

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil (als *in situ* gebildetes Natriumsalz).

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/ Infusionslösung

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 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 und Art der AnwendungDosierung

5-Fluorouracil sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung mit zytotoxischen Mitteln verabreicht werden.

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 Folsäuregabe.

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 sollte in einem Krankenhaus eingeleitet werden.

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 vom Auftreten von Nebenwirkungen ab. Eine hämatologische Toxizität wie eine erniedrigte Leukozytenzahl ($\leq 3500/\text{mm}^3$) und/oder Thrombozytenzahl ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) 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 verschiedener Behandlungsschemata zur Behandlung von Kolon- und Rektumkarzinomen angewendet. 5-Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Folsäure eingesetzt. Übliche Behandlungsschemata sind auch solche, bei denen 5-Fluorouracil und Folsäure 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 m² 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 Folsäure 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.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es wird zu Vorsicht geraten. Gegebenenfalls muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion reduziert werden.

Pädiatrische Patienten

Aufgrund fehlender Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wird die Anwendung von Fluorouracil bei Kindern 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:

- eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile haben.
- an potenziell schwerwiegenden Infektionen (z. B. Herpes Zoster, Windpocken) leiden.
- sehr geschwächt sind.
- an einer Knochenmarkdepression nach Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Antineoplastika leiden.
- zur Behandlung nicht-maligner Erkrankungen.
- eine stark eingeschränkte Leberfunktion haben.
- mit Brivudin, Sorivudin und deren chemisch verwandten Analoga behandelt wurden, da dies potente Hemmstoffe des 5-FU abbauenden Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) sind (siehe Abschnitt 4.5). Fluorouracil darf innerhalb von 4 Wochen nach der Behandlung mit Brivudin, Sorivudin oder deren chemisch verwandten Analoga nicht verabreicht werden.
- Fluorouracil (5-FU) darf nicht bei Patienten gegeben werden, die homozygot für Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) sind.
- stillen (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 oder unter der strengen Aufsicht eines qualifizierten Arztes gegeben wird, der mit der Anwendung hoch wirksamer Antimetaboliten vertraut ist und über die Einrichtungen zur regelmäßigen Überwachung der klinischen, biochemischen und hämatologischen Wirkung während und nach der Verabreichung verfügt.

Während der Initialphase der Behandlung sollten alle Patienten hospitalisiert werden.

Hämatologische Auswirkungen

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

Im Anschluss an die Behandlung mit Fluorouracil tritt normalerweise eine Leukopenie auf, wobei die niedrigste Leukozytenzahl häufig zwischen dem 7. und 14. Tag des ersten Anwen-

dungszyklus 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 pro mm³ oder die Leukozytenzahl unter 3.500 pro mm³ sinkt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Sollte der Gesamtwert weniger als 2000 pro mm³ betragen und insbesondere, wenn Granulozytopenie vorliegt, wird empfohlen, den Patienten im Krankenhaus in Schutzisolation zu verlegen und mit angemessenen Maßnahmen zur Verhütung einer systemischen Infektion zu behandeln.

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

Gastrointestinale Auswirkungen

Beim ersten Anzeichen von Mundgeschwüren oder gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Stomatitis, Diarrhö, Blutungen 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 Maß an Toxizität ist eine therapeutische Wirkung unwahrscheinlich. Daher muss bei der Wahl der Patienten und der DosisEinstellung Vorsicht angewandt werden. Bei schwerer Toxizität sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten mit besonderem Risiko

Fluorouracil sollte mit äußerster Vorsicht bei Patienten angewendet werden, 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.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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, einschließ-

lich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogenem Schock, plötzlichem Tod, Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Syndrom) und Veränderungen im EKG (einschließlich in sehr seltenen Fällen Verlängerung des QT-Intervalls) in Verbindung gebracht. Diese unerwünschten Ereignisse treten häufiger bei Patienten auf, die eine kontinuierliche Infusion mit 5-Fluorouracil erhalten, als bei solchen, die eine Bolusinjektion erhalten. Eine anamnestic bekannte koronare Herzkrankheit kann ein Risikofaktor für verschiedene 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 Herzkrankung. Während der Behandlung mit Fluorouracil sollte die Herzfunktion regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer schweren Kardiotoxizität soll die Behandlung abgebrochen werden.

Immunsuppressive Wirkungen

Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die 5-Fluorouracil erhalten, aufgrund des Potenzials für schwere oder tödliche Infektionen vermieden werden. Der Kontakt mit Personen, die kürzlich mit Poliovirus-Impfstoff behandelt wurden, sollte vermieden werden. 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 palmarplantaren Erythrodysästhesie-Syndroms, auch bekannt als Hand-Fuß-Syndrom, in Verbindung gebracht. Eine kontinuierliche Fluorouracil-Infusion kann das Auftreten und den Schweregrad der palmar-plantaren Erythrodysästhesie erhöhen. Nach Unterbrechung der Therapie kommt es zu einer allmählichen Besserung 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 Behandlung einzuleiten. Eine 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.

Tumorlyse-Syndrom

In der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle eines Tumorlyse-Syndroms im Zusammenhang mit der Behandlung mit Fluorouracil berichtet. Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Tumorlyse-Syndroms (z. B. aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion, Hyperurikämie, hoher Tumorlast, schneller Progression) sollten engmaschig überwacht werden. Entsprechende Präventivmaßnahmen (z. B. Hydratation, Korrektur hoher Harnsäurewerte) sollten in Erwägung 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 Injektionslösung 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 Injektionslösung eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testme-

thoden 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 Kaukasier 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 zu warnen, dass sie sich nicht längere Zeit dem Sonnenlicht aussetzen sollten (siehe Abschnitt 4.8).

Kombination von 5-Fluorouracil und Folsäure

Das Toxizitätsprofil von 5-Fluorouracil kann durch Folsäure verstärkt oder verändert werden. Die häufigsten Erscheinungsformen sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhö; diese können dosislimitierend sein. Bei kombinierter Anwendung von 5-Fluorouracil und Folsäure 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 Folsäure 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:

Fluorouracil Accord enthält 178,2 mg (7,78 mmol) Natrium pro maximaler täglicher Dosis (600 mg/m²), entsprechend 8,9 % 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

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 Fluoropyrimidin-bedingten Toxizitäten mit potenziell tödlichem Ausgang führen. Daher kann entweder eine andere antivirale Therapie eingesetzt werden oder es sollte 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 Krankenhauseinweisung 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, Folsäure, Interferon-alpha und Allopurinol.

Calciumfolinat (Folsäure)

Folsäure 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 Folsäure 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 Folsäure 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 sollte die Kombination von Fluorouracil mit Clozapin vermieden werden.

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

Phenytoin

Der Phenytoinspiegel sollte bei Patienten, die Fluorouracil einnehmen, regelmäßig überwacht werden, und die Phenytoin-Dosierung muss möglicherweise reduziert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin mit Fluorouracil oder seinen Analoga wurde über Toxizität in Verbin-

dung 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-Isoenzyms durch Fluorouracil besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin

In Einzelfällen wurde bei Patienten, die auf eine Warfarin-Therapie eingestellt waren, nach Einleitung der Fluorouracil-Behandlung eine deutliche Erhöhung der Prothrombinzeit und INR beobachtet. Bei Patienten, die Fluorouracil anwenden, sollte ein angemessenes Ansprechen auf Warfarin und andere Cumarin-Derivate regelmäßig überwacht werden.

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

Fluorouracil kann die Wirkung anderer Zytostatika und einer Strahlentherapie verstärken (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 Vinorelbine und 5-Fluorouracil/Folsäure auftreten.

Bei immungeschwächten Patienten sollten Impfungen mit Lebendimpfstoffen vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Fluorouracil und für mindestens 6 Monate danach eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme des Arzneimittels schwanger wird, sollte die Patientin umfassend über die potenziellen Gefahren für den Fötus informiert werden, und es wird eine genetische Beratung empfohlen, sofern diese angemessen und verfügbar ist.

Schwangerschaft

Fluorouracil kann den Fötus schädigen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor, es wurde jedoch über 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 sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, 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 Untersuchungen 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 Veränderungen des Sehvermögens 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 (≥1/10),
Häufig (≥1/100, <1/10),
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100),
Selten (≥1/10.000, <1/1.000),
Sehr selten <1/10.000,
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

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

Tabelle 1

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, Tumorlyse-Syndrom Hypertriglyzeridämie Vitamin-B1-Mangel
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Euphorische Stimmung
Selten	Verwirrheitszustände
Sehr selten	Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Symptome der Parkinsonkrankheit, Pyramidenbahnzeichen, Somnolenz
Sehr selten	Leukoenzephalopathie Kleinhirnsyndrom Dysarthrie Myasthenie Aphasie Konvulsion Koma
Nicht bekannt	Periphere Neuropathie, Epilepsie Hyperammonämische Enzephalopathie Posteriore 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, Ektropium, Dakryostenose
Herzerkrankungen	
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 (Takotsubo-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	Gastrointestinalulkus, Gastrointestinalblutung, Exfoliation der Gastrointestinalmukosa
Nicht bekannt	Meläna, Pneumosis 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 Erythrodyssästhesie-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, Nagelbettterkrankung, Paronychie, Onycholyse
Nicht bekannt	Kutaner Lupus erythematodes
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Azoospermie, Störung der Ovulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Verzögerte Wundheilung, Epistaxe, Unwohlsein, Asthenie, Erschöpfung
Nicht bekannt	Fieber (Pyrexie), Brustschmerz Verfärbung an der Injektionsstelle Lokale Reaktion aufgrund von Extravasation (Schmerzen, Schwellung, Erythem)

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).

Patienten, die eine Überdosis Fluorouracil erhalten haben, sind mindestens vier Wochen lang hämatologisch zu überwachen. Beim Auftreten von Auffälligkeiten 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 Ribonukleinsäure. Es wird angenommen, dass das Arzneimittel als Antimetabolit fungiert. Nach intrazellulärer Umwandlung in das aktive Desoxynukleotid 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 Spitzensplasmakonzentrationen (24 - 125 µg/ml) erreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Fluorouracil durch das Körperwasser verteilt und lässt sich 3 Stunden nach Applikation nicht mehr im Plasma messen. Nach Umwandlung in sein Nukleotid wird es bevorzugt von sich schnell teilenden Geweben und Tumoren aufgenommen. Fluorouracil verteilt sich leicht in der Zerebrospinalflüssigkeit (C.S.F.) und im Gehirngewebe.

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-Pro-

ponase 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 Abschnitte 4.3 und 4.4). Der größte Teil von Fluorouracil wird in der Leber schnell in pharmakologisch inaktive Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Nach intravenöser 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 Stunde ausgeschieden. Der Rest wird hauptsächlich in der Leber über die üblichen Körpermechanismen für Uracil metabolisiert.

Besondere Patientengruppen

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

Unerwünschte Wirkungen 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 eindeutig. 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 Spermatozoenendifferenzierung 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 fötotoxisch 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 passiert und eine fötale Sterblichkeit verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung (10%) (zur pH-Wert-Einstellung)

Salzsäure (3,65%) (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Fluorouracil ist inkompatibel mit Folinäure, 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.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt 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 in-use-Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C mit Glucose 5%, Natriumchlorid-Injektionslösung 0,9% bzw. Wasser für Injektionszwecke bei einer Fluorouracil-Konzentration von 0,98 mg/ml nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender.

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 eine maximale Stabilität in einem pH-Bereich von 8,6 bis 9,4.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Sollte sich infolge niedriger Temperaturen eine Ausfällung gebildet haben, das Arzneimittel unter kräftigem Schütteln auf 60°C erwärmen und die ausgefällten Stoffe wieder auflösen. Vor der Anwendung auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

Das Arzneimittel ist zu entsorgen, wenn die Lösung braun oder dunkelgelb verfärbt erscheint.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung ist in 5-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit Gummistopfen erhältlich.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung ist in 10-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit Gummistopfen erhältlich.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung ist in 20-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit Gummistopfen erhältlich.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung ist in 50-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit Gummistopfen erhältlich.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung ist in 100-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit Gummistopfen erhältlich.

Packungsgrößen:

Packung mit 1 x 5-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1 x 10-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1 x 20-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1 x 50-ml-Durchstechflasche

Packung mit 1 x 100-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**Richtlinien für den Umgang mit Zytostatika**

Fluorouracil sollte nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika in der Tumorthherapie besitzen.

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

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

Kontamination

Fluorouracil ist ein Reizmittel, daher sollte Kontakt mit der Haut und Schleimhaut vermieden werden.

Bei Kontakt mit der Haut oder den Augen muss die betroffene Stelle mit reichlich Wasser oder normaler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen werden. Vorübergehende Hautreizungen können mit einer 1%igen Hydrocortison-Creme behandelt werden. Bei Kontakt mit den Augen oder bei Inhalation oder Verschlucken des Arzneimittels muss ärztlicher Rat eingeholt werden.

Erste-Hilfe-Maßnahmen

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

Hautkontakt: Gründlich mit Wasser und Seife waschen und verunreinigte Kleidungsstücke ausziehen.

Inhalation, Ingestion: Ärztlichen Rat einholen.

Anweisungen für die Zubereitung:

a) Chemotherapeutika sollten 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 sollten nur in einem dafür vorgesehenen Bereich durchgeführt werden.

c) Personal, das diese Verfahren ausführt, sollte 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 sollten immer Luer-Lock-Spritzen und Verbindungsstücke verwendet werden.

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

(e) Vor Verwendung sind nationale Richtlinien zu beachten.

Entsorgung

Spritzen, Behälter, saugfähige Materialien, Lösung und andere verunreinigte Materialien müssen in einen festen Plastikbeutel oder einen sonstigen undurchlässigen Behälter gegeben, als zytotoxischer Abfall gekennzeichnet und bei mindestens 700°C verbrannt werden.

Chemische Desaktivierung kann mit 5%igem Natriumhypochlorit 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%, Natriumchlorid-Injektionslösung 0,9% bzw. Wasser für Injektionszwecke bei einer Fluorouracil-Konzentration von 0,98 mg/ml nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender.

Das Arzneimittel ist zu entsorgen, wenn die Lösung braun oder dunkelgelb verfärbt erscheint.

Nicht verwendete Lösungen sollten nach Anwendung entsorgt werden: Keine Mehrfachdosen zubereiten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

89351.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Februar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig