

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg 5-Fluorouracil.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- Fortgeschrittenes Magenkarzinom
- Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

5-Fluorouracil findet in nachfolgend aufgeführten Therapieprotokollen Anwendung.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom:

Verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen werden verwendet, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.

Die folgenden Schemata wurden bei Erwachsenen und Älteren zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten kolorektalen Karzinoms angewendet und werden als Beispiele genannt. Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern vor:

DeGramont-Protokoll:

Alle zwei Wochen wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1 und 2 des Zyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (200 mg/m² KOF) über 2 Stunden 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m² KOF mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m² 5-Fluorouracil über 22 Stunden angewendet.

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m² KOF) über 2 Stunden 5-Fluorouracil 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus eine Stunde nach Beginn der Folsäure-Infusion angewendet. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle:

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (20 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (200 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.

AIO-Protokoll:

Einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m² KOF) über 2 Stunden 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 2.600 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils einer Woche empfohlen.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist abhängig vom Ansprechen der Therapie und/oder dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Beim wöchentlichen bzw. monatlichen Therapieprotokoll wird die Kombinationstherapie üblicherweise für 6 Zyklen angewendet.

Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen:

Unter der Kombinationstherapie mit Folsäure kann eine Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen und der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten, des klinischen Ansprechens und der dosislimitierenden Toxizität notwendig werden. Eine Reduzierung der Folsäure-Dosierung ist nicht notwendig.

Bezüglich der Anwendung 5-Fluorouracil enthaltender Protokolle in Kombination mit neueren Chemotherapeutika (z. B. Oxaliplatin, Irinotecan) wird auf die Fachliteratur verwiesen.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom:

Im Rahmen einer Kombinationschemotherapie (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil [ECF-Protokoll]) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 200 mg/m² KOF intravenös als Dauerinfusion an Tag 1 eines Therapiezyklus eingesetzt; Wiederholung alle 3 Wochen.

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom:**Konventionelle Folsäure/5-Fluorouracil-Protokolle:**

Im Rahmen des „Mayo-Protokolls“ wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (20 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Im Rahmen des „Machover-Protokolls“ wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (200 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden alle 4 Wochen wiederholt.

Hochdosierte Folsäure/5-Fluorouracil-Protokolle:

Im Rahmen des „AIO-Protokolls“ wird einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m² KOF [als Calciumfolinat]) über 2 Stunden 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 2.600 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils einer Woche empfohlen.

Im Rahmen des „Ardalan-Protokolls“ werden einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) 5-Fluorouracil (2.600 mg/m² KOF) in einer Pumpe gemischt mit Folsäure (500 mg/m² KOF [als Natriumfolinat]) als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils einer Woche empfohlen.

Die o.g. Therapieprotokolle finden Anwendung bei Patienten, bei denen eine Therapie mit Gemcitabin nicht angezeigt ist.

Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinoms:

Im Rahmen des „FAC-Protokolls“ (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid) bzw. „FEC-Protokolls“ (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.

In Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös) und Methotrexat (CMF-Protokoll) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 600 mg/m² KOF intravenös als Bolus an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.

Im Rahmen des „klassischen“ CMF-Protokolls (Cyclophosphamid peroral, Methotrexat, 5-Fluorouracil) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 600 mg/m² KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 und 8 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.

Für die adjuvante Chemotherapie des primären, invasiven Mammakarzinoms gilt in der Regel eine Therapiedauer von 6 Zyklen.

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion:

Bei Auftreten folgender toxischer Symptome ist die Behandlung mit 5-Fluorouracil sofort abzubrechen:

- Leukozytopenie (< 2.000/μl),
- Thrombozytopenie (< 50.000/μl),
- Stomatitis, Ösophagitis,
- Erbrechen, das durch die Gabe eines Antiemetikums nicht zu beherrschen ist,
- Diarrhö,
- Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich,
- sonstige Hämorrhagien,
- neurotoxische Störungen,
- kardiotoxische Störungen.

Nach Wiederansteigen der Leukozyten (≥ 3.000/μl) bzw. der Thrombozyten (≥ 70.000/μl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle), sofern nicht andere Nebenwirkungen (s.o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Leukozyten/μl	Thrombozyten/μl	Dosis
> 4.000	> 100.000	100 %
3.000–4.000	70.000–100.000	75 %
2.000–3.000	50.000–70.000	50 %
< 2.000	< 50.000	STOPP!

5-FU medac 50 mg/ml

medac

Kinder

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

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei gestörter Leber- oder Nierenfunktion sind keine Dosisreduktionen erforderlich. Nur im Fall einer gleichzeitig gestörten Leber- und Nierenfunktion sollten Dosisreduktionen erwogen werden, in schwereren Fällen um ein Drittel bis um die Hälfte.

Art der Anwendung

5-FU medac 50 mg/ml wird intravenös als Bolus oder (Dauer-)Infusion appliziert.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung (Anzahl der Wiederholungszyklen) bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist abhängig vom Ansprechen der Therapie (Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung) und/oder Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Die Anzahl der Wiederholungszyklen in der adjuvanten Therapie ist abhängig vom Behandlungsprotokoll.

Hinweis:

Nur klare, farblose bis schwach gelbliche Lösungen verwenden! Bei Temperaturen unterhalb 15 °C kann die Lösung auskristallisieren. Trübe Lösungen oder solche, die einen Niederschlag zeigen, sind von der Anwendung auszuschließen. Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

5-Fluorouracil darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen 5-Fluorouracil oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Knochenmarkdepression,
- schweren Blutbildveränderungen,
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- akuten Infektionen,
- Patienten in schlechtem Allgemeinzustand.

Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel sollten nicht mit 5-Fluorouracil behandelt werden.

5-Fluorouracil (5-FU) darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und Analoga eingenommen bzw. angewendet werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des 5-FU-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

5-Fluorouracil sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

5-Fluorouracil darf nur intravenös verabreicht werden.

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

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen,

- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder 5-Fluorouracil-Gabe,
- Nierenwerte,
- Leberwerte.

Bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel verursachen übliche 5-Fluorouracil-Dosen verstärkte Nebenwirkungen. Treten schwere unerwünschte Wirkungen auf, kann eine Kontrolle der DPD-Aktivität angezeigt sein.

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-Fluorouracil. Die Nukleosidanaloga wie Brivudin und Sorivudin können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Anwendung bzw. Einnahme von 5-Fluorouracil und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluoropyrimidinen indiziert. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin an Patienten, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der 5-Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung in ein Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydratation sollten eingeleitet werden.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit 5-Fluorouracil einnehmen, sollten regelmäßig wegen eines möglicherweise erhöhten Phenytoin-Plasmaspiegels untersucht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von 5-Fluorouracil und oralen Antikoagulantien (Blutgerinnungshemmern) ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Schädigungen der Darmwand erfordern eine dem Schweregrad entsprechende symptomatische Behandlung, z. B. Flüssigkeitsersatz. Leichte Diarrhö kann auf Antidiarrhoika ansprechen. Bei mäßiger bis schwerer Diarrhö reichen sie jedoch nicht aus.

Die Nachweismethoden für Bilirubin und für 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn können erhöhte oder falsch positive Werte ergeben.

Im zeitlichen Zusammenhang mit einer 5-Fluorouracil-Therapie sollten aktive Impfungen nicht durchgeführt werden. Der Kontakt mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Bei Anwendung der Kombination 5-Fluorouracil/Folinsäure:

Folinsäure kann das Toxizitätsrisiko von 5-Fluorouracil, besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhö. Wenn Folinsäure und 5-Fluorouracil in Kombination

angewandt werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden als bei alleiniger Gabe von 5-Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil und Folinsäure sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Diarrhö ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhö vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhö und/oder Stomatitis auftritt, ist es ratsam, die Dosis von 5-FU zu reduzieren, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Besonders ältere Patienten und Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung in einem schlechten Allgemeinzustand sind, unterliegen einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser Toxizitäten. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten, die sich einer vorgehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von 5-Fluorouracil zu beginnen.

Kinder:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktionen beeinträchtigen (z. B. andere Zytostatika), können die Toxizität von 5-Fluorouracil erhöhen. 5-Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien verstärken.

Folinsäure verstärkt die Wirkung von 5-Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können schwerwiegende, z. T. fatal verlaufende Diarrhöen auftreten. Eine Häufung derartiger Todesfälle wurde bei einem Applikationsschema von wöchentlich einmal einem i.v.-Bolus von 600 mg/m² Körperoberfläche 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure berichtet.

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-Fluorouracil. Die Nukleosidanaloga wie Brivudin und Sorivudin können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von 5-Fluorouracil und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluoropyrimidinen indiziert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und 5-Fluorouracil wurde über eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führten (siehe Abschnitt 4.4).

Cimetidin, Metronidazol und Interferone können den Plasmaspiegel von 5-Fluorouracil erhöhen. Dies kann die toxischen Wirkungen von 5-Fluorouracil verstärken.

Bei Patienten, die zusätzlich zu Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil ein Diuretikum vom Thiazid-Typ erhielten, sank die Granulozytenzahl stärker als nach gleichen Zytostatika-Zyklen ohne Thiazid.

In Einzelfällen wurde bei mit Warfarin behandelten Patienten, die zusätzlich 5-Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhielten, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet.

Unter Behandlung mit 5-Fluorouracil und Levamisol werden häufig hepatotoxische Wirkungen (Anstieg von alkalischer Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin) beobachtet.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und 5-Fluorouracil/Folinsäure können schwere Mukositiden mit Todesfolge auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

5-FU medac 50 mg/ml darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 6 Monate danach kein Kind zu zeugen.

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

5-Fluorouracil kann durch Übelkeit und Erbrechen indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen führen. Daher sollte während der Behandlung mit 5-Fluorouracil das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten und bedeutsamsten Nebenwirkungen von 5-FU medac 50 mg/ml sind die Knochenmarktoxizität und gastrointestinale Symptome.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig:

Immunsuppression mit erhöhter Infektionsrate.

Gelegentlich:

Sepsis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig:

Eine Myelosuppression tritt sehr häufig auf und ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Neutropenien und Thrombozytopenien leichten bis schwersten Grades, Anämie, Agranulozytose und Panzytopenie wurden beschrieben.

Das Ausmaß (NCI-Grad I–IV) der Myelosuppression ist abhängig von der Applikationsart (i.v.-Bolusinjektion oder i.v.-Dauerinfusion) und der Dosierung.

Eine Neutropenie tritt nach jedem Behandlungskurs mit i.v.-Bolusinjektionen bei adäquater Dosierung auf (Nadir: 9.–14. [–20.] Behandlungstag; Normalwerte: i.d.R. nach dem 30. Tag).

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten:

Generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock.

Endokrine Erkrankungen:

Selten:

Anstieg des Gesamt-Thyroxins (T_4) und Gesamt-Trijodthyronins (T_3) im Serum ohne Anstieg des freien T_4 und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig:

Hyperurikämie.

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich:

Funktionsstörungen des Zentralnervensystems, wie extrapyramidalmotorische, zerebellare oder kortikale Störungen können auftreten. Sie sind gewöhnlich reversibel. Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen und Euphorie.

Selten:

Periphere Neuropathie.

Sehr selten:

Nach Infusion hoher 5-Fluorouracil-Dosen bzw. bei Patienten mit Dihydropyrimidin-dehydrogenase-Mangel (Leuko-)Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfällen oder Koma.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich:

Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Optikusneuritis, Diplopie, Visusminderung,

Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, narbenbedingtes Ektropium und Fibrosen des Tränenkanals.

Herzkrankungen:

Sehr häufig:

Ischämie-typische Veränderungen im EKG.

Häufig:

Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen.

Gelegentlich:

Herzrhythmusstörungen, Myokarditis, Herzinsuffizienz.

Selten:

Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie und kardiogener Schock.

Sehr selten:

Herzstillstand und plötzlicher Herztod.

Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meist während oder wenige Stunden nach dem ersten Anwendungszyklus auf. Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko, kardiotoxische Nebenwirkungen zu entwickeln.

Gefäßkrankungen:

Selten:

Cerebrale, intestinale und periphere Ischämien, Raynaud-Syndrom, Thrombembolien und Thrombophlebitiden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr häufig:

Bronchospasmen, Epistaxis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig:

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufig auf und können lebensbedrohend sein. Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), wässrige Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen leichten bis schwersten Grades wurden beschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Der Schweregrad (NCI-Grad I–IV) gastrointestinaler Nebenwirkungen ist abhängig von der Dosierung und der Applikationsart. Bei i.v.-Dauerinfusion erweist sich eher die Stomatitis als die Myelosuppression als dosislimitierend.

Gelegentlich:

Dehydratation, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich:

Leberzellschädigungen.

Sehr selten:

Lebernekrosen (teilweise mit letalem Verlauf).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig:

Alopezie.

Das sogenannte „Hand-Fuß-Syndrom“ mit Dysästhesien sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen tritt nach i.v.-Dauerinfusion häufiger als nach i.v.-Bolusinjektionen auf.

Gelegentlich:

Exantheme, trockene Haut mit Fissuren, Dermatitis, Urtikaria und Photosensibilität, Hyperpigmentierung der Haut und streifen-

förmige Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust im Bereich des Venenverlaufs. Nagelveränderungen (z. B. diffuse oberflächliche blaue Pigmentierung, Hyperpigmentierung, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts, Paronychie) und Onycholyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig:

Fieber, verzögerte Wundheilung, Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Folge einer Überdosierung treten meist folgende Nebenwirkungen verstärkt auf: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, schwere Schleimhautentzündungen, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Knochenmarkdepression (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Agranulozytose).

Beim Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von 5-Fluorouracil sofort abgebrochen werden. Es sind symptomatische Behandlungsmaßnahmen einzuleiten.

Die Therapie einer ausgeprägten Myelosuppression muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht unter Umständen in der Substitution der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach einer Überdosierung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Antimetabolit, Pyrimidinanaloga

ATC-Code: L01BC02

5-Fluorouracil ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metabolite 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP).

Bekannte Wirkmechanismen:

– Blockade der DNS-Synthese (Hemmung der Thymidylat-Synthetase durch FdUMP),

– Hemmung der RNS-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNS durch Einbau von FUTP),

– DNS-Strangbrüche nach Einbau von 5-Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes FdUMP) in die DNS.

Die Hemmeffekte zeigen sich vor allem in Zellen, die schnell wachsen und so in höherem Umfang 5-Fluorouracil aufnehmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Halbwertszeit

Nach intravenöser Applikation von 5-Fluorouracil (5-FU) beträgt die (monophasische) Eliminationshalbwertszeit 10–20 Minuten und ist dosisabhängig; über eine biphasische Halbwertszeit von 8 bzw. 40 Minuten wurde berichtet. 3 Stunden nach Applikation sind 5-Fluorouracil-Plasmaspiegel nicht mehr messbar.

Verteilung

Die Verteilung entspricht der gesamten Körperflüssigkeit.

5-Fluorouracil penetriert die Blut-Liquor-Schranke.

Metabolismus

Ca. 85 % der applizierten Dosis werden metabolisiert. Aktive Metaboliten sind das intrazellulär gebildete 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP). Neben den aktiven Metaboliten wird 5-Fluorouracil hauptsächlich in der Leber zu inaktiven Metaboliten (Hauptmetabolite: 5-Fluorouridin, 5-Fluorodesoxyuridin) umgewandelt und zu Uracil katabolisiert; Kohlendioxid, Harnstoff und andere Metabolite entstehen ebenfalls.

Ausscheidung

15 % der applizierten Menge werden innerhalb von 6 Stunden unverändert renal ausgeschieden, davon ca. 90 % innerhalb der ersten Stunde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

5-Fluorouracil wirkt bevorzugt auf proliferierende Zellen, daher kommt es vor allem zu Knochenmarkdepression und Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

5-Fluorouracil erwies sich in verschiedenen Tests zur Mutagenität *in vitro* und *in vivo* als mutagener Wirkstoff. Es besteht der Verdacht auf eine mutagene Wirkung im Menschen.

Aus Tierversuchen mit 5-Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumor erzeugende Wirkung vor. 5-Fluorouracil gehört jedoch in eine Substanzklasse, die tumor erzeugende Effekte erwarten lässt.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Fertilität und Teratogenität an verschiedenen Tierspezies ergaben Hinweise auf ein embryotoxisches und teratogenes Potential sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet: Calciumfolinat, Carboplatin, Cisplatin, Cytarabin, Doxorubicin, Methotrexat, Vinorelbin, Diazepam, Droperidol, Filgastrim, Galliumnitrat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Ernährungslösungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt im unversehrten Behältnis 2 Jahre.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die Injektionslösung kann mit 0,9 % Natriumchloridlösung oder 5 % Glukoselösung verdünnt werden. Diese Lösungen sind 24 Stunden bei Raumtemperatur (15–25 °C) haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen 15 °C und 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

In der Lösung aufgetretene Ausfällungen können durch Erwärmen auf + 40 °C und Schütteln wieder in Lösung gebracht werden. Vor Verwendung wieder auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 × 1 Injektionsflasche mit 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg 5-Fluorouracil

5 × 1 Injektionsflasche mit je 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg 5-Fluorouracil

10 × 1 Injektionsflasche mit je 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg 5-Fluorouracil

1 × 1 Injektionsflasche mit 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg 5-Fluorouracil

5 × 1 Injektionsflasche mit je 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg 5-Fluorouracil

10 × 1 Injektionsflasche mit je 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg 5-Fluorouracil

1 × 1 Injektionsflasche mit 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1 000 mg 5-Fluorouracil

5 × 1 Injektionsflasche mit je 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1 000 mg 5-Fluorouracil

10 × 1 Injektionsflasche mit je 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1 000 mg 5-Fluorouracil

1 × 1 Injektionsflasche mit 100 ml Injektionslösung, entsprechend 5 000 mg 5-Fluorouracil

5 × 1 Injektionsflasche mit je 100 ml Injektionslösung, entsprechend 5 000 mg 5-Fluorouracil

10 × 1 Injektionsflasche mit je 100 ml Injektionslösung, entsprechend 5 000 mg 5-Fluorouracil

1 × 1 Injektionsflasche mit 200 ml Injektionslösung, entsprechend 10 000 mg 5-Fluorouracil

5 × 1 Injektionsflasche mit je 200 ml Injektionslösung, entsprechend 10 000 mg 5-Fluorouracil

10 × 1 Injektionsflasche mit je 200 ml Injektionslösung, entsprechend 10 000 mg 5-Fluorouracil

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Wegen der potenziell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften.

Die Infusionslösung darf nur von fachkundigem Personal unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) wird empfohlen.

Es müssen entsprechende Schutzhandschuhe getragen werden.

Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, damit ein versehentlicher Kontakt des Arzneimittels mit den Augen vermieden wird. Im Falle eines Kontakts mit den Augen sind diese mit sehr viel Wasser und/oder 0,9%iger Natriumchloridlösung auszuspülen.

Schwangeres Personal darf mit der zytotoxischen Zubereitung nicht umgehen.

Bei der Entsorgung von Gegenständen (Spritzen, Kanülen usw.), die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von zytotoxischen Arzneimitteln verwendet wurden, sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

Die Arbeitsflächen müssen mit saugfähigem Einwegpapier mit Plastikunterlage bedeckt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

41196.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt