

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der Lösung enthält 50 mg Fluorouracil (*in situ* als Natriumsalz gebildet).

Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält 250 mg Fluorouracil.

Jede 10 ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Fluorouracil.

Jede 20 ml-Durchstechflasche enthält 1000 mg Fluorouracil.

Jede 50 ml-Durchstechflasche enthält 2500 mg Fluorouracil.

Jede 100 ml-Durchstechflasche enthält 5000 mg Fluorouracil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Infusionslösung.

Eine klare farblose bis leicht gelbe Lösung mit einem pH-Wert im Bereich von 8,6 bis 9,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fluorouracil ist bei Erwachsenen indiziert.

Fluorouracil wird zur Behandlung der folgenden Krebsarten und in den folgenden Stadien angewendet:

- zur Behandlung bei metastasierendem kolorektalem Karzinom
- zur Begleitbehandlung bei Kolon- und Rektumkarzinom
- zur Behandlung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom
- zur Behandlung bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom
- zur Behandlung bei fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom
- zur Behandlung bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom
- zur Begleitbehandlung von Patientinnen mit operablem primärem invasivem Mammakarzinom
- zur Behandlung bei inoperablem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithel-Karzinom im Kopf- und Halsbereich bei zuvor unbehandelten Patienten

- zur Behandlung bei lokal rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithel-Karzinom im Kopf- und Halsbereich

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

5-Fluorouracil ist nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit umfangreichender Erfahrung in der Behandlung mit zytotoxischen Mitteln zu verabreichen.

Die Patienten müssen während der Behandlung sorgfältig und regelmäßig überwacht werden. Risiken und Nutzen für den einzelnen Patienten sind vor der Behandlung sorgfältig abzuwägen.

Art der Anwendung

5-Fluorouracil kann als intravenöse Bolusinjektion, Infusion oder Dauerinfusion über einen Zeitraum von bis zu mehreren Tagen verabreicht werden.

„Bei diesen Angaben handelt es sich um allgemeine Empfehlungen. Nähere (aktuelle) Empfehlungen entnehmen Sie bitte den lokalen oder internationalen Richtlinien.“

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels

Für Informationen bezüglich der Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Intravenöse Verabreichung:

Die Dosis von 5-Fluorouracil und das Behandlungsschema sind von dem gewählten Behandlungsschema, der Indikation, dem allgemeinen Zustand des Patienten sowie seiner früheren Behandlung abhängig. Die Behandlungsschemata variieren bei Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit anderen zytotoxischen Mitteln und in Abhängigkeit von der Dosierung einer gleichzeitigen Folinsäuregabe.

Die Zahl der Zyklen ist vom behandelnden Arzt entsprechend den örtlichen Behandlungsprotokollen und -richtlinien festzulegen; dabei ist der Erfolg der Behandlung und die Verträglichkeit bei dem individuellen Patienten zu berücksichtigen.

Die Behandlung ist in einem Krankenhaus einzuleiten.

Eine Dosisreduzierung ist bei Patienten unter einem der folgenden Umstände angebracht:

1. Kachexie
2. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der vorausgehenden 30 Tage
3. Verminderte Knochenmarksfunktion
4. Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Erwachsene und ältere Patienten, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, sind vor jeder Gabe auf hämatologische (Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl), gastrointestinale (Stomatitis, Diarrhö, Blutung vom Gastrointestinaltrakt) und neurologische Toxizität zu

überwachen; bei Bedarf kann die Dosis von 5-Fluorouracil entweder reduziert oder das Präparat abgesetzt werden.

Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung oder einer Absetzung des Arzneimittels hängt von dem Auftreten unerwünschter Wirkungen ab. Eine hämatologische Toxizität wie eine erniedrigte Leukozytenzahl ($\leq 3500/\text{mm}^3$) und/oder Thrombozytenzahl ($\leq 100000/\text{mm}^3$) kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machen. Die Entscheidung über eine Wiederaufnahme der Behandlung ist vom behandelnden Arzt entsprechend der klinischen Umstände zu treffen.

Kolorektales Karzinom:

5-Fluorouracil wird im Rahmen verschiedenener Behandlungsschemata zur Behandlung von Kolon- und Rektumkarzinomen angewendet. 5-Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Folinsäure eingesetzt. Übliche Behandlungsschemata sind auch solche, bei denen 5-Fluorouracil und Folinsäure mit anderen Chemotherapeutika wie Irinotecan (FOLFIRI und FLIRI), Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan plus Oxaliplatin (FOLFIRINOX) kombiniert werden.

Der übliche Dosisbereich von 5-Fluorouracil liegt zwischen 200 und 600 mg pro m^2 Körperoberfläche. Die Dosis variiert auch in Abhängigkeit davon, ob die Gabe als intravenöser Bolus oder als intravenöse Dauerinfusion erfolgt.

