feten.

5-Fluorouracil verursacht vermutlich schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob 5-Fluorouracil in die Muttermilch übertritt, dürfen Frauen, die das Präparat erhalten, nicht stillen. Ist die Anwendung während der Stillzeit unbedingt notwendig, so muss vorher abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männern, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird empfohlen, während sowie bis zu 3 Monate nach der Behandlung keine Kinder zu zeugen. Aufgrund der Möglichkeit irreversibler Unfruchtbarkeit infolge einer 5-Fluorouracil-Therapie wird vor der Behandlung eine Beratung zur Spermakonservierung empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

5-Fluorouracil kann Übelkeit, Erbrechen, unerwünschte Reaktionen des Nervensystems sowie Änderungen des Sehvermögens verursachen und so indirekt die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen, beeinflussen. Deshalb sollte während der Behandlung mit 5-Fluorouracil kein Fahrzeug gelenkt oder eine Maschine bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil sind Knochenmark-Toxizität und gastrointestinale Symptome.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression (Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie), Anämie

Häufig: febrile Neutropenie

Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig: Infektionen

Häufig: Immunsuppression mit erhöhtem Infektionsrisiko
Selten: Sepsis

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allgemeine allergische Reaktionen, Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Gesamt-Thyroxin (T_4) und Gesamt-Trijodthyronin (T_3) im Serum können ansteigen, ohne Anstieg des freien T_4 und TSH und ohne klinische Anzeichen eines Hyperthyreoidismus (die Patienten bleiben klinisch euthyreot)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperurikämie

Nicht bekannt: Laktatazidose, Tumorlysesyndrom, Hypertriglyzeridämie, Vitamin-B1-Mangel

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Symptome der Parkinsonkrankheit, Pyramidenbahnzeichen, Euphorie, Somnolenz

Selten: periphere Neuropathie (in Kombination mit Radiotherapie)

Sehr selten: Dysgeusie, (Leuko-)Enzephalopathie mit Ataxie, akutes Kleinhirnsyndrom, Dysarthrie, Verwirrtheit, Desorientierung, Myasthenie, Aphasie, Konvulsion oder Koma

Nicht bekannt: hyperammonämische Enzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Wernicke-Enzephalopathie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: vermehrter Tränenfluss und Stenose des Tränenkanals, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Entzündung der Sehnerven, Doppeltsehen, verminderte Sehschärfe, Photophobie, Konjunktivitis, Entzündungen der Augenlider, Ektropium aufgrund von Narbenbildung und Fibrosen der Tränendrüsen

Herzerkrankungen

Sehr häufig: ischämische EKG-Abnormitäten

Häufig: Angina pectoris-ähnliche Schmerzen im Brustkorb

Gelegentlich: Arrythmie, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Myokarditis, Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie, kardiogener Schock

Sehr selten: Herzstillstand, plötzlicher Herztod

Nicht bekannt: Perikarditis, Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Selten: Thrombophlebitis

Nicht bekannt: zerebrale, intestinale und periphere Ischämie, Raynaudsyndrom, Thromboembolie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Bronchospasmus, Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (teilweise lebensbedrohlich) wie z. B. Mucositis (Stomatitis, Pharyngitis, Ösophagitis, Proktitis), Anorexie, (wässrige) Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Dehydratisierung, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Nekrosenabstoßung

Nicht bekannt: Pneumonatos intestinalis, Enterokolitis, Kolitis (einschließlich nekrotisierender Kolitis)

Leber-und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberzellschaden, steinlose Cholezystitis

Sehr selten: Lebernekrose (Fälle mit tödlichem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Alopezie, palmar-plantare Erythrodysästhesie-Syndrom (sog. „Hand-Fuß-Syndrom“) mit Dysästhesie, Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an den Handflächen und Fußsohlen

Gelegentlich: Dermatitis, Veränderungen der Haut (trockene Haut, Erosion/Fissuren, Erythema, pruritischer makulopapulöser Hautausschlag), Exanthem, Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung der Haut, streifenförmige Hyperpigmentierung oder Depigmentation im Bereich der Venen, Nagelveränderungen (z.B. diffuse oberflächliche blaue Pigmentierung, Hyperpigmentierung, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts, Paronychie), Onycholyse

Nicht bekannt: kutaner Lupus erythematoses

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Störungen der Spermatogenese und Ovulation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: verzögerte Wundheilung, Erschöpfung, generelle Asthenie, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Fieber

Nicht bekannt: Lokale Reaktion aufgrund von Extravasation (Schmerzen, Schwellung, Erythem)

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.2). Der Schweregrad (NCI Grade I-IV) einer Myelosuppression hängt von der Art der Verabreichung ab (i.v. Bolusinjektion oder i.v. kontinuierliche Infusion) und der Dosierung. Eine Neutropenie tritt nach jedem Behandlungszyklus mit einer i.v. Bolusinjektion mit adäquaten Dosen (Nadir: 9. - 14. - (20.) Tag der Behandlung; normale Werte: gewöhnlich nach Tag 30) auf.

Herzerkrankungen

Kardiotoxische Effekte treten meist während oder innerhalb weniger Stunden nach dem ersten Behandlungszyklus auf. Bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko von Kardiotoxizität.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Der Schweregrad (NCI Grade I – IV) der gastrointestinalen Nebenwirkungen hängt von der Dosierung und der Art der Verabreichung ab. Bei einer kontinuierlichen i.v. Infusion ist eher eine Stomatitis der dosislimitierende Faktor als eine Myelosuppression.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Das sogenannte Hand-Fuß-Syndrom beginnt mit Dysästhesie der Handflächen und Fußsohlen, mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut im weiteren Verlauf. Es kommt **sehr häufig** nach einer kontinuierlichen i.v. Verabreichung sowie **häufig** nach einer i.v. Bolusinjektion vor.

Brivudin kann mit Chemotherapeutika vom Fluoropyrimidin-Typ interagieren. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung treten die unter Nebenwirkungen genannten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, schwere Mukositis, Geschwüre und Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Knochenmarkdepression (Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose) verstärkt auf.

akut:

Psychotische Reaktionen, Somnolenz, Wirkungsverstärkung sedierender Arzneimittel, erhöhte Alkoholtoxizität.

Sollte eine Sedierung erforderlich sein, kann Diazepam i.v. in kleinen Dosen (z.B. beginnend mit 5 mg) unter Kontrolle von Kreislauf und Atmung verabreicht werden.

chronisch:

Knochenmarkdepression bis zu Agranulozytose und kritischer Thrombopenie, Blutungsneigung, Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt, Diarrhoe, Haarausfall.

Therapeutische Maßnahmen

Wenn Symptome einer Intoxikation auftreten, sollte die Verabreichung von 5-Fluorouracil sofort unterbrochen werden. Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung sind zu ergreifen. Infusionen von Leukozyten- oder Thrombozytenkonzentrat, Infektionsprophylaxe. Forcierte Diurese zum Ausgleich des Volumen- und Mineralhaushaltes kann günstig sein. Hämodialyse ist im Allgemeinen nicht notwendig. Sorgfältige Überwachung, um hämatologische und gastrointestinale Spätkomplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Eine dauerhafte Myelosuppression muss unter stationären Bedingungen behandelt werden. Dies beinhaltet, wenn notwendig, eine Substitution der fehlenden Blutkomponenten und eine antibiotische Therapie. Eventuell ist eine Verlegung des Patienten in einen aseptischen Raum notwendig.

Ein hämatologisches Monitoring ist bis zu 4 Wochen nach einer Überdosierung empfohlen.

Soll trotz auftretender kardialer Nebenwirkungen die Therapie mit 5-Fluorouracil fortgesetzt werden, so ist zur Vermeidung von Spasmen der Koronararterien die Gabe von Vasodilatoren angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Pyrimidin-Analoga, ATC-Code: L01BC02

Der Antimetabolit 5-Fluorouracil stellt ein fluoriertes Pyrimidin dar. 5-Fluorouracil wird enzymatisch zu Desoxyfluorouracilmonophosphat aktiviert. Dieses hemmt durch Komplexbildung die Aktivität der Thymidilatsynthetase und damit die Synthese von Desoxythymidinmonophosphat. Dies hat eine phasenspezifische Hemmung der DNA-

Synthese zur Folge. Weiters hemmen Desoxyfluoronucleotide die Neusynthese von Pyrimidinnucleotiden.

Calciumfolinat bildet mit 5-Fluorouracil und der Thymidilatsynthetase einen relativ stabilen Ternärkomplex und verlängert damit die hemmende Wirkung von 5-Fluorouracil auf die Thymidilatsynthetase. Daraus resultiert eine Verstärkung der zytotoxischen Wirkung von 5-Fluorouracil.

5-Fluorouracil wirkt im Zellzyklus phasenspezifisch, insbesondere auf die S-Phase. Der Effekt der Substanz ist in rasch proliferierendem Gewebe (Knochenmark, Haut und Schleimhaut) besonders ausgeprägt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

5-Fluorouracil wird durch das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) weiter zudem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-fluorouracil (FUH2) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die β -Ureido-Propionase FUPA zu α -Fluoro- β -alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Oral wird 5-Fluorouracil nur unvollständig resorbiert (0 - 80%).

Die Substanz weist eine Verteilung von 0,12 l/kg KG (nach 15 mg/kg KG i.v.) auf und findet sich insbesondere in rasch proliferierendem Gewebe wie Knochenmark, Intestinalmucosa und Neoplasien; 5-Fluorouracil passiert die Bluthirnschranke.

Die Metabolisierung findet in der Leber statt und ist ähnlich jener von Uracil. 5-Fluorouracil wird enzymatisch rasch zum aktiven Metaboliten Dihydro-5-Fluorouracil umgebaut, der eine wesentlich längere Halbwertszeit als 5-Fluorouracil aufweist. Weitere nicht-toxische Abbauprodukte stellen Kohlendioxid und Harnstoff dar.

Die Plasmahalbwertszeit (Alpha-Phase) liegt zwischen 8 und 22 Minuten. Die Eliminationshalbwertszeit (Beta-Phase) erreicht wegen der aktiven Metabolite im Gewebe ca. 20 Stunden und ist dosisabhängig.

Primär wird 5-Fluorouracil (60 - 80%) als Kohlendioxid über die Lunge abgeatmet. Sekundär wird 5-Fluorouracil unverändert renal ausgeschieden (ca. 7 - 20%), davon ca. 90% innerhalb der ersten Stunde. Die renale Clearance beträgt etwa 170-180 ml/min. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Substanz langsam ausgeschieden.

Im Liquor wird das Konzentrationsmaximum nach etwa 1,5 - 2 Stunden erreicht und beträgt ca. 50 % der Plasmakonzentration.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen: trotz des geringen renal eliminierten Anteils (ca. 15%) ist wegen Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion bei Azotämie (in Folge Niereninsuffizienz) und eventueller Interferenz mit den Thrombozyten eine dem Grad der Niereninsuffizienz und der Reaktion des einzelnen Patienten entsprechende Dosisanpassung indiziert. Bei Beeinträchtigung der Leberfunktion sollte ebenfalls eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

5.3 Präklinische Daten zu Sicherheit

Toxizität

Der zellteilungshemmende Effekt von 5-Fluorouracil wirkt sich hauptsächlich auf rasch proliferierende Gewebe aus - sowohl auf tumor erzeugende als auch auf gesunde.

Dementsprechend zeigen sich Toxizitäten insbesondere am Knochenmark, mit Leukopenie, Thrombozytopenie, Blutungen im Magen-Darm-Trakt und sekundär in Infektionen.

Reproduktionstoxizität / Mutagenität / Kanzerogenität

In verschiedenen in vitro-Kulturen zeigt Fluorouracil mutagenes Potential (verschiedene Salmonella typhimurium Stämme, Micronucleus-Test an Mäusen, in hohen Konzentrationen Chromosomenstrangbrüche in Hamsterfibroblasten). In vivo zeigten sich an männlichen Ratten Chromosomenaberrationen und Veränderungen in der Spermatogenese bis hin zur Infertilität. Bei weiblichen Ratten reduzierte Fluorouracil die Fruchtbarkeit und induzierte Chromosomenaberrationen bei den Embryonen. Beim Kaninchen zeigten sich geringere Auswirkungen.

Antimetabolite zeigten im Tierversuch karzinogene Eigenschaften. Das Risiko der Entstehung sekundärer Tumore scheint beim Menschen jedoch geringer zu sein als mit alkylierenden Substanzen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke und Natriumhydroxid (zur pH-Wert Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

5-Fluorouracil Ebewe darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5 %iger Glukoselösung verdünnt werden.

5-Fluorouracil darf in einer Infusion nicht mit anderen Substanzen gemischt werden.

5-Fluorouracil ist nicht mit stark gepufferten Lösungen mit einem pH <8 zu verdünnen, da 5-Fluorouracil in diesem Milieu ausfällt. Nicht mit anderen Chemotherapeutika-Lösungen mischen.

Inkompatibilitäten wurden mit den folgenden Wirkstoffen berichtet:

Fluorouracil ist inkompatibel mit Folinsäure, Carboplatin, Cisplatin, Cytarabin, Diazepam, Doxorubicin, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Methotrexat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenteraler Ernährung, Vinorelbin sowie anderen Anthrazyklinen.

Calciumfolinat

Calciumfolinat darf mit 5-Fluorouracil nicht in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 5-Fluorouracil 50 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml, mit oder ohne Dextrose 5 % in Wasser, inkompatibel ist, wenn es in verschiedenen Mengen gemischt und in Behältern aus Polyvinylchlorid bei 4°C, 23°C oder 32°C gelagert wurde.

Die 5-Fluorouracil Ebewe Lösung zur Injektion/Infusion darf nicht mit anderen Arzneimitteln, auch nicht mit Oxaliplatin oder Irinotecan, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Nur klare und farblose bis schwach gelbliche Lösungen verwenden.

Falls infolge Lagerung bei tiefen Temperaturen Präzipitationen auftreten, können diese durch vorsichtiges Erwärmen auf 60°C und Schütteln gelöst werden. Vor Verabreichung abkühlen lassen.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die Verdünnung kann mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung oder 5%-iger Glucoselösung erfolgen. Stabilitätsdaten bei Konzentrationen von 0,35 mg/ml und 15 mg/ml haben gezeigt, dass die maximale Aufbewahrungszeit der gebrauchsfertigen 5-Fluorouracil-Infusionslösung 28 Tage beträgt.

Diese Aufbewahrungszeit bezieht sich sowohl auf die Lagerung im Kühlschrank (2 - 8°C) einschließlich Lichtschutz als auch auf die Lagerung bei Raumtemperatur (20 - 25°C) mit oder ohne Lichtschutz.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde über 28 Tage nachgewiesen, jedoch ist aus mikrobiologischer Sicht die gebrauchsfertige Lösung sofort zu verwenden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Infusionslösung vor Verwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und werden normalerweise 24 Stunden bei 2 - 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 / 5 Durchstechflaschen zu 5 ml

1 / 5 Durchstechflaschen zu 10 ml

1 / 5 Durchstechflaschen zu 20 ml

1 Durchstechflasche zu 100 ml

Durchstechflaschen aus bernsteinfarbenem Glas Typ 1 mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (Onco-Safe oder Sleeving). „Onco-Safe“ oder „Sleeving“ kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aufgrund möglicher mutagener und karzinogener Wirkungen gelten für Krankenhauspersonal und Ärzte erhöhte Sicherheitsmaßnahmen. Während der Handhabung von 5-Fluorouracil ist jeglicher Kontakt mit der Haut und Schleimhaut zu vermeiden, andernfalls ist eine sofortige Reinigung mit Wasser und Seife erforderlich. Bei Kontamination der Augen sind sofort Wasserspülung und ärztliche Hilfe notwendig. Es müssen alle Vorbereitungen getroffen werden, die ein absolut aseptisches Arbeiten ermöglichen. Die Verwendung eines Arbeitsbereichs mit einem Laminar Flow wird empfohlen. Während der Handhabung von 5-Fluorouracil muss eine Schutzkleidung getragen werden.

Schwangeres Personal darf nicht mit Fluorouracil arbeiten.

- Inaktivierung:
- * 700 °C
 - * Chlorbleichlauge (Liquor Natrii hypochlorosi) mit 10 Teilen Wasser verdünnt
 - * Konzentrierte NaOH über mehrere Stunden

Die Anwendung der fertigen Lösung sollte unmittelbar nach der Zubereitung erfolgen.

Präzipitate, die durch Lagerung bei niedrigen Temperaturen entstanden sind, können durch Schütteln und vorsichtiges Erwärmen auf 60°C gelöst werden - vor Applikation abkühlen lassen.

In der Literatur wird ein Wirkverlust durch Adsorption von 5-Fluorouracil im Infusionsbehälter aus Glas beschrieben.

Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22397

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.02.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.