

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

5-FU onkovic 50 mg/ml Injektionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil.

1 Durchstechflasche enthält 5 ml zu 250 mg, 10 ml zu 500 mg, 20 ml zu 1.000 mg oder 100 ml zu 5.000 mg Fluorouracil.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Lösung zur Injektion

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit 5-FU onkovic sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie erfahren sind in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen. Da die Applikationsweisen und Dosierungsempfehlungen für Fluorouracil stark variieren und eine optimale Dosierung bislang nicht bekannt ist, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Einzelheiten müssen der aktuellen Fachliteratur entnommen werden.

**Monotherapie**

In der Fluorouracil-Monotherapie werden in der Regel 370–400 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (z.T. aber auch deutlich höhere Dosen) in unterschiedlichen Zeitabständen und Anwendungsarten appliziert.

**Polychemotherapie**

In Kombination mit anderen Zytostatika wird Fluorouracil in unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsweisen angewandt. Überwiegend liegt der berichtete Dosierungsbereich zwischen 500–600 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v., appliziert zu bestimmten Zeitpunkten des jeweiligen Kombinationschemotherapieregimes.

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

**ERWACHSENE**

Fluorouracil wird in der Monochemotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet.

**Fortgeschrittenes 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:

**Zweimonatiges Therapieprotokoll:**

Alle zwei Wochen wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1 und 2 des Zyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 200 mg/m<sup>2</sup> Calciumfolinat über 2 Stunden Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m<sup>2</sup> Fluorouracil über 22 Stunden verabreicht.

**Wöchentliches Therapieprotokoll:**

Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 500 mg/m<sup>2</sup> Calciumfolinat über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> als i. v. Bolusinjektion eine Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion verabreicht. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

**Monatliche Therapieprotokolle:**

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (20 mg/m<sup>2</sup>) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m<sup>2</sup> als i. v. Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4–5 Wochen.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (200 mg/m<sup>2</sup>) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> als i. v. Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4 Wochen.

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 Fluorouracil-Dosen bei Kombination mit Calciumfolinat:**

Unter der Kombinationstherapie mit Calciumfolinat 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 Calciumfolinat-Dosierung ist nicht notwendig.

**Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom:**

Als Monochemotherapie in Tageseinzeldosen von 400–500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als i. v.-Bolusinjektion bzw. von 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF als i. v.-Dauerinfusion.

**Fortgeschrittenes Magenkarzinom:**

Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500–600 mg/m<sup>2</sup> KOF als i. v.-Bolusinjektion.

**Metastasierendes Mammakarzinom:**

Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500–600 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. angewendet (z. B. CMF, FAC).

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion:

- Bei Auftreten folgender Symptome ist die Behandlung mit Fluorouracil sofort abzubrechen:
- Leukozytopenie (< 2.500/μl),
- Thrombozytopenie (< 75.000/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 Wiederanstiegen der Leukozyten (> 3.500/μl) bzw. der Thrombozyten (> 100.000) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht alle Nebenwirkungen (s. o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

**KINDER**

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

**PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER LEBER- ODER NIERENFUNKTION**

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**

Fluorouracil wird intravenös als Bolus oder (Dauer)-Infusion appliziert.

**Dauer der Anwendung**

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Die Therapie sollte abgesetzt werden bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung sowie beim Auftreten einer Weiterführung der Therapie entgegenstehender unerwünschter Wirkungen.

**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-FU onkovic darf nicht angewendet werden:

- wenn eine Überempfindlichkeit gegen Fluorouracil oder einen der sonstigen Bestandteile bekannt ist
- wenn eine Knochenmarkdepression (z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie) vorliegt
- bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten Infektionen
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- bei Blutungen
- bei Stomatitis
- bei Ulzerationen im Mund und Gastrointestinaltrakt
- bei schwerem Durchfall
- bei schweren renale Funktionsstörungen, Plasmabilirubinwerte > 85 μmol/l.
- in der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

**Hinweis:**

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

Aktive Impfungen sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Fluorouraciltherapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

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) (s. auch Abschnitt 4.4 und 4.5).

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

**Fluorouracil/Calciumfolinat**

Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von Fluorouracil, besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhö. Wenn Calciumfolinat und Fluorouracil in Kombination angewandt werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit Fluorouracil und Calciumfolinat 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 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 Fluorouracil zu beginnen.

Bei Patienten, die eine kombinierte Fluorouracil/Calciumfolinat-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

Bei Auftreten folgender toxischer Erscheinungen ist die Medikation unbedingt sofort abzubrechen:

- rascher Abfall der Leukozytenzahl während der Behandlung oder Auftreten einer Leukozytopenie (Leukozytenzahl < 3.500/ $\mu$ l), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000/ $\mu$ l) (siehe auch Abschnitt 4.2), Stomatitis, Ösophagopharyngitis, Mukositis, Diarrhö, Ulzerationen und Blutungen der Magen-Darm-Schleimhaut, Hämorrhagien jeglicher Lokalisation, unstillbares Erbrechen sowie beim Auftreten anderer schwerer Nebenwirkungen (z. B. neurotoxische Störungen, kardiotoxische Störungen).

Nach Abklingen der Blutbildveränderungen (Wiederanstiegen der Leukozyten auf mindestens 3.500/ $\mu$ l, der Thrombozyten auf mindestens 100.000/ $\mu$ l) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht andere bestehende Nebenwirkungen (s.o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

- 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.

Vor und während der Therapie mit Fluorouracil werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

Tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen; vor jeder Fluorouracil-Applikation: Blutbild einschl. Differentialblutbild und Thrombozyten; Rentionswerte; Leberwerte.

Bei mit oralen Antikoagulantien behandelten Patienten, die zusätzlich Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhalten, ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Gemcitabin kann die systemische 5-FU Belastung erhöhen.

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

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von 5-FU 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 Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung ins 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 erhöhten Phenytoin-Plasma-Spiegels untersucht werden.

1 ml Injektionslösung enthält 0,34–0,36 mmol (7,9–8,2 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarksfunktionen beeinträchtigen, können die Toxizität von Fluorouracil erhöhen. Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien verstärken.

Calciumfolinat verstärkt die Bindung von Fluorouracil an der Thymidilatsynthetase. Dies verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung imponieren verstärkte gastrointestinale Toxizität mit schwerwiegenden, z.T. letal verlaufenden Diarrhöen, aber auch eine Verstärkung der Myelosuppression. Von einer Häufung derartiger Todesfälle wurde insbesondere bei einem Applikationsschema von wöchentlich einmal 600 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Fluorouracil als Bolus i. v. in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

Cimetidin kann, ebenso wie Interferone, den Plasmaspiegel von Fluorouracil erhöhen.

Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluorouracil und Levamisol werden häufig hepatotoxische Wirkungen, meist Anstieg von alkalischer Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin, beobachtet.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metronidazol wurde eine signifikante Reduktion der Fluorouracil-Clearance mit konsekutiver Erhöhung der Fluorouracil-Serumspiegel und verstärkter Toxizität beobachtet. Die gleichzeitige Gabe beider Substanzen sollte deswegen vermieden werden.

In einer Studie wurde das thrombembolische Risiko für Patientinnen mit Mammakarzinom bei einer Kombinationsbehandlung von Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil und Tamoxifen erhöht.

Thiaziddiuretika können die myelosuppressiven Nebenwirkungen von Zytostatika erhöhen. Dies wurde auch in einer Studie an Patientinnen mit Mammakarzinom beobachtet, welche zusätzlich zum CMF-Behandlungsprotokoll ein Diuretikum vom Thiazidtyp erhielten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und Fluorouracil/Folinsäure kann es zu schweren Mukositiden mit Todesfolge kommen.

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

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

Gemcitabin kann die systemische 5-FU-Belastung erhöhen.

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-FU. Die Nukleosidanaloga, wie z. B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer drastischen Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehenden Zunahme der Toxizität führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme von 5-FU 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-Fluoropyrimidin indiziert.

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

Sowohl Wirksamkeit als auch Toxizität von Fluorouracil können sich bei gleichzeitiger Gabe von Fluorouracil mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Cisplatin, Doxorubicin), Interferon  $\alpha$  oder Folsäure erhöhen.

In Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen ist eine Dosisanpassung notwendig; vorausgehende oder gleichzeitige Strahlenbehandlung kann eine Dosisreduktion notwendig machen. Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen kann sich erhöhen.

Aminophenazon, Phenybutazon und Sulfonamide sollten nicht vor oder während der Behandlung verabreicht werden.

Gleichzeitige Gabe von Allopurinol kann die Toxizität und Wirksamkeit von Fluorouracil herabsetzen.

Die Wirksamkeit von Fluorouracil kann herabgesetzt werden durch die Gabe von Chlordiazepoxid, Disulfiram, Grisefulvin und Iso-niazid.

**Impfstoffe:** Die normalen Abwehrkräfte werden durch Fluorouracil herabgesetzt, hierbei vermindert sich die Immunantwort. Lebendimpfstoffe können zu einer erhöhten Virusreplikation führen.

Das Auftreten vom hämolytisch-urämischem Syndrom wurde bei der Behandlung von Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin berichtet.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

5-FU onkovic ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fluorouracil ist mutagen und hat teratogene und embryotoxische Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3)

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit 5-FU onkovic behandelt werden. Tritt während der Behandlung mit 5-FU onkovic eine Schwangerschaft ein, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko erfolgen sowie die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden.

Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-FU onkovic behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung sowie bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor einer Behandlung, aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Behandlung mit 5-FU DKO, hinsichtlich einer Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen.

Während der Behandlung mit 5-FU onkovic muss abgestellt werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Wegen des häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen, sollte vom Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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** ( $< 1/10.000$ )
- Nicht bekannt** (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

**Sehr häufig:** Knochenmarksdepression, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie

**Häufig:** Agranulozytose, Panzytopenie, Anämie

Das Ausmaß 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. Der Nadir wird im Allgemeinen zwischen dem 9. und 14. Behandlungstag erreicht, teilweise auch erst am 20. Tag. Nach dem 30. Tag befinden sich die Leukozyten meist wieder im Normbereich. Die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sollten befolgt werden.

Durch den supprimierenden Effekt auf das Knochenmark können unter Fluorouracil-Therapie eine erhöhte Infektionsrate und verzögerte Wundheilung auftreten.

Herzkrankungen:

**Sehr häufig:** Ischämie- oder Kardiomyopathie-typische EKG-Veränderungen, Angina pectoris

**Gelegentlich:** Myokardinfarkt (in Einzelfällen tödliche Verläufe), Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Myokarditis (in Einzelfällen tödliche Verläufe), Brustschmerzen, linksventrikuläre Dysfunktion, kardiogener Schock

Die kardialen Ereignisse treten meist im ersten Anwendungszyklus und erneut bei Reexposition auf. Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit ist das Risiko, Angina pectoris oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, erhöht. Bei Angina pectoris, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz sind die üblichen Therapien einzuleiten.

Erkrankungen des Nervensystems:

**Sehr häufig:** Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit

**Häufig:** Enzephalopathien mit den entsprechenden Symptomen (zerebelläre Ataxie, Muskelschwäche, Orientierungsstörungen, Verwirrtheit und Koma) treten insbesondere nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen auf

**Gelegentlich:** Nystagmus, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen, Kopfschmerzen und Euphorie

**Sehr selten:** Hirninfarkt wurde berichtet bei kombinierter Chemotherapie (z. B. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin) Leukoencephalopathie, reversibel nach sofortiger Absetzung, wurde berichtet. Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko. DWI (Diffusion-Weighted Imaging) kann bei der Diagnose der Leukoencephalopathie hilfreich sein.

Augenerkrankungen:

Über folgende, z.T. irreversible Nebenwirkungen am Auge wurde im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von Fluorouracil berichtet:

**Gelegentlich:** Optikusneuritis, Diplopie, Visusminderung, Photophobie, Konjunktivitis (z.T. mit Ulcerationen), Blepharitis, verschwommenes Sehen, Fibrosen des Tränenkanals, Störungen der Augenmotilität, übermäßiger Tränenfluss

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

**Sehr häufig:** Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Stomatitis, Ösophagitis (mit retrosternalem Brennen), Pharyngitis (mit Dysphagie), Proktitis (mit wässriger Diarrhö)

**Gelegentlich:** Schwere Schädigungen der Darmwand mit blutigem Durchfall, Dehydratation und Sepsis (z.T. akut einsetzend)

**Sehr selten:** und lebensbedrohlich), Leberzellschädigungen  
Einzelfälle von Lebernekrosen (z.T. mit tödlichem Ausgang)  
Die unter der Behandlung mit Fluorouracil auftretenden Nebenwirkungen betreffen häufig den Verdauungstrakt und können z.T. lebensbedrohlich sein. Beim Auftreten schwerer gastrointestinaler Toxizität ist die Behandlung abzubrechen. Durch Fluorouracil verursachte Läsionen können alle Abschnitte des Verdauungstraktes betreffen und z. B. zu Dysphagie, retrosternalem Brennen, wässriger Diarrhö und Proktitis führen. Bei intravenöser Dauerinfusion erweist sich eher die Stomatitis als die Myelosuppression als dosislimitierend. Ab Dosierungen von 350 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche ist nach 1 bis 3 Wochen häufig (in bis zu 50 % der Fälle) mit dem Auftreten von Stomatitiden zu rechnen.  
Übelkeit und Erbrechen treten häufig und insbesondere in der Anfangsphase der Therapie auf. Sofern sie mit Antiemetika nicht beherrscht werden können, ist die Behandlung abzubrechen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:  
**Gelegentlich:** Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:  
**Sehr häufig:** Haarausfall bis zur vollständigen Alopezie  
Dermatitis

„Hand-Fuß-Syndrom“ (hand-foot-syndrome) mit Dysästhesien sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen  
Das „Hand-Fuß-Syndrom“ tritt nach i. v.-Dauerinfusion häufiger als nach i. v.-Bolusinjektion von Fluorouracil auf.  
**Häufig:** trockene Haut mit Fissuren  
**Selten:** Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust der Haut sowie diffuse Nagelveränderungen (einschließlich Pigmentveränderungen, Onycholyse, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts sowie Paronychie)

**Sehr selten:** Exantheme (meist juckende makulopapulöse Hautausschläge an Stamm und Extremitäten)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:  
**Gelegentlich:** Nasenknochennekrose

Erkrankungen des Immunsystems:  
**Gelegentlich:** allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock  
Fieber

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:  
**Gelegentlich:** Störungen der Spermatogenese oder Ovulation

Kombinationstherapie mit Calciumfolinat  
Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab, bedingt durch die Verstärkung der durch Fluorouracil induzierten Toxizitäten

Monatliches Therapieprotokoll:  
Gastrointestinale Störungen:  
**Sehr häufig:** Erbrechen und Übelkeit

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle:  
**Sehr häufig:** (schwere) muköse Toxizität  
Keine Verstärkung der anderen durch Fluorouracil induzierten Toxizitäten (z. B. Neurotoxizität).

Wöchentliches Therapieprotokoll:  
Gastrointestinale Störungen:  
**Sehr häufig:** Durchfall höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können

Endokrine Erkrankungen:  
**Sehr selten:** Während einer Behandlung mit Fluorouracil wurden beobachtet: Anstieg des Gesamt-Thyroxins (T<sub>4</sub>) und Gesamt-Trijodthyronins (T<sub>3</sub>) im Serum ohne Anstieg des freien T<sub>4</sub> und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose

Gefäßerkrankungen:  
**Gelegentlich:** Thrombophlebitis  
**Sehr selten:** Epistaxis, Hypotension

Untersuchungen:  
**Sehr selten:** Vereinzelt zeigen Berichte eine verlängerte Prothrombinzeit, wenn Fluorouracil zusammen mit Warfarin verabreicht wurde. Gemcitabin könnte die systemische 5-Fluorouracil-Verfügbarkeit erhöhen.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von größter 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**  
Bei einer Überdosierung treten meist gastrointestinale toxische Wirkungen und Myelosuppression verstärkt auf.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Es ist eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach Überdosierung erfolgen.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination von Fluorouracil und Calciumfolinat sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von Fluorouracil befolgt werden.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**  
Stoff- oder Indikationsgruppe: Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloga).  
ATC-Code: L01BC02

Fluorouracil ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Intrazellulär entstehen die aktiven Metaboliten Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) und Fluordesoxyuridin-Monophosphat (FdUMP). Diskutiert werden zumindest drei Wirkmechanismen: FUTP wird in RNA eingebaut und beeinträchtigt so die Proteinsynthese. Substrathemmung der Thymidilatsynthetase (Substrat: FdUMP mit deutlich höherer Affinität zur Thymidilatsynthetase als das natürliche Substrat Desoxyuridinmonophosphat) führt zum sog. „Thyminarmen Zustand“ mit besonders ausgeprägten Wirkungen auf sich rasch teilende Zellen. Außerdem wird FdUMP nach Phosphorylierung zum Triphosphat (Fluordesoxyuridintriphosphat) als „falsches Nukleotid“ in DNA eingebaut und führt zu Strangbrüchen.

Zur biochemischen Modulation von Fluoropyridin (5-FU) wird auch häufig Calciumfolinat genutzt, um dessen zytotoxische Aktivität zu erhöhen. 5-FU hemmt die Thymidilatsynthase (TS), ein Schlüsselenzym, das an der Pyrimidin-Biosynthese beteiligt ist, und Calciumfolinat verstärkt die Hemmung von TS durch die Erhöhung des intrazellulären Folatpools, was den 5-FU/TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach i. v.-Injektion von Einzeldosen von 400–600 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (10–15 mg/kg Körpergewicht) werden Spitzen-Plasmakonzentrationen von 0,2–1 mM erreicht. 80 % des intravenös verabreichten Fluorouracils werden rasch in der Leber und anderen Geweben mittels Dihydropyrimidindehydrogenase zu Dihydrofluorouracil metabolisiert, so dass es zu schnellem Abfall der Plasmakonzentrationen nach intravenöser Gabe kommt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6–20 Minuten und kann von Patient zu Patient erheblich variieren. 20 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Nach intravenöser Bolusinjektion oder Infusion diffundiert Fluorouracil gut in den Liquor und in Extrazellulärflüssigkeiten wie Aszites und Pleuraergüsse.

Die aktiven Metaboliten haben, anders als ihre Muttersubstanz, eine verlängerte intra-

zelluläre Halbwertszeit und sind für Dauer und Ausmaß der toxischen Wirkungen von Fluorouracil verantwortlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität: Überdosierung

Chronische Toxizität:

Fluorouracil wirkt bevorzugt auf proliferierende Zellen, daher kommt es vor allem zu Knochenmarksdepression und Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

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 Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung vor. Fluorouracil gehört jedoch in eine Substanzklasse, die tumorerzeugende 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-FU onkovis darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden. Fluorouracil darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion vermischt werden.

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen haben eine Haltbarkeit von 2 Jahren. Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums soll 5-FU onkovis nicht mehr angewendet werden.

Die Durchstechflaschen sind zur Einmalentnahme bestimmt. Nach Anbruch Reste verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zumischung zu 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung wurde bei Lagerung unter Raumtemperatur für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der

Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Aus mikrobiologischer Sicht muss diese Mischung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Mischung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) unter Ausschluss von Tageslicht aufzubewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen 15 °C und 25 °C lagern. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Entnehmen Sie die Lösung erst kurz vor dem Gebrauch aus der Durchstechflasche. Nur klare, farblose bis schwach gelbliche Lösungen verwenden!

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionslösung in Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) mit teflonisierten Chlorbutylstopfen und Aluminiumverschluss.

Originalpackungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen zu je

5 ml Injektionslösung entsprechend  
250 mg Fluorouracil,

10 ml Injektionslösung entsprechend  
500 mg Fluorouracil,

20 ml Injektionslösung entsprechend  
1.000 mg Fluorouracil,

100 ml Injektionslösung entsprechend  
5.000 mg Fluorouracil.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wegen der potentiell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Beim Umgang mit Fluorouracil ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Die Zubereitung muss mit Hilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen. Die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) wird empfohlen. Beim Umgang mit Fluorouracil muss Schutzkleidung getragen werden. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen. 5-FU onkovis muss gehandhabt und entsorgt werden, wie dies bei Zytostatika üblich ist.

## 7. Pharmazeutischer Unternehmer

onkovis GmbH  
Grube 45  
82377 Penzberg  
Tel.-Nr.: 08856 9017480  
Fax-Nr.: 08856 90174818  
e-mail: info@onkovis.de

## 8. Zulassungsnummer

83226.00.00

## 9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

5. November 2010

## 10. Stand der Information

Januar 2014

## 11. Verkaufsbegrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt