

1. Bezeichnung des Arzneimittels

5 FU-cell 50 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Fluorouracil

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält: 5000 mg Fluorouracil

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil.

3. Darreichungsform

Klare, farblose oder fast farblose Lösung Injektionslösung

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

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Behandlung mit Fluorouracil sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Tumortherapie erfahren sind. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

Fluorouracil wird in der Monotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet. Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für Fluorouracil stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Fluorouracil findet in nachfolgend aufgeführten Therapieprotokollen Anwendung.

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:

DeGramont-Protokoll

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

Wöchentliches Therapieprotokoll

1-mal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folinsäure (500 mg/m² KOF) über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus eine Stunde nach Beginn der Folinsäure-Infusion verabreicht. Ein Zyklus besteht aus

6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle

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

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

AIO-Protokoll

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

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

Modifizierung der Fluorouracil Dosen

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

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

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

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

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Konventionelle Folinsäure/Fluorouracil-Protokolle

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

Im Rahmen des „IMPACT-Protokolls“ wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folinsäure (200 mg/m² KOF) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² KOF

intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden alle 4 Wochen wiederholt.

Hochdosierte Folinsäure/Fluorouracil-Protokolle

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

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

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

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

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

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

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

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion

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

- Leukozytopenie (<2000/μl),
- Thrombozytopenie (<50.000/μl),
- Stomatitis, Ösophagitis,
- Erbrechen, das durch die Gabe eines Antiemetikums nicht zu beherrschen ist,
- Diarrhoe,
- Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich,
- sonstige Hämorrhagien,
- neurotoxische Störungen,
- kardiotoxische Störungen.

Nach Wiederanstiegen der Leukozyten (≥3000/μl) bzw. der Thrombozyten (≥70.000/μl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle), sofern nicht andere Nebenwirkungen (s.o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Bei einer Verminderung der Zahl der Leukozyten und/oder Thrombozyten bei Therapiebeginn ist die Dosis wie folgt zu reduzieren:

Leukozyten/µl	Thrombozyten/µl	Dosis
> 4000	> 100.000	100%
3000 – 4000	70.000 – 100.000	75%
2000 – 3000	50.000 – 70.000	50%
< 2000	< 50.000	STOP !

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.

Kinder

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

Art und Dauer der Anwendung

5 FU-cell wird intravenös als Bolus oder (Dauer-) Infusion appliziert. 5 FU-cell kann unverdünnt injiziert werden. Zur Infusion wird die entsprechende Dosis mit 300–500 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt. Extravasate sollten vermieden werden.

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 der Weiterführung der Therapie entgegenstehenden unerwünschten Wirkung.

Bei Langzeittherapie oder Gabe hochdosierten Fluorouracils können sich die Nebenwirkungen verstärken und anhalten, so dass hier besondere Sorgfalt walten muss.

Die Anwendung von 5 FU-cell darf nur von in der antineoplastischen Therapie erfahrenen Ärzten bzw. Onkologen erfolgen. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

5 FU-cell darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- bei Herzkrankheiten (auch in der Vorgeschichte),
- bei schweren Leberfunktionsstörungen einschließlich Ikterus,
- bei schweren Nierenfunktionsstörungen,
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand,
- bei vorangegangenen größeren chirurgischen Eingriffen im Abstand von weniger als 30 Tagen vor Therapiebeginn,
- bei schweren Blutbildveränderungen und Knochenmarkdepressionen (Knochenmarkschwund)
- bei Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer reduzierten Zahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie), da die Gefahr einer Generalisierung der Infektion (z.B. einer Varizelleninfektion) besteht.

Bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel verursachen übliche

Fluorouracil-Dosen verstärkte Nebenwirkungen. Treten schwere unerwünschte Wirkungen auf, so kann die Kontrolle der DPD-Aktivität angezeigt sein. Patienten mit bekanntem DPD-Mangel sollten nicht mit 5 FU-cell behandelt werden.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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 oder 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 in ein Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydratation sollten eingeleitet werden.

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

Bei Anwendung der Kombination Fluorouracil/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 angewendet 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 Fluorouracil 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 vorhergehenden 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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere Chemotherapeutika besitzt Fluorouracil einen niedrigen therapeutischen Index.

Während der Behandlung mit 5 FU-cell sind häufige Blutbildkontrollen angezeigt (während der Initialtherapie alle 2 bis 3 Tage, während der Erhaltungstherapie mindestens ein- bis zweiwöchentliche Kontrollen). Auch sollte die Herzfunktion während der Behandlung mit 5 FU-cell regelmäßig überwacht werden.

Die regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenwerte wird empfohlen.

Es sollte ständig auf Infektionen, Blutungen oder eine Verschlimmerung der Krankheit geachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Bestehende Infektionen sollten vor Beginn der Therapie behandelt werden. Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion oder Blutungsperiode rasch und wirksam behandelt werden kann.

Die Patienten sollten von der Möglichkeit eines Haarausfalls, der meist reversibel ist, und von Hauterscheinungen (siehe Abschnitt 4.8) in Kenntnis gesetzt werden.

Auch sollten Patienten gesondert auf die Möglichkeit des Auftretens von Stomatitis/Mukositis, Durchfall und Blutungen (insbesondere aus dem Magen-Darm-Trakt) hingewiesen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten erster entsprechender Anzeichen den behandelnden Arzt aufzusuchen. Die Therapie ist in solchen Fällen sofort zu stoppen.

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

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

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen,
- Blutbild einschl. Differentialbutbild und Thrombozyten vor jeder Fluorouracil-Applikation,
- Retentionswerte,
- Leberwerte.

Kinder

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

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von Fluorouracil

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

5 FU-cell kann mit anderen Zytostatika kombiniert oder bei gleichzeitiger Strahlentherapie angewendet werden. Die angegebene Dosis sollte jedoch in diesen Fällen entsprechend dem verwendeten Kombinationschema herabgesetzt werden. Andere Zytostatika können Wirkungen und Nebenwirkungen von 5 FU-cell verstärken.

Die gleichzeitige Gabe von knochenmarksuppressiven Zytostatika erhöht die Toxizität von 5 FU-cell. Grundsätzlich können alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktion beeinträchtigen, die Toxizität von 5 FU-cell erhöhen.

Fluorouracil und Methotrexat zeigen ein kompliziertes Interaktionsmuster. Wird Methotrexat vor Fluorouracil verabreicht, so verstärkt sich die Zytotoxizität; wird umgekehrt Fluorouracil vor Methotrexat angewendet, besteht ein Antagonismus. Gleichzeitige Gabe von Thymidin und Fluorouracil führt zu einer verlängerten Halbwertszeit von Fluorouracil.

Eine gleichzeitige Gabe von Allopurinol scheint die Toxizität von Fluorouracil zu modulieren. Obwohl Allopurinol eine höhere Verträglichkeit von Fluorouracil zu bewirken scheint, ist es nicht bewiesen, dass die zytotoxischen Effekte verringert werden.

Calciumfolinat verstärkt die Bindung von Fluorouracil an die Thymidilat-Synthetase. Dies verstärkt die (zyto-)toxische Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können in Einzelfällen schwerwiegende, z.T. letal verlaufende Diarrhoen resultieren. Von einer Häufung derartiger Todesfälle wurde insbesondere bei wöchentlicher Applikation von 600 mg/m² Körperoberfläche Fluorouracil als i.v.-Bolusinjektion in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien erhöhen.

In Einzelfällen wurden bei mit Antikoagulantien wie Warfarin behandelten Patienten, die Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhielten, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet. Bei solchen Patienten ist der Quick-Wert daher engmaschig zu kontrollieren.

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 oder 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.

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

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

Über erhöhte Plasmakonzentrationen und eine erniedrigte Plasmaclearance von Fluorouracil wurde unter gleichzeitiger Gabe von Fluorouracil und Interferon α -2b berichtet. Metronidazol kann die Toxizität von Fluorouracil bei Patienten mit kolorektalem Karzinom erhöhen.

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

Allgemeine Hinweise: Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern. Zytostatika können das Risiko einer Infektion nach Lebendimpfung erhöhen.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fluorouracil darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein teratogenes Risiko beim Menschen vorliegen. Frauen dürfen während einer Behandlung mit Fluorouracil nicht schwanger werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten für eine wirksame Empfängnisverhütung sorgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, oder ist die Behandlung einer schwangeren Patientin unbedingt erforderlich, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Stillzeit

In der Stillzeit darf Fluorouracil nicht angewendet werden. Ist die Anwendung während der Stillzeit unbedingt notwendig, so muss abgestellt werden.

Fertilität

Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit schwerwiegender Störungen der Spermatogenese durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Bei der Behandlung mit 5 FU-cell kann es zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen oder Übelkeit und damit indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kommen. Dies gilt in besonderem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Die Patienten sollen angewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto oder andere Fahrzeuge zu fahren, keine elektrischen Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen und nur mit sicherem Halt zu arbeiten.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter der Behandlung mit Fluorouracil auftretenden Nebenwirkungen können sehr plötzlich auftreten, schwer und z.T. tödlich sein. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen betreffen das Knochenmark und den Gastrointestinaltrakt. Verringerungen der Dosis oder Verlangsamung der Applikation können u.U. die hämatologischen, nicht aber die gastrointestinalen Nebenwirkungen verringern (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression, Leukopenie, Neutropenie und Thrombopenie

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 einer Fluorouracil-Therapie eine erhöhte Infektionsrate und verzögerte Wundheilung auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Immunsuppression mit erhöhter Infektionsrate
Gelegentlich: allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperurikämie

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Während einer Behandlung mit Fluorouracil wurden beobachtet: Anstieg des Gesamt-Thyroxins (T4) und Gesamt-Trijodthyronins (T3) im Serum ohne Anstieg des freien T4 und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit und Antriebslosigkeit
Gelegentlich: Nystagmus, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen, Kopfschmerzen und Euphorie. Hirninfarkt
Sehr selten: Enzephalopathien mit den entsprechenden Symptomen (zerebelläre Ataxie, Muskelschwäche, Orientierungsstörungen, Verwirrtheit, Sprachstörungen (Aphasie), Krampfanfälle und Koma) treten insbesondere nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen bzw. bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel auf.

Augenerkrankungen

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

Die oben genannten im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von Fluorouracil berichteten Nebenwirkungen waren zum Teil irreversibel.

Herzkrankungen

Sehr häufig: Ischämie- oder Kardiomyopathie-typische EKG-Veränderungen
Häufig: Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen
Gelegentlich: Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Myokarditis (in Einzelfällen tödliche Verläufe), dilatative Kardiomyopathie, linksventrikuläre Dysfunktion, kardiogener Schock
Sehr selten: Herzstillstand, plötzlicher Herztod

Die kardialen Ereignisse treten meist während oder wenige Stunden nach dem 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.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Thrombophlebitis
Sehr selten: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Stomatitis, Ösophagitis (mit retrosternalem Brennen), Pharyngitis (mit Dysphagie), Proktitis (mit wässriger Diarrhö)
Gelegentlich: Ulzerationen der Darmwand mit blutigem Durchfall

Die unter der Behandlung mit Fluorouracil auftretenden Nebenwirkungen betreffen häufig den Verdauungstrakt und können zum Teil 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/m² 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.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberzellschädigungen
Sehr selten: Einzelfälle von Lebernekrosen (z.T. mit tödlichem Ausgang)
Nicht bekannt: Cholezystitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Haarausfall bis zur vollständigen Alopezie. „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.

Gelegentlich: Exantheme (meist juckende makulopapulöse Hautausschläge an Stamm und Extremitäten), trockene Haut mit Fissuren, Dermatitis, Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust der Haut sowie diffuse Nagelveränderungen (einschließlich Pigmentveränderungen, Onycholyse, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts sowie Paronychie).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Nasenknochennekrose

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Störungen der Spermatogenese oder Ovulation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, verzögerte Wundheilung, Epistaxis
Gelegentlich: Dehydratation, Sepsis (z.T. akut einsetzend und lebensbedrohlich), Fieber

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 (> 10%): Erbrechen und Übelkeit

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle

Sehr häufig (> 10%): (schwere) muköse Toxizität

Keine Verstärkung der anderen durch Fluorouracil induzierten Toxizitäten (z.B. Neurotoxizität)

Wöchentliches Therapieprotokoll

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig (> 10%): Durchfall höheren Schweregrades und Dehydratierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Akut treten auf:

Psychotische Reaktionen, Somnolenz, Verstärkung der Wirkung sedierender Pharmaka, Erhöhung der Alkoholtoleranz, Übelkeit, Erbrechen, schwere Schleimhautentzündungen.