Das Dosierungsschema variiert auch in Abhängigkeit von dem Chemotherapieschema. 5-Fluorouracil kann wöchentlich, zweiwöchig oder monatlich verabreicht werden.

Die Zahl der Zyklen hängt von den verwendeten Therapieschemata sowie von der klinischen Beurteilung des Behandlungserfolgs und der Verträglichkeit ab.

Mammakarzinom:

5-Fluorouracil wird in Chemotherapieschemata üblicherweise in Kombination mit Cyclophosphamid und Methotrexat (CMF) oder mit Epirubicin, Cyclophosphamid (FEC) oder Methotrexat und Leucovorin (MFL) angewendet. Der übliche Dosisbereich liegt zwischen 500 und 600 mg pro m^2 Körperoberfläche; die Verabreichung erfolgt als intravenöser Bolus und wird bei Bedarf alle 3 bis 4 Wochen wiederholt. Bei der Begleitbehandlung bei primärem invasivem Mammakarzinom beträgt die Behandlungsdauer üblicherweise 6 Zyklen.

Magenkarzinom und Karzinom am gastroösophagealen Übergang:

Aktuell wird eine perioperative Chemotherapie mit ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) empfohlen. Die empfohlene Dosis von 5-Fluorouracil beträgt 200 mg pro m^2 Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion über 3 Wochen erfolgt. Empfohlen werden 6 Zyklen, dies ist jedoch vom Behandlungserfolg abhängig sowie davon, wie gut das Arzneimittel vom Patienten vertragen wird.

Ösophaguskarzinom:

5-Fluorouracil wird üblicherweise in Kombination mit Cisplatin oder mit Cisplatin plus Epirubicin oder mit Epirubicin plus Oxaliplatin angewendet. Die Dosis variiert zwischen 200 und 1000 mg pro m^2 Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion über mehrere Tage erfolgt und nach dem Behandlungsschema zyklisch wiederholt wird.

Bei Karzinomen im unteren Bereich des Ösophagus wird üblicherweise eine perioperative Chemotherapie mit ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) empfohlen. Die empfohlene Dosis von 5-Fluorouracil beträgt 200 mg pro m² Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion über 3 Wochen erfolgt und zyklisch wiederholt wird.

Informationen zur Anwendung von 5-Fluorouracil/Cisplatin in Kombination mit Strahlentherapie entnehmen Sie bitte der Fachliteratur.

Pankreaskarzinom:

5-Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Folinsäure oder Gemcitabin angewendet. Die Dosis variiert in Abhängigkeit vom Behandlungsschema zwischen 200 und 500 mg pro m² Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion oder intravenöse Infusion erfolgt und zyklisch wiederholt wird.

Karzinom im Kopf- und Halsbereich:

5-Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin angewendet. Die Dosis variiert zwischen 600 und 1200 mg pro m² Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion über mehrere Tage erfolgt und nach dem Behandlungsschema zyklisch wiederholt wird.

Informationen zur Anwendung von 5-Fluorouracil/Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Strahlentherapie entnehmen Sie bitte der Fachliteratur.

Besondere Patientengruppen:

Nieren- oder Leberfunktionsstörung:

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

Pädiatrische Patienten

Die Anwendung von Fluorouracil bei Kindern wird aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen, bei der Bestimmung der Dosis müssen eventuelle Begleiterkrankungen jedoch sorgfältig berücksichtigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Fluorouracil darf nicht bei Patienten angewendet werden, die:

- allergisch gegen Fluorouracil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind,
- an potenziell schwerwiegenden Infektionen (z. B. Herpes Zoster, Windpocken) leiden.
- einen schlechten Allgemeinzustand haben,

- an einer Knochenmarkdepression nach Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Antineoplastika leiden,
- einer Behandlung von nicht-maligner Erkrankung unterliegen.
- eine stark eingeschränkte Leberfunktion haben
- mit Brivudin, Sorivudin und deren chemisch verwandten Analoga behandelt wurden, die potente Hemmstoffe des 5-FU-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidinehydrogenase (DPD) sind (siehe Abschnitt 4.5). Fluorouracil darf nicht innerhalb von 4 Wochen nach der Behandlung mit Brivudin, Sorivudin oder deren chemisch verwandten Analoga angewendet werden.
- die homozygot für Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) sind.
- stillenden Frauen sind (siehe Abschnitt 4.6).
- einen bekannten vollständigen Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel haben (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, dass Fluorouracil nur von einem qualifizierten Arzt oder unter der strengen Aufsicht eines qualifizierten Arztes gegeben wird, der mit der Anwendung wirksamer Antimetaboliten vertraut ist und die Ausstattung zur regelmäßigen Überwachung klinischer, biochemischer und hämatologischer Auswirkungen während und nach der Verabreichung hat.

Zu Behandlungsbeginn sollten alle Patienten in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Hämatologische Auswirkungen

Fluorouracil kann eine Myelosuppression verursachen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Leukopenie, Granulozytopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie).

Im Anschluss an eine entsprechende Behandlung mit Fluorouracil tritt normalerweise Leukopenie auf, wobei die niedrigste Leukozytenzahl häufig zwischen dem 7. und 14. Tag der ersten Behandlungsserie beobachtet wird, gelegentlich jedoch bis zu 20 Tagen verzögert sein kann. Bis zum 30. Tag hat sich der Wert im Allgemeinen wieder normalisiert. Die tägliche Kontrolle der Thrombozyten- und Leukozytenzahl wird empfohlen. Falls die Thrombozytenzahl unter 100.000 per mm^3 oder die Leukozytenzahl unter 3.500 pro mm^3 sinkt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Sollte der Gesamtwert weniger als 2000 pro mm^3 betragen und insbesondere wenn Granulozytopenie vorliegt, wird empfohlen den Patienten im Krankenhaus in Schutzisolation zu verlegen, und mit entsprechenden Maßnahmen zur Verhütung einer systemischen Infektion zu behandeln.

Zu den klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression gehören Infektionen. Diese Infektionen können mild verlaufen, aber auch schwer und manchmal tödlich sein.

Gastrointestinale Auswirkungen

Beim ersten Anzeichen oraler Ulzeration oder gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Stomatitis, Diarrhö, Blutung vom Gastrointestinaltrakt oder Hämorrhagie an irgendeiner Stelle sollte die Behandlung ebenfalls abgesetzt werden. Das Verhältnis zwischen effektiver und toxischer Dosis ist gering und ohne ein gewisses Ausmaß von Toxizität ist eine therapeutische Wirkung unwahrscheinlich. Daher muss bei der Wahl der Patienten und der Doseinstellung Vorsicht angewandt werden. Bei schwerer Toxizität sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten mit besonderem Risiko

Fluorouracil ist mit äußerster Vorsicht bei Patienten einzusetzen, die zuvor eine hochdosierte Beckenbestrahlung oder alkylierende Mittel erhalten haben, sowie bei Patienten, die eine ausgedehnte Beteiligung des Knochenmarks durch metastatische Tumore aufweisen. Die Behandlung mit Fluorouracil kann die durch die Bestrahlung verursachte Nekrose verstärken.

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin und Fluorouracil müssen regelmäßige Untersuchungen durchgeführt werden, weil möglicherweise ein erhöhter Phenytoin-Plasmaspiegel auftritt (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von älteren oder geschwächten Patienten geboten, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für eine schwere Toxizität bestehen kann.

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

Bei der Behandlung von Patienten mit verminderter Nieren- oder Leberfunktion oder Gelbsucht mit Fluorouracil ist Vorsicht geboten.

Kardiotoxizität

Die Behandlung mit Fluoropyrimidinen wurde mit Kardiotoxizität, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogenem Schock, plötzlichem 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.

Immunsuppressive Wirkungen

Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten, die 5-Fluorouracil erhalten, aufgrund des Potenzials für schwere oder tödliche Infektionen zu vermeiden. Der Kontakt mit Personen, die kürzlich mit Poliovirus-Impfstoff behandelt wurden, ist zu vermeiden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann die Reaktion auf solche Impfstoffe vermindert sein.

Hand-Fuß-Syndrom

Die Verabreichung von Fluorouracil wurde mit dem Auftreten des palmar-plantaren Erythrodyssästhesie-Syndroms, auch bekannt als Hand-Fuß-Syndrom, in Verbindung gebracht. Eine kontinuierliche Fluorouracil-Infusion kann das Auftreten und den Schweregrad der palmar-plantaren Erythrodyssästhesie erhöhen. Nach Unterbrechung der Therapie kommt es zu einem allmählichen Abklingen über 5 bis 7 Tage.

Enzephalopathie

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalopathien (einschließlich hyperammonämische Enzephalopathie, Leukenzephalopathie und 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,

Verwirrtheit, 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 Therapie einzuleiten. Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft in Verbindung 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.

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, 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 Fluorouracil Accord 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. 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 Fluorouracil Accord eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinischen Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann zum Anstieg der Uracil-Konzentrationen im Blut führen, so dass bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für die Fehldiagnose eines DPD-Mangels besteht.

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 Toxizität, 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 - 0,1 % für c.1679T>G.

Informationen zur Häufigkeit dieser vier 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“).

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.

Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Bei einigen Patienten kann es nach der Verabreichung von Fluorouracil zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Es wird empfohlen, die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie längere Zeit nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden sollten (siehe Abschnitt 4.8).

Kombination von 5-Fluorouracil und Folinsäure

Das Toxizitätsprofil von 5-Fluorouracil kann durch Folinsäure verstärkt oder verändert werden. Die häufigsten Anzeichen sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhö; diese können dosislimitierend sein. Bei kombinierter Anwendung von 5-Fluorouracil und Folinsäure muss die Fluorouracil-Dosierung im Falle einer Toxizität stärker reduziert werden als bei Gabe von Fluorouracil allein. Die Toxizitäten, die bei Patienten unter der Kombinationsbehandlung beobachtet werden, sind qualitativ ähnlich wie bei Patienten, die nur mit 5-Fluorouracil behandelt werden.

Gastrointestinale Toxizitäten werden häufiger beobachtet und können stärker ausgeprägt oder sogar lebensbedrohlich sein (insbesondere Stomatitis und Diarrhö). In schweren Fällen müssen 5-Fluorouracil und Folinsäure abgesetzt und eine unterstützende intravenöse Therapie eingeleitet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich umgehend an ihren behandelnden Arzt zu wenden, wenn eine Stomatitis (gering- bis mittelgradige Geschwüre) und/oder zweimal täglich Durchfall (wässriger Stuhlgang) auftreten.

Natrium:

Die maximale tägliche Dosis (600 mg/m²) der Fluorouracil-Injektion BP enthält 7,78 mmol (178,2 mg) Natrium. Dies ist bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brivudin und Sorivudin

Brivudin, Sorivudin oder ihre chemisch verwandten Analoga hemmen die DPD irreversibel, was zu einem erheblichen Anstieg der Fluorouracil-Exposition führt. Dies kann zu vermehrten fluoropyrimidinbedingten Toxizitäten mit potenziell tödlichem Ausgang führen. Daher kann entweder eine andere antivirale Therapie eingesetzt werden oder es muss ein Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen der Verabreichung von Brivudin, Sorivudin oder den Analoga und dem Beginn der Fluorouracil-Behandlung liegen (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Nukleosidanaloga, die die DPD-Aktivität hemmen, an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, sollten wirksame Maßnahmen ergriffen werden, um die Fluorouracil-Toxizität zu verringern. Eine sofortige Krankenseinweisung wird empfohlen.

Zytotoxische Wirkstoffe

Von verschiedenen Substanzen wurde berichtet, dass sie die Antitumorwirkung oder Toxizität von Fluorouracil biochemisch beeinflussen. Zu den häufig angewendeten Medikamenten gehören Methotrexat, Metronidazol, Folinsäure, Interferon-alpha und Allopurinol.

Calciumfolinat (Folinsäure)

Folinsäure verstärkt die Bindung von Fluorouracil an die Thymidylatsynthase. Sowohl die Wirksamkeit als auch die Toxizität von 5-Fluorouracil können erhöht sein, wenn 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure angewendet wird. Nebenwirkungen können

stärker ausgeprägt sein und es kann schwerer Durchfall auftreten. Eine lebensbedrohliche Diarrhö wurde bei Gabe von 600 mg/m² Fluorouracil (intravenöser Bolus einmal wöchentlich) zusammen mit Folinsäure beobachtet.

Bei Kombination mit anderen myelosuppressiven Mitteln ist eine Dosisanpassung erforderlich. Eine gleichzeitige oder frühere Strahlentherapie kann eine Dosisreduktion erforderlich machen. Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen kann erhöht sein.

Aufgrund des erhöhten Risikos von Agranulozytose ist die Kombination von Fluorouracil mit Clozapin zu vermeiden.

Bei Patienten mit Oropharyngealkarzinom unter Behandlung mit Fluorouracil und Cisplatin wurde ein erhöhtes Auftreten von Hirninfarkten berichtet.

Phenytoin

Der Phenytoinspiegel ist bei Patienten, die Fluorouracil einnehmen, regelmäßig zu überwachen, und die Phenytoindosierung muss möglicherweise reduziert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin mit Fluorouracil oder seinen Analoga wurde über Toxizität in Verbindung mit erhöhten Phenytoin-Plasmakonzentrationen berichtet. Es wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien mit Phenytoin durchgeführt, aber es wird vermutet, dass der Mechanismus der Wechselwirkung in der Hemmung des CYP2C9- oder CYP2C19-Isoenzym durch Fluorouracil besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin

Eine deutliche Erhöhung der Prothrombinzeit und INR wurde bei einigen Patienten, die mit Warfarin-Therapie eingestellt waren, im Anschluss an die Einleitung der Fluorouracil-Behandlung festgestellt. Bei Patienten, die Fluorouracil einnehmen, ist ein angemessenes Ansprechen auf Warfarin und andere Cumarin-Derivate regelmäßig zu überwachen.

Cimetidin, Metronidazol und Interferon können die Plasmaspiegel von 5-Fluorouracil und damit seine Toxizität erhöhen.

Fluorouracil steigert die Wirkung anderer Zytostatika und der Strahlentherapie (siehe Abschnitt 4.2).

Bei mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil behandelten Patienten führte die zusätzliche Gabe von Thiaziddiuretika zu einer deutlicheren Abnahme der Granulozyten als bei nicht mit Thiaziden behandelten Patienten.

Hepatotoxizität (Erhöhung der alkalischen Phosphatasen, Transaminasen oder von Bilirubin) wird häufig bei Patienten beobachtet, die 5-Fluorouracil in Kombination mit Levamisol erhalten.

Bei Brustkrebspatientinnen erhöht eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil und Tamoxifen Berichten zufolge das Risiko für thromboembolische Ereignisse.

Schwere, potenziell lebensbedrohliche Mukositis kann nach gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und 5-Fluorouracil/Folinsäure auftreten.

Bei immungeschwächten Patienten sollten Impfungen mit Lebendimpfstoffen vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Fluorouracil und mindestens 6 Monate danach eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung des Arzneimittels schwanger wird, sind die Patientin umfassend über die potenziellen Gefahren für den Fötus zu informieren, und es wird eine genetische Beratung empfohlen, sofern dies angemessen und verfügbar ist.

Schwangerschaft

Fluorouracil kann den Fötus schädigen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Es liegen keine ausreichenden und ordnungsgemäß kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor, es wurden jedoch fetale Defekte und Fehlgeburten berichtet.

Aufgrund der in Tierversuchen festgestellten teratogenen Wirkungen kann Fluorouracil als ein Wirkstoff angesehen werden, der fötale Missbildungen verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3). Fluorouracil ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Es wurde über erfolgreiche Schwangerschaften bei Patientinnen berichtet, die während des zweiten und dritten Trimesters eine Chemotherapie erhalten haben.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Fluorouracil in die Muttermilch übergeht, muss das Stillen unterbrochen werden, wenn die Mutter mit Fluorouracil behandelt wird (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität:

Die Auswirkungen von Fluorouracil auf die Keimdrüsen und die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen sind nicht vollständig bekannt. Studien an Tieren deuten jedoch auf eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit hin (siehe Abschnitt 5.3). Auch Arzneimittel, die die DNA-, RNA- und Proteinsynthese hemmen (wie Fluorouracil), beeinträchtigen vermutlich die Gametogenese.

Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird geraten, während und bis zu 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sollten sich vor der Behandlung über die Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Therapie mit Fluorouracil besteht.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Fluorouracil kann Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen verursachen. Es kann auch unerwünschte Ereignisse des Nervensystems sowie visuelle Änderungen bewirken, was die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Fluorouracil Injektion mit der folgenden Häufigkeit beobachtet und berichtet. Sehr häufig ($\geq 1/10$),

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$),

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$),

Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$),

Sehr selten ($< 1/10\ 000$),

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

| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
|---|---|
| Sehr häufig | Myelosuppression Neutropenie Thrombozytopenie Leukopenie Agranulozytose Anämie Panzytopenie |
| Häufig | Febrile Neutropenie |
| Nicht bekannt | Granulozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Sehr häufig | Bronchospasmus Immunsuppression |
| Selten | Überempfindlichkeit Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktischer Schock |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Sehr häufig | Infektionen, Pharyngitis |
| Häufig | Sepsis |
| Nicht bekannt | Septischer Schock, Neutropenische Sepsis, Lungenentzündung, Harnwegsinfektion, Zellulitis |
| Untersuchungen | |
| Häufig | Elektrokardiogramm-Veränderung |
| Endokrine Erkrankungen | |
| Selten | Thyroxin erhöht, Trijodthyronin erhöht |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Sehr häufig | Hyperurikämie |
| Gelegentlich | Dehydratation |

| | |
|---|---|
| Nicht bekannt | Appetit vermindert, Laktatazidose Tumorlysesyndrom Hypertriglyzeridämie Vitamin-B1-Mangel |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Gelegentlich | Euphorische Stimmung |
| Selten | Verwirrtheitszustände |
| Sehr selten | Desorientiertheit |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Gelegentlich | Nystagmus Kopfschmerzen Schwindel Symptome der Parkinsonkrankheit Pyramidenbahnzeichen Somnolenz |
| Sehr selten | Leukoenzephalopathie Zerebellumsyndrom Dysarthrie Myasthenie Aphasie Konvulsion Koma |
| Nicht bekannt | Periphere Neuropathie, Epilepsie Hyperammonämische Enzephalopathie Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) Wernicke-Enzephalopathie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Selten | Niereninsuffizienz |
| Augenerkrankungen | |
| . | |
| Gelegentlich | Vermehrter Tränenfluss Verschwommenes Sehen Störung der Augenbewegung Neuritis optica Diplopie Verringerung der Sehschärfe Photophobie Konjunktivitis Blepharitis Ektropion Dakryostenose |
| Herzkrankungen | |
| Sehr häufig | Anzeichen einer myokardialen Ischämie im EKG |
| Häufig | Myokardinfarkt, Angina pectoris |
| Gelegentlich | Arrhythmie Myokardischämie Myokarditis |

| | |
|---|--|
| | Herzinsuffizienz Kongestive Kardiomyopathie Kardiogener Schock |
| Sehr selten | Herzstillstand Plötzlicher Herztod |
| Nicht bekannt | Intrakardialer Thrombus Perikarditis Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom) |
| Gefäßerkrankungen | |
| Gelegentlich | Hypotonie |
| Selten | Zerebrale Ischämie Intestinale Ischämie Periphere Ischämie Raynaud-Syndrom Thromboembolie Thrombophlebitis |
| Nicht bekannt | Blutung |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig | Schleimhautentzündung, Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis Anorexie Diarrhö Übelkeit Erbrechen |
| Gelegentlich | Gastrointestinalulcus Gastrointestinalblutung Exfoliation der Gastrointestinalmukosa |
| Nicht bekannt | Melaena, Pneumonatos intestinalis Enterokolitis Kolitis (einschließlich nekrotisierender Kolitis) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Gelegentlich | Leberzellschaden |
| Sehr selten | Lebernekrose Gallensklerose Cholezystitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Sehr häufig | Alopezie Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) |
| Gelegentlich | Dermatitis Trockene Haut Fissuren Erythem Pruritischer makulopapulärer Hautausschlag Exanthem Urtikaria Photosensibilität Hyperpigmentierung der Haut Hyperpigmentierung oder Depigmentation im Bereich der Venen Nagelpigmentierung |

| | |
|---|--|
| | Nageldystrophie Nagelbetterkrankung Paronychie Onycholyse |
| Nicht bekannt | Kutaner Lupus erythematodes |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane | |
| Gelegentlich | Azoospermie Störung der Ovulation |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig | Verzögerte Wundheilung Epistaxe Unwohlsein Asthenie Erschöpfung. |
| Nicht bekannt | Pyrexia, Brustkorbschmerz Verfärbung an der Injektionsstelle Lokale Reaktion aufgrund von Extravasation (Schmerzen, Schwellung, Erythem) |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Das beobachtete Auftreten lag bei 7-10 Tagen und der Nadir bei 9-14 Tagen. Eine Erholung erfolgte nach 21-28 Tagen.

Herzerkrankungen

Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meistens während oder innerhalb weniger Stunden nach dem ersten Behandlungszyklus auf.

Bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko von Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Fälle von Lebernekrose mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.

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

Hohe Dosierungen oder eine längere Behandlung mit Fluorouracil können zu lebensbedrohlichen Vergiftungserscheinungen führen, wie z. B.: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Knochenmarkdepression (einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose).

Die Behandlung besteht aus Therapieabbruch und unterstützenden Maßnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach einer Überdosis Fluorouracil sind Patienten mindestens vier Wochen lang hämatologisch zu überwachen. Bei Nachweis von Anomalien ist eine angemessene Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Fluorouracil ist ein Analog von Uracil, eine Komponente der Ribonucleinsäure. Es wird angenommen, dass das Arzneimittel als Antimetabolit fungiert. Nach intrazellulärer Umwandlung in das aktive Desoxynucleotid beeinträchtigt es die Synthese der DNA indem es die Umwandlung von Desoxyuridylsäure in Thymidylsäure durch das Zellenzym Thymidylatsynthase blockiert. Fluorouracil kann auch in die RNA eingebaut werden und die RNA-Synthese stören.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach schneller intravenöser Verabreichung (10 - 15 mg/kg) werden innerhalb weniger Minuten Spitzenplasmaspiegel (24 - 125 microg/ml) erreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Fluorouracil durch das Körperwasser verteilt und ist innerhalb von 3 Stunden aus dem Blut verschwunden. Nach Umwandlung in sein Nucleotid wird es bevorzugt von sich aktiv teilenden Geweben und Tumoren aufgenommen. Fluorouracil verteilt sich leicht in der Zerebrospinalflüssigkeit und im Hirngewebe.

Biotransformation

5-Fluorouracil wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem 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 Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Der größte Teil von Fluorouracil wird in der Leber schnell in pharmakologisch inaktive Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Im Anschluss an die intravenöse Verabreichung beträgt die Eliminationshalbwertszeit im Plasma im Durchschnitt ca. 16 Minuten und ist dosisabhängig. Nach einer einmaligen intravenös verabreichten Dosis Fluorouracil werden ungefähr 15% der Dosis innerhalb von 6 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden; davon werden mehr als 90% innerhalb der ersten Stunden ausgeschieden. Der Rest wird hauptsächlich in der Leber über die üblichen Körpermechanismen für Uracil metabolisiert.

Besondere Populationen

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz ist die Biotransformation und/oder Elimination von Fluorouracil reduziert, was eine Dosisreduktion erforderlich machen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Nebenwirkungen von Fluorouracil wurden in Studien mit wiederholter Verabreichung bei Ratten, Katzen und Hunden festgestellt. Die Haupttoxizitätsorgane bei Ratten waren der Gastrointestinaltrakt, das hämolympopoetische System, die Leber, die Nieren und die Hoden. Kardiotoxizität wurde bei Ratten und Neurotoxizität bei Katzen und Hunden beobachtet.

Fluorouracil war in den meisten der durchgeführten In-vitro- oder In-vivo-Studien genotoxisch.

Die nichtklinischen Daten sind in Bezug auf die Karzinogenität nicht schlüssig. Dennoch kann das Risiko der Karzinogenität nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse von Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung deuten darauf hin, dass Fluorouracil die Fortpflanzungsfunktion und die Fruchtbarkeit bei männlichen Ratten beeinträchtigen kann. Fluorouracil wirkte toxisch auf die männlichen Fortpflanzungsorgane und verursachte bei männlichen Ratten Veränderungen in der chromosomalen Organisation der Spermatozoen, eine Hemmung der Spermatozoendifferenzierung und vorübergehende Unfruchtbarkeit. Die Verabreichung von ≥ 25 mg/kg (0,33x eine menschliche Dosis von 12 mg/kg, bezogen auf die Körperoberfläche) wöchentlich über 3 Wochen an weibliche Ratten führte zu verminderter weiblicher Fruchtbarkeit, Präimplantationsverlust und vermehrten Chromosomenanomalien bei Embryonen.

Fluorouracil war bei Mäusen, Ratten und Hamstern foetotoxisch und teratogen. Aufgrund der in Tierstudien festgestellten teratogenen Wirkungen (wobei die verwendeten Dosen ein- bis dreimal höher waren als die für den Menschen empfohlene Höchstdosis) kann Fluorouracil als ein Wirkstoff angesehen werden, der fötale Missbildungen verursachen kann. Zu den fötalen Missbildungen gehörten Gaumenspalten, Skelettdefekte und deformierte Anhängsel und Schwänze. Die möglichen Auswirkungen von Fluorouracil auf die peri- und postnatale Entwicklung wurden nicht an Tieren untersucht. Bei Ratten wurde jedoch festgestellt, dass Fluorouracil die Plazentaschranke überwindet und eine fötale Sterblichkeit verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Die zubereiteten Lösungen sind alkalisch und es wird empfohlen, den Zusatz von sauren Arzneimitteln oder Präparaten zu vermeiden.

Mangels Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit der ungeöffneten Durchstechflasche:

2 Jahre.

Durchstechflasche nach dem ersten Öffnen:

Sofort nach dem Öffnen verbrauchen.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung:

Während der Anwendung: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C mit Glucose 5% oder Natriumchlorid 0,9% zur Injektion oder Wasser zur Injektion bei einer Fluorouracil-Konzentration von 0,98 mg/ml nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der pH-Wert von Fluorouracil Injektionslösung beträgt 8,9 und das Arzneimittel hat maximale Stabilität in einem pH-Bereich 8,6 bis 9,4.

Bezüglich der Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Sollte sich als Folge einer Aussetzung zu niedrigen Temperaturen eine Ausfällung gebildet haben, wird diese wie folgt beseitigt: unter kräftigem Schütteln auf 60 °C erwärmen. Vor der Verabreichung auf Körpertemperatur abkühlen lassen. Das Arzneimittel ist zu entsorgen, wenn die Lösung braun oder dunkelgelb verfärbt zu sein scheint.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluorouracil Injektion 50 mg/ml, 5 ml sind in 5 ml Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I abgefüllt und mit Gummistopfen verschlossen.

Fluorouracil Injektion 50 mg/ml, 10 ml sind in 10 ml Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I abgefüllt und mit Gummistopfen verschlossen.

Fluorouracil Injektion 50 mg/ml, 20 ml sind in 20 ml Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I abgefüllt und mit Gummistopfen verschlossen.

Fluorouracil Injektion 50 mg/ml, 50 ml sind in 50 ml Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I abgefüllt und mit Gummistopfen verschlossen.

Fluorouracil Injektion 50 mg/ml, 100 ml sind in 100 ml Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I abgefüllt und mit Gummistopfen verschlossen.

Packungsgrößen:

Packung mit 1x 5-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1x 10-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1x 20-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1x 50-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1x 100-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Richtlinien zur Handhabung von Zytostatika

Fluorouracil ist nur von einem qualifizierten Arzt oder unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes, der in der Anwendung von Chemotherapeutika Erfahrung hat, zu verabreichen.

Fluorouracil Injektionslösung darf nur von Fachpersonal, das in der sicheren Handhabung des Präparates geschult ist, zur Anwendung zubereitet werden. Die Zubereitung muss in einer aseptischen Schutzkammer oder Räumen erfolgen, die für die Zubereitung von Zytostatika bestimmt sind.

Im Fall von Verschütten müssen Anwender Handschuhe, Schutzmaske, Augenschutz und Einmalschürze anziehen und die verschüttete Substanz mit absorbierenden Tüchern, die zu diesem Zweck in dem Bereich bereit gehalten werden, aufwischen. Nach Reinigung des Bereiches müssen alle verunreinigten Stoffe in einen zytotoxischen Entsorgungsbeutel oder -eimer gegeben und zur Verbrennung versiegelt werden.

Verunreinigung

Fluorouracil ist ein Reizmittel, daher ist Kontakt mit der Haut und Schleimhaut zu vermeiden.

Im Fall von Kontakt mit der Haut oder den Augen ist die betroffene Stelle mit reichlich Wasser oder normaler physiologischer Kochsalzlösung zu waschen. Hydrocortison-Creme 1% kann verwendet werden, um das vorübergehende stechende Gefühl der Haut zu behandeln. Ärztlicher Rat ist einzuholen, falls die Augen betroffen sind, oder wenn das Präparat eingeatmet oder eingenommen wurde.

Erste Hilfe

Augenkontakt: sofort mit Wasser ausspülen und einen Arzt zu Rate ziehen.

Hautkontakt: sorgfältig mit Wasser und Seife waschen sowie verunreinigte Bekleidung entfernen.

Inhalation, Ingestion: ärztlichen Rat einholen.

Anweisungen für die Zubereitung:

a) Chemotherapeutika dürfen nur von Fachpersonal, das in der sicheren Anwendung des Präparates geschult ist, zur Anwendung zubereitet werden.

b) Tätigkeiten wie die Rekonstitution von Pulver und der Transfer in Injektionsspritzen ist nur in einem dafür vorgesehenen Bereich durchzuführen.

c) Personal, das diese Verfahren ausführt, muss durch entsprechende Bekleidung ausreichend geschützt sein: zwei Paar Handschuhe, eines Latex, das andere PVC (wobei die Latexhandschuhe unter den PVC-Handschuhen getragen werden), dies berücksichtigt die unterschiedliche Durchlässigkeit der verschiedenen Zytostatika, sowie Augenschutz. Bei der Zubereitung und Verabreichung zytotoxischer Mittel sind immer Luer-Lock-Spritzen und Verbindungsstücke zu verwenden.

(d) Schwangerem Personal wird davon abgeraten, Chemotherapeutika zu handhaben.

(e) Vor Verwendung sind nationale Richtlinien zu beachten.

Beseitigung

Injektionsspritzen, Behälter, absorbierende Stoffe, Lösungen und anderes verunreinigtes Material müssen in eine dicke Plastiktüte oder einen anderen undurchlässigen Behälter gegeben werden, als zytotoxischer Abfall gekennzeichnet und bei mindestens 700°C verbrannt werden.

Chemische Desaktivierung kann mit 5%-igem Natriumhypochlorid über einen Zeitraum von 24 Stunden erreicht werden.

Anweisungen zum Gebrauch

Verdünnungsmittel

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C mit Glucose 5% oder Natriumchlorid 0,9% zur Injektion oder Wasser zur Injektion bei einer Fluorouracil-Konzentration von 0,98 mg/ml nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

Das Mittel darf nicht verwendet werden, wenn es in Lösung braun oder dunkelgelb erscheint.

Nicht verwendete Lösungen sind nach Anwendung zu entsorgen: bereiten Sie keine Multidosen vor.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr :1-29257

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.06.2010/ 28.04.2014

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.