

**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).  
1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 250 mg Fluorouracil.  
1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 500 mg Fluorouracil.  
1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Fluorouracil.  
1 Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 2500 mg Fluorouracil.  
1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung 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 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 Anwendung**

Dosierung

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 Verfügbarkeit 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 von dem Auftreten unerwünschter Ereignisse ab. Eine hämatologische Toxizität wie eine erniedrigte Leukozytenzahl ( $\leq 3500/\text{mm}^3$ ) und/oder Thrombozytenzahl ( $\leq 10.000/\text{mm}^3$ ) 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<sup>2</sup> 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 Chemotherapie-schemata. 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion über 3 Wochen erfolgt. Empfohlen werden 6 Zyklen, dies ist jedoch vom Behandlungserfolg abhängig sowie davon, wie gut das Arzneimittel vom Patienten vertragen wird.

**Ösophaguskarzinom:**

5-Fluorouracil wird üblicherweise in Kombination mit Cisplatin oder mit Cisplatin plus Epirubicin oder mit Epirubicin plus Oxaliplatin angewendet. Die Dosis variiert zwischen 200 und 1000 mg pro m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion über 3 Wochen erfolgt und zyklisch wiederholt wird. Informationen zur Anwendung von 5-Fluorouracil/Cisplatin in Kombination mit Strahlentherapie entnehmen Sie bitte der Fachliteratur.

**Pankreaskarzinom:**

5-Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Folinsäure oder Gemcitabin angewendet. Die Dosis variiert in Abhängigkeit vom Behandlungsschema zwischen 200 und 500 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche und Tag, wobei die Verabreichung als intravenöse Bolusinfusion 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 m<sup>2</sup> 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 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**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Fluorouracil darf nicht angewendet werden:

- bei schwerwiegenden Infektionen (z. B. Herpes zoster, Windpocken),
- bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand,
- bei Knochenmarkdepression nach Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Antineoplastika,
- zur Behandlung nicht-maligner Erkrankungen,
- bei stark eingeschränkter Leberfunktion
- Fluorouracil (5-FU) darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und deren Analoga verabreicht werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des 5-FU abbauenden Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Fluorouracil (5-FU) darf nicht bei Patienten gegeben werden, die homozygot für Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) sind

- Fluorouracil ist streng kontraindiziert bei schwangeren oder stillenden Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

**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.

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 Anwendungszyklus beobachtet wird, gelegentlich jedoch bis zu 20 Tage 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 mm<sup>3</sup> oder die Leukozytenzahl unter 3.500 pro mm<sup>3</sup> sinkt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Sollte der Gesamtwert weniger als 2000 pro mm<sup>3</sup> 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.

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 Doseinstellung Vorsicht angewandt werden. Bei schwerer Toxizität sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei Anwendung von Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit verminderter Nieren- oder Leberfunktion oder Gelbsucht ist Vorsicht geboten. Im Anschluss an die Verabreichung von Fluorouracil wurden vereinzelte

Fälle von Angina pectoris, EKG-Anomalien und seltene Fälle von Myokardinfarkt berichtet. Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte oder Patienten, bei denen während des Behandlungsverlaufs Brustschmerzen auftreten.

Das Enzym DPD spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Fluorouracil. Bei Patienten mit reduzierter DPD-Aktivität oder einem Mangel an DPD wurde eine erhöhte Toxizität von Fluorouracil berichtet. Sofern angezeigt, sollte bei Patienten vor Einleiten einer Behandlung mit 5-Fluoropyrimidinen die DPD-Enzymaktivität bestimmt werden.

Nucleosid-Analoga, wie z. B. Brivudin und Sorivudin, die die DPD-Aktivität beeinträchtigen, können eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen und eine erhöhte Toxizität von Fluoropyrimidinen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.5). Aus diesem Grund sollte zwischen Anwendung von Fluorouracil einerseits und von Brivudin, Sorivudin oder ihren Analoga andererseits ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Im Fall einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin oder dessen Analoga an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Toxizität von Fluorouracil ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung in ein Krankenhaus empfohlen. Es sollten Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydratation eingeleitet werden.

Wegen potentiell schwerwiegender oder tödlicher Infektionen sollte bei Patienten unter 5-Fluorouracil eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen vermieden werden. Der Kontakt mit Personen, die vor kurzem eine Polioimpfung erhielten, sollte vermieden werden.

Aufgrund des Risikos von Photosensibilität wird von anhaltender Sonnenbestrahlung abgeraten.

Bei Patienten, die eine hoch dosierte Strahlentherapie des Beckens erhalten haben, wird zu Vorsicht geraten.

#### Kombination von 5-Fluorouracil und Folinsäure

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

Fluorouracil und Folinsäure muss die Fluorouracil-Dosierung im Falle einer Toxizität stärker reduziert werden als bei Gabe von Fluorouracil allein. Die Toxizitäten, die bei Patienten unter der Kombinationsbehandlung beobachtet werden, sind qualitativ ähnlich wie bei Patienten, die nur mit 5-Fluorouracil behandelt werden.

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

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung älterer oder schwacher Patienten geboten, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Toxizität besteht.

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer sollten während und 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit Fluorouracil einnehmen, sollten regelmäßig auf einen möglicherweise erhöhten Phenytoin-Plasmaspiegel untersucht werden.

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

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

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

Sowohl die Wirksamkeit als auch die Toxizität von 5-Fluorouracil können erhöht sein, wenn 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure angewendet wird. Nebenwirkungen können stärker ausgeprägt sein und es kann schwerer

Durchfall auftreten. Eine lebensbedrohliche Diarrhö wurde bei Gabe von 600 mg/m<sup>2</sup> Fluorouracil (intravenöser Bolus einmal wöchentlich) zusammen mit Folinsäure beobachtet.

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

Aufgrund des erhöhten Risikos von Agranulozytose 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.

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.

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Fluorouracil. Nucleosid-Analoga wie z.B. Brivudin, Sorivudin und chemisch verwandte Analoga können zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU und anderen Fluoropyrimidinen, begleitet von toxischen Reaktionen, führen. Aus diesem Grunde sollte ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen zwischen der Anwendung von Fluorouracil und Brivudin, Sorivudin und deren Analoga eingehalten werden.

Gegebenenfalls sollte vor Beginn der Behandlung mit 5-Fluoropyrimidinen die DPD-Enzymaktivität bestimmt werden.

Cimetidin, Metronidazole und Interferone können die Plasmaspiegel von 5-Fluorouracil und damit seine Toxizität erhöhen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Fluorouracil wurde über eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Phenytoin berichtet, was zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führte.

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 Thiazididiuretika zu einer deutlichen Abnahme der Granulozyten als bei nicht mit Thiaziden behandelten Patienten.

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

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

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

Bei immungeschwächten Patienten sollten Impfungen mit Lebendimpfstoffen vermieden werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und ordnungsgemäß kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor, es wurden jedoch fetale Defekte und Fehlgeburten berichtet.

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Fluorouracil und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger zu werden sowie eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Falls das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewandt wird, oder falls die Patientin während der Behandlung schwanger wird, sollte sie über die potenziellen Gefahren für den Fötus informiert werden. Eine genetische Beratung wird empfohlen. Fluorouracil sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

##### Fertilität

Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der Möglichkeit irreversibler Unfruchtbarkeit infolge einer Fluorouracil-Therapie wird vor der Behandlung eine Beratung zur Spermakonservierung empfohlen.

##### Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Fluorouracil in die Muttermilch übertritt, muss vor einer Behandlung mit Fluorouracil abgestillt werden.

#### 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),  
Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),  
Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),  
Sehr selten ( $< 1/10000$ ),  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:**

###### Sehr häufig

Myelosuppression (Auftreten: 7-10 Tage, Nadir: 9-14 Tage, Erholung: 21-28 Tage), Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Anämie und Panzytopenie.

##### **Erkrankungen des Immunsystems:**

###### Sehr häufig

Bronchospasmus, Immunsuppression mit erhöhtem Infektionsrisiko.

###### Selten

Generalisierte allergische Reaktionen, Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock

##### **Endokrine Erkrankungen:**

###### Selten

Anstieg der Werte von T4 (Gesamthyroxin) und T3 (Gesamttrijodthyronin).

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

###### Sehr häufig

Hyperurikämie.

##### **Psychiatrische Erkrankungen:**

##### Gelegentlich

Euphorie

##### Selten

Reversible Verwirrheitszustände

##### Sehr selten

Desorientiertheit

##### **Erkrankungen des Nervensystems:**

###### Gelegentlich

Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Symptome der Parkinson-Krankheit, Pyramidenbahnzeichen, Euphorie, Somnolenz.

###### Sehr selten

Symptome von Leukoencephalopathie einschließlich Ataxie, akutes Kleinhirnsyndrom, Dysarthrie, Verwirrtheit, Desorientierung, Myasthenie, Aphasie, Konvulsion oder Koma bei Patienten, die hoch dosiertes 5-Fluorouracil erhalten und bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel, Nierenversagen.

###### Nicht bekannt:

Periphere Neuropathie kann auftreten

##### **Augenerkrankungen:**

Die systemische Behandlung mit Fluorouracil wird mit verschiedenen Arten okulärer Toxizität in Verbindung gebracht.

###### Gelegentlich

Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störung der Augenbewegung, Neuritis optica, Diplopie, Verringerung der Sehschärfe, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, Ektropion, Dakryostenose.

##### **Herzkrankungen:**

###### Sehr häufig

Ischämische EKG-Anomalien.

###### Häufig

Angina-pectoris-ähnliche Brustschmerzen.

###### Gelegentlich

Arrhythmie, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Myokarditis, Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie, kardiogener Schock.

###### Sehr selten

Herzstillstand, plötzlicher Herztod. Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meistens während oder innerhalb weniger Stunden nach dem ersten Behandlungszyklus auf. Bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankung oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko von Kardiotoxizität.

###### Nicht bekannt

Tachykardie, Atemlosigkeit.

**Gefäßkrankungen:**

Selten

Zerebrale, intestinale und periphere Ischämie, Raynaud-Syndrom, Thromboembolie, Thrombophlebitis.

Gelegentlich

Hypotonie.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Sehr häufig

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten sehr häufig auf und können lebensbedrohend sein. Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Pharyngitis, Proktitis), Anorexie, wässrige Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen.

Gelegentlich

Dehydratation, Sepsis, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich (die zu einem Therapieabbruch führen können), Nekrosenabstoßung.

**Leber- und Gallenerkrankungen:**

Gelegentlich

Leberzellschaden.

Sehr selten

Lebernekrose (Fälle mit tödlichem Ausgang), Gallensklerose, Cholezystitis.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Sehr häufig

Eine reversible Alopezie wurde in einer Vielzahl von Fällen beobachtet, insbesondere bei Frauen.

Bei zeitlich ausgedehnter und hoch dosierter Dauerinfusion wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodysesthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) beobachtet. Das Syndrom beginnt mit Dysästhesie an Handflächen und Fußsohlen, wobei sich im weiteren Verlauf Schmerzen und Empfindlichkeit einstellen. Damit assoziiert ist eine symmetrische Anschwellung und Erythembildung an Händen und Füßen.

Gelegentlich

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

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:**

Gelegentlich

Störung der Spermatogenese und Ovulation.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Sehr häufig

Verzögerte Wundheilung, Epistaxis, Unwohlsein, Schwäche, Erschöpfung.

Nicht bekannt

Fieber, Venenverfärbung proximal der Injektionsstellen.

**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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung ähneln den Nebenwirkungen, sind jedoch häufig stärker ausgeprägt. Insbesondere können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

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). Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

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 Desoxyuridinmonophosphat in Thymidylsäure durch das Zellenzym Thymidylatsynthase blockiert. Es ist möglich, dass Fluorouracil auch die RNA-Synthese beeinträchtigt.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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 und im Gehirngewebe.

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 zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. Leberinsuffizienz kann die Metabolisierung von Fluorouracil verlangsamen und erfordert gegebenenfalls eine Dosisanpassung.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten wurden nicht mit einbezogen, da das klinische Toxizitätsprofil von Fluorouracil durch viele Jahre klinischer Anwendung ermittelt wurde.

**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 Folin-säure, Carboplatin, Cisplatin, Cytara-

bin, Diazepam, Doxorubicin, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Methotrexat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenteraler Ernährung, Vinorelbine 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. Das zubereitete Produkt sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8°C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

### 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 Accord Lösung zur Injektion beträgt 8,9, das Arzneimittel hat maximale Stabilität in einem pH-Bereich 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 Injektionslösung ist in 5-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I (Ph. Eur.) mit Gummistopfen erhältlich.  
Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektionslösung ist in 10-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I (Ph. Eur.) mit Gummistopfen erhältlich.  
Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektionslösung ist in 20-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I (Ph. Eur.) mit Gummistopfen erhältlich.  
Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektionslösung ist in 50-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I (Ph. Eur.) mit Gummistopfen erhältlich.  
Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektionslösung ist in 100-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I (Ph. Eur.) 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 Tumorthapie besitzen.

Fluorouracil Accord 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 aufbereitet werden.

b) Tätigkeiten wie Rekonstitution von Pulver und Transfer in Injektionsspritzen sollte 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.

26.02.2014

**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 Natriumhypochlorid über einen Zeitraum von 24 Stunden erreicht werden.

**Anweisungen zum Gebrauch**

**Verdünnungsmittel**

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C mit Glucose 5%, 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. Das zubereitete Arzneimittel sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8°C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

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

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

**10. STAND DER INFORMATION**

08/2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319, Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

89351.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

August 2018