Später oder bei chronischer Überdosierung werden beobachtet:

Knochenmarkdepression bis zur Agranulozytose und kritische Thrombopenie, hämorrhagische Diathese, Ulzerationen im Gastro-

intestinaltrakt, Haarausfall, Diarrhoe. Siehe Abschnitt 4.8.

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Zur Sedierung kann die Anwendung von Diazepam i.v. in kleinen Dosen (z.B. mit 5 mg beginnend) in Erwägung gezogen werden. Zur Überbrückung von Agranulozytose und Thrombopenie können Bluttransfusionen, Thrombozytenkonzentrate und hämatologische Wachstumsfaktoren gegeben werden, eine Infektophylaxe ist zu erwägen. Die forcierte Diurese mit Äquilibration des Volumen- und Mineralhaushaltes kann vorteilhaft sein, eine Hämodialyse ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Eine sorgfältige Überwachung des klinischen Befundes, um hämatologische und gastrointestinale Spätkomplikationen rechtzeitig zu erkennen, ist notwendig.

Bei extremer (z.B. akzidenteller) Überdosierung sollte die Hämodialyse in Betracht gezogen werden, da Fluorouracil dialysierbar ist und damit aus dem Plasma des Patienten beschleunigt entfernt werden kann.

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

Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden.

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach einer Überdosierung erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloga)
ATC-Code: L01BC02

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

Bekannte Wirkmechanismen:

- Blockade der DNS-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthetase durch FdUMP)
- Hemmung der RNS-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNS durch Einbau von FUTP)
- DNS-Strangbrüche nach Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes FdUMP) in DNS.
- Die Hemmeffekte zeigten sich vor allem in Zellen, die schnell wachsen und so in höherem Umfang Fluorouracil aufnehmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Halbwertszeit

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

Verteilung

Die Verteilung entspricht der gesamten Körperflüssigkeit. Fluorouracil penetriert die Blut-Liquor-Schranke.

Biotransformation

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

Elimination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Toxizität

Fluorouracil wirkt bevorzugt auf proliferierende Zellen, daher kommt es vor allem zu Knochenmarkdepression 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 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-cell Injektionslösung darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion gemischt werden.

Die Injektionslösung darf nur mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder mit 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet: Cisplatin, Cytarabin, Doxorubicin, Folsäure (Salze der Folsäure), Methotrexat, Vinorelbin, Diazepam, Droperidol, Filgastrim, Galliumnitrat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Ernährungslösungen.

Calciumfolinat

5-Fluorouracil darf nicht mit Calciumfolinat in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 5-Fluorouracil 50 mg/ml mit

Calciumfolinat 20 mg/ml, mit oder ohne Dextrose 5% in Wasser, inkompatibel ist, wenn es in verschiedenen Mengen gemischt und in Behältern aus Polyvinylchlorid bei 4 °C, 23 °C oder 32 °C gelagert wurde.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre

Durchstechflaschen nach Anbruch: Nach Anbruch Reste verwerfen.

Infusionslösung nach Verdünnen:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung nach Herstellung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder mit 5%iger Glucoselösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen +15 °C und +25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

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

Bei Lagerung unterhalb +15 °C ist die Ausfällung von Kristallen möglich. Vor Gebrauch muss deshalb geprüft werden, ob sich Kristalle gebildet haben. Diese können durch Erwärmen auf +60 °C im Wasserbad und kräftiges Schütteln wieder in Lösung gebracht werden. Vor der Injektion wieder auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Entsorgungsvorschriften für Zytostatika beachten!

Akzidentelle Verunreinigungen durch 5 FU-cell (z.B. bei der Zubereitung der Infusionslösung) sollten mit viel Wasser gespült werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummer

47654.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Mai 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. August 2013

5 FU-cell 50 mg/ml Injektionslösung

STADapharm

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin