

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluorouracil Hikma 50 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: 5-Fluorouracil

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil.

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 1.000 mg Fluorouracil.

1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 5.000 mg Fluorouracil.

1 Durchstechflasche mit 200 ml Injektionslösung enthält 10.000 mg Fluorouracil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis nahezu farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes kolorektales Karzinom
- Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors
- Adjuvante Chemotherapie des Rektumkarzinoms Stadium II (T3-4) und III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors
- Fortgeschrittenes Magenkarzinom
- Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches:
 - bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen Tumoren
 - bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Fluorouracil Hikma kann als Monochemotherapie, als Bestandteil einer Polychemotherapie oder in Kombination mit Folinat angewendet werden. Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für Fluorouracil (5-FU) stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte für 5-FU angegeben werden. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom

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

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

Kombinationen bei Kindern vor:

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/m² Calciumfolinat über 2 Stunden 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m² mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m² 5-Fluorouracil über 22 Stunden verabreicht.

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 500 mg/m² Calciumfolinat über 2 Stunden 5-Fluorouracil 500 mg/m² 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/m²) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² als i.v. Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4-5 Wochen.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (200 mg/m²) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² 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 5-Fluorouracil-Dosen:

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

Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors

Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Einmal wöchentlich über 6 Wochen wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Calciumfolinat (500 mg/m² KOF) über 2 Stunden 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus 1 Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion verabreicht. Es werden 6 Zyklen mit 2 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen empfohlen. Unabhängig von Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen sollte die Therapie nicht länger als ein Jahr dauern.

Therapieprotokoll mit „low-dose“-Folinsäure:

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird unmittelbar nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (20 mg/m²) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² intravenös als Bolus für insgesamt 6 Therapiezyklen verabreicht. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Dosisanpassungen können in Abhängigkeit vom Auftreten toxischer Nebenwirkungen notwendig werden.

Therapieunterbrechung bei Auftreten hämatologischer Toxizität:

Leukozyten < 3.500 oder Thrombozyten < 100.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) <u>und</u> Thrombozyten (≥ 100.000)
Leukozyten < 2.500 oder Thrombozyten < 75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) <u>und</u> Thrombozyten (≥ 100.000) jedoch für mindestens 3 Wochen

Therapieunterbrechung bei Auftreten gastrointestinaler (GI) Toxizität:

Leichte bis mittelschwere Stomatitis u./o. leichte Diarrhö (2 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt
Schwere Stomatitis u./o. mittelschwere bis schwere Diarrhö (3-6 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt jedoch für mindestens 3 Wochen
Gastrointestinale Blutungen, behindernde Diarrhöe (≥ 7 Stühle/Tag) ± exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!

Adjuvante Chemotherapie des Rektumkarzinoms Stadium II (T3-4) und III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors

Im Rahmen einer Radiochemotherapie wird 5-Fluorouracil vor Beginn der Radiotherapie in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 der ersten und 5. Behandlungswoche angewendet. Während der nachfolgenden Radiotherapie wird 5-Fluorouracil bei gleicher Dosierung an den Tagen 1 bis 3 der 9. und 13. Behandlungswoche und anschließend (Woche 4 und 8 nach Beendigung der Radiotherapie) in einer Dosierung von 450 mg/m² KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 angewendet.

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Als Monochemotherapie in Tageseinzeldosen von 400-500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 1.000 mg/m² KOF als i.v.-Dauerinfusion.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500-600 mg/m² KOF als i.v.-Bolusinjektion.

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

In Kombination mit Cisplatin wird 5-Fluorouracil als 24-h-Dauerinfusion in einer Dosierung von 1000 mg/m² KOF an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus' angewendet (Wiederholung alle 3 – 4 Wochen).

Bezüglich der Anwendung von 5-Fluorouracil/Cisplatin im Rahmen einer kombinierten Radio-Chemotherapie wird auf die Fachliteratur verwiesen.

Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500-600 mg/m² KOF i.v. angewendet (z.B. CMF, FAC).

Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms

Im Rahmen einer Polychemotherapie wird Fluorouracil Hikma in Tageseinzeldosen von 500 – 600 mg/m² KOF i.v. angewendet (z.B. CMF, FEC, FAC).

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches

• bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren:
Im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie (Radiotherapie plus Cisplatin/5-Fluorouracil) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1000 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus' (Wiederholung alle 3 bis 4 Wochen) angewendet.

• bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung:

In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und eventuell vorhandenen Komorbiditäten wird 5 Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus' in Kombination mit Cisplatin (Wiederholung alle 3 Wochen) bzw. an den Tagen 1 bis 4 eines Therapiezyklus' in Kombination mit Carboplatin (Wiederholung alle 3 Wochen) angewendet.

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion

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

- Leukozytopenie (< 2.000/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 ($\geq 3.000/\mu\text{l}$) bzw. der Thrombozyten ($\geq 70.000/\mu\text{l}$) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle), sofern nicht andere Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Leukozyten/ μ l	Thrombozyten/ μ l	Dosis
> 4.000	> 100.000	100 %
3.000-4.000	70.000-100.000	75 %
2.000-3.000	50.000-70.000	50 %
< 2000	< 50.000	STOPP

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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

Übersteigt die Bilirubinkonzentration 5 mg/dl, sollte Fluorouracil Hikma nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Kinder

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

Art der Anwendung

Fluorouracil Hikma wird intravenös als Bolus oder als (Dauer-)Infusion appliziert. Fluorouracil Hikma kann unverdünnt injiziert werden, zur Infusion wird die entsprechende Dosis mit 300-500 ml 0,9%iger Kochsalz- oder 5%iger Glukose-Lösung verdünnt.

Im Rahmen einer Polychemotherapie sind die entsprechenden Anwendungsrichtlinien (Therapieschemata, Inkompatibilitäten, Zusammenfassung der Merkmale der anderen Zytostatika) zu beachten.

Bei der intravenösen Anwendung von 5-FU in Kombination mit Folinat zur Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms ist folgendes zu beachten:

- Calciumfolinat: Im Allgemeinen darf Calciumfolinat nicht mit 5-FU in der gleichen i.v.-Injektion oder -Infusion gemischt werden. Fluorouracil Hikma ist unter den in 6.2 beschriebenen Bedingungen mit Ribofolin[®] kompatibel (s. auch Abschnitt 6.2). Fluorouracil Hikma und Ribofolin[®] können unter Berücksichtigung dieser Bedingungen in der gleichen i.v.-Infusion gemischt werden und gleichzeitig dem Patienten intravenös verabreicht werden.
- Natriumfolinat: Zwischen 5-FU und Natriumfolinat sind keine Inkompatibilitäten bekannt. Eine gleichzeitige i.v.-Gabe von 5-FU und Natriumfolinat ist möglich.

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 unerwünschter Wirkungen, die einer Weiterführung der Therapie entgegenstehen.

4.3 Gegenanzeigen

Fluorouracil Hikma darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen 5-FU oder einem der sonstigen Bestandteile
- bei Knochenmarkdepression
- bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten Infektionen
- bei bekanntem, vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel (siehe Abschnitt 4.4). Kürzlich oder gleichzeitige Behandlung mit Brivudin (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 zu Arzneimittelwechselwirkungen).
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- in der Schwangerschaft und in der Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fluorouracil Hikma darf nur intravenös appliziert werden.

Vor und während der Therapie mit Fluorouracil Hikma werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen:

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder Applikation von Fluorouracil Hikma
- Retentionswerte
- Leberwerte

Kardiotoxizität

Die Behandlung mit Fluoropyrimidinen wurde mit Kardiotoxizität, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogener Schock, plötzlicher Tod, Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom) und Veränderungen im EKG (einschließlich in sehr seltenen Fällen Verlängerung des QT-Intervalls) in Verbindung gebracht. Diese unerwünschten Ereignisse treten häufiger bei Patienten auf, die eine kontinuierliche Infusion mit 5-Fluorouracil erhalten, als bei solchen, die eine Bolusinjektion erhalten. Eine anamnestisch bekannte koronare Herzkrankheit kann ein Risikofaktor für einige kardiale Nebenwirkungen sein. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten angezeigt, bei denen während der Behandlungszyklen Brustschmerzen aufgetreten sind, sowie bei Patienten mit bekannter Herzerkrankung. Während der Behandlung mit Fluorouracil sollte die Herzfunktion regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer schweren Kardiotoxizität soll die Behandlung abgebrochen werden.

Enzephalopathie

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalopathien (einschließlich hyperammonämische Enzephalopathie und Leukenzephalopathie posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES], Wernicke-Enzephalopathie) berichtet, die mit der Behandlung mit 5-Fluorouracil im Zusammenhang standen. Zu den Anzeichen und Symptomen einer Enzephalopathie zählen Veränderungen des mentalen Zustands,

Desorientierung, Koma oder Ataxie. Falls eins dieser Symptome auftritt, soll die Behandlung sofort unterbrochen werden und die Ammoniak- und Vitamin-B1-Werte im Serum sollen bestimmt werden. Bei erhöhten Ammoniak-Serumwerten oder Vitamin-B1-Mangel ist eine entsprechende Therapie einzuleiten. Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft zusammen mit Laktatazidose auf.

Vorsicht ist bei der Verabreichung von Fluorouracil an Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion geboten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion kann ein erhöhtes Risiko für Hyperammonämie und hyperammonämische Enzephalopathie bestehen.

Tumorlysesyndrom

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Tumorlysesyndromen berichtet, die mit der Behandlung mit Fluorouracil im Zusammenhang standen. Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom (z. B. mit Nierenfunktionsstörung, Hyperurikämie, hoher Tumorlast, schnellem Fortschreiten der Erkrankung) sollten engmaschig überwacht werden. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Hydratation, Korrektur hoher Harnsäurespiegel) sollten in Betracht gezogen werden.

Unter der Anwendung von 5-FU kann eine verzögerte Wundheilung auftreten. Daher sollte bei Patienten mit vorausgegangenem größeren chirurgischen Eingriffen die Therapie mit 5-FU in zeitlichem Abstand erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluorouracil Hikma und oralen Antikoagulantien ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

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

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel

Die DPD-Aktivität ist im Katabolismus von 5-Fluorouracil geschwindigkeitsbestimmend (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit DPD-Mangel haben daher ein erhöhtes Risiko für fluoropyrimidinbedingte Toxizität, wie z. B. Stomatitis, Diarrhö, Schleimhautentzündung, Neutropenie und Neurotoxizität.

Eine durch DPD-Mangel bedingte Toxizität tritt gewöhnlich während des ersten Behandlungszyklus oder nach einer Dosiserhöhung auf.

Vollständiger DPD-Mangel

Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0,01 - 0,5 % der Kaukasier). Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität und dürfen nicht mit Fluorouracil Hikma behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Partieller DPD-Mangel

Ein partieller DPD-Mangel betrifft schätzungsweise 3 – 9 % der kaukasischen Bevölkerung. Patienten mit partiellem DPD-Mangel haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Toxizität. Es sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, um diese Toxizität zu begrenzen. Ein DPD-Mangel ist als ein Parameter zu betrachten, der in Verbindung mit anderen

Routinemaßnahmen für eine Dosisreduktion zu berücksichtigen ist. Eine Reduzierung der Anfangsdosis kann die Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen. Wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt, können die nachfolgenden Dosen unter engmaschiger Überwachung erhöht werden.

Untersuchungen auf DPD-Mangel

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Fluorouracil Hikma eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinischen Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann zum Anstieg der Uracil-Konzentrationen im Blut führen, so dass bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für die Fehldiagnose eines DPD-Mangels besteht.

Genotypische Charakterisierung des DPD-Mangels

Durch vor der Behandlung durchgeführte Untersuchungen auf seltene Mutationen des DPYD-Gens können Patienten mit DPD-Mangel identifiziert werden.

Die vier DPYD-Varianten c.1905+1G>A [auch bekannt als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3 können zu vollständig fehlender oder verringerter enzymatischer DPD-Aktivität führen. Auch andere seltene Varianten können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizität verbunden sein.

Es ist bekannt, dass bestimmte homozygote und komplex heterozygote Mutationen im DPYD-Genort (z. B. Kombinationen der vier Varianten mit mindestens einem Allel von c.1905+1G>A oder c.1679T>G) ein vollständiges oder nahezu vollständiges Fehlen der enzymatischen DPD-Aktivität zur Folge haben können.

Patienten mit bestimmten heterozygoten DPYD-Varianten (einschließlich der Varianten c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Toxizität, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden.

Die Häufigkeit des heterozygoten c.1905+1G>A-Genotyps im DPYD-Gen bei kaukasischen Patienten beträgt etwa 1 %, 1,1 % für c.2846A>T, 2,6 - 6,3 % für c.1236G>A/HapB3-Varianten und 0,07 - 0,1 % für c.1679T>G.

Informationen zur Häufigkeit dieser vier DPYD-Varianten in anderen Populationen als Kaukasiern sind begrenzt. Gegenwärtig geht man davon aus, dass die vier DPYD-Varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) praktisch nicht in Populationen afrikanischen (afroamerikanischen) oder asiatischen Ursprungs vorkommen.

Phänotypische Charakterisierung eines DPD-Mangels

Zur phänotypischen Charakterisierung des DPD-Mangels wird die Messung der Konzentrationen des endogenen DPD-Substrats Uracil (U) im Plasma vor Behandlungsbeginn empfohlen.

Erhöhte Uracil-Konzentrationen vor der Behandlung sind mit einem erhöhten Risiko für Toxizität verbunden. Trotz Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen und partiellen DPD-Mangel definieren, sollte ein Uracilspiegel im Blut von ≥ 16 ng/ml und < 150 ng/ml als Indikator für einen partiellen DPD-Mangel angesehen und als ein erhöhtes Risiko für eine Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden. Ein Uracilspiegel im Blut von ≥ 150 ng/ml sollte als Indikator für einen vollständigen DPD-Mangel angesehen werden und als Risiko für lebensbedrohliche

oder tödliche Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Uracilspiegel im Blut mit Vorsicht interpretiert werden (siehe oben „Untersuchungen auf DPD-Mangel“).

5-Fluorouracil: Therapeutisches Arzneimittel Monitoring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)

TDM von 5-Fluorouracil kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die Dauerinfusionen mit 5-Fluorouracil erhalten, verbessern indem es die Toxizität verringert und die Wirksamkeit erhöht. Die AUC sollte zwischen 20 und 30 mg x h/l liegen.

Brivudin darf nicht zusammen mit 5-Fluorouracil angewendet werden. Todesfälle in Folge dieser Arzneimittelwechselwirkung wurden berichtet. Nach dem Ende einer Behandlung mit Brivudin und vor dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluorouracil bedarf es einer Wartezeit von mindestens 4 Wochen. Mit der Behandlung mit Brivudin kann 24 Stunden nach der letzten Dosis 5-Fluorouracil begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Für den Fall einer versehentlichen Gabe von Brivudin bei Patienten, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, müssen wirksame Maßnahmen ergriffen werden, um die Toxizität von 5-Fluorouracil zu reduzieren. Eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus wird empfohlen. Es sollten alle Maßnahmen ergriffen werden, um systemischen Infektionen und einer Dehydrierung vorzubeugen.

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

5-FU kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-FU behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 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. Frauen sollten während der Therapie mit 5-FU nicht schwanger werden.

Polychemotherapie

Im Rahmen einer Polychemotherapie ist die Zusammenfassung der Merkmale der anderen Zytostatika zu beachten.

5-FU/Folinat

Folinat kann das Toxizitätsrisiko von 5-Fluorouracil, besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhöe. Wenn Folinat und 5-FU in Kombination angewandt werden, muss die 5-FU-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von 5-Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil und Folinat sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt. Da Diarrhoe ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhoe vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung, auftreten kann. Wenn Diarrhoe 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 5-FU zu beginnen.

Fluorouracil Hikma enthält Natrium

Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung: Dieses Arzneimittel enthält 28,75 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,44 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung: Dieses Arzneimittel enthält 57,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,89 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung: Dieses Arzneimittel enthält 115 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 5,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung: Dieses Arzneimittel enthält 575 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 28,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Durchstechflasche mit 200 ml Injektionslösung: Dieses Arzneimittel enthält 1150 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 57,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brivudin: Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Brivudin und 5-Fluoropyrimidinen (z.B. Capecitabin, 5-Fluorouracil, Tegafur) beschrieben, die auf einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase durch Brivudin beruht. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich. Daher darf Brivudin nicht zusammen mit 5-Fluorouracil angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Nach dem Ende einer Behandlung mit Brivudin muss mindestens 4 Wochen gewartet werden, bevor die Therapie mit 5-Fluorouracil begonnen werden kann. Mit der Behandlung mit Brivudin kann 24 Stunden nach der letzten Dosis 5-Fluorouracil begonnen werden.

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

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

Folinat verstärkt die Wirkung und Toxizität von 5-FU. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können schwerwiegende, z.T. letal verlaufende Diarrhoen auftreten. Eine Häufung derartiger Todesfälle wurde insbesondere bei einem Applikationsschema von wöchentlich 1-mal einem i.v.-Bolus von 600 mg 5-FU/m² KOF in Kombination mit Calciumfolinat berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

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

Unter Behandlung mit 5-FU und Levamisol wird häufig ein Anstieg der Leberwerte (alkalische Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin) beobachtet.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

5-FU darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein teratogenes Risiko beim Menschen vorliegen. Frauen dürfen während einer Behandlung mit 5-FU 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 Hikma nicht angewendet werden. Ist die Anwendung während der Stillzeit unbedingt notwendig, so muss abgestellt werden.

Fertilität

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 6 Monate danach kein Kind zu zeugen (siehe 4.4)

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

5-FU kann durch Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Schwindel indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen führen. Dies gilt in besonderem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollte während der Behandlung mit 5-FU das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten und bedeutsamsten Nebenwirkungen von Fluorouracil Hikma sind die Knochenmarktoxizität und gastrointestinale Symptome.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben 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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Myelosuppression (Leukopenien, Neutropenien, Thrombozytopenien), Anämie, Epistaxis
Häufig:	febrile Neutropenie
Sehr selten:	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr häufig:	Immunsuppression mit erhöhter Infektionsrate.
Selten:	generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Anstieg des Gesamt-Thyroxins (T ₄) und Gesamt-Trijodthyronins (T ₃) im Serum ohne Anstieg des freien T ₄ und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperurikämie
Nicht bekannt:	Laktatazidose, Tumorlysesyndrom, Hypertriglyzeridämie, Vitamin-B1-Mangel
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen, Euphorie
Selten:	Periphere Neuropathien (bei Kombination mit einer Radiotherapie)

Sehr selten:	Geschmacksstörungen, (Leuko-) Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfälle oder Koma
Nicht bekannt:	hyperammonämische Enzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Wernicke-Enzephalopathie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Optikusneuritis, Diplopie, Visusverminderung, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, narbenbedingtes Ektropium, Fibrosen des Tränenkanals
Herz- und Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Ischämie-typische Veränderungen im EKG
Häufig:	Angina-Pectoris-ähnliche Brustschmerzen
Gelegentlich:	Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Myokarditis, Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie, kardiogener Schock
Selten:	Thrombophlebitiden
Sehr selten:	Herzstillstand, plötzlicher Herztod
Nicht bekannt:	Perikarditis, Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Bronchospasmen.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	gastrointestinale Nebenwirkungen (möglicherweise lebensbedrohlich) z. B. Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), (wässrige) Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gelegentlich:	Dehydratation, Sepsis sowie Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
Nicht bekannt:	Pneumonatos intestinalis, Enterokolitis, Kolitis (einschließlich nekrotisierender Kolitis)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Leberzellschädigungen, steinlose Cholezystis
Sehr selten:	Lebernekrosen (teilweise mit letalem Verlauf)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, verzögerte Wundheilung, Hand-Fuß-Syndrom“ (s.u.) mit Dysästhesien sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen
Gelegentlich:	Exantheme, trockene Haut mit Fissuren, Dermatitis, Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung der Haut, streifenförmige Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust im Bereich des Venenverlaufs, Nagelveränderungen (z.B. diffuse oberflächliche blaue Pigmentierung, Hyperpigmentierung, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts, Paronychie), Onycholyse
Nicht bekannt	kutaner Lupus erythematodes
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Fieber
Nicht bekannt	Lokale Reaktion aufgrund von Extravasation (Schmerzen, Schwellung, Erythem)

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.2).

Das Ausmaß (NCI-Grad I-IV) der Myelosuppression ist abhängig von der Applikationsart (i.v.-Bolusinjektion oder i.v.-Dauerinfusion) und der Dosierung. Eine Neutropenie tritt nach jedem Behandlungskurs mit i.v.-Bolusinjektion bei adäquater Dosierung auf. Der Nadir wird im Allgemeinen zwischen dem 9. und 14. Behandlungstag erreicht, teilweise auch erst am 20. Behandlungstag, Normalwerte i.d.R. nach dem 30. Behandlungstag.

Herz- und Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Der Schweregrad (NCI-Grad I-IV) gastrointestinaler Nebenwirkungen ist abhängig von der Dosierung und der Applikationsart. Bei i.v.-Dauerinfusion erweist sich eher die Stomatitis als die Myelosuppression als dosislimitierend.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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 einer Überdosierung

Als Folge einer Überdosierung treten meist folgende Nebenwirkungen verstärkt auf:

- psychische Reaktionen
- Müdigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhoe
- schwere Schleimhautentzündungen
- Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- Knochenmarkdepression (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Agranulozytose).

Therapie einer Überdosierung

Beim Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von 5-FU sofort abgebrochen werden. Es sind symptomatische Behandlungsmaßnahmen einzuleiten. Die Therapie einer ausgeprägten Knochenmarksuppression muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht unter Umständen in der Substitution der fehlenden

Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden.
Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach Überdosierung erfolgen.

Bei extremer Überdosierung sollte die Hämodialyse in Betracht gezogen werden, da 5-FU dialysierbar ist und damit aus dem Plasma des Patienten beschleunigt entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Antimetabolit, Pyrimidinanaloga
ATC-Code: L01BC02

5-FU 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)
- DNA-Strangbrüche nach Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes FdUMP) in DNS

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Halbwertszeit

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

Verteilung

Die Verteilung entspricht der gesamten Körperflüssigkeit. 5-FU penetriert die Blut-Liquor-Schranke.

Metabolismus

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

Fluoro- β -alanin, α -Fluoro- β -guanidino-propionsäure, α -Fluoro- β -ureido-propionsäure und andere Metabolite entstehen ebenfalls.

5-Fluorouracil wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-fluorouracil (FUH₂) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-fluoroureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die β -Ureido-Propionase FUPA zu α -Fluoro- β -alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Ausscheidung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

S. Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Aus Tierversuchen mit 5-FU liegen keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung vor. 5-FU 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 Potenzial sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Trometamol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Injektionslösung darf nur mit isotonischer Kochsalzlösung oder mit 5 %iger Glukoselösung verdünnt werden.

Fluorouracil Hikma soll nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Infusion gemischt werden, es sei denn, die Kompatibilität wurde zufriedenstellend nachgewiesen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Mischung aus 100 ml Fluorouracil Hikma (50 mg/ml) und 100 ml Ribofolin (10 mg/ml) mit 50 ml NaCl 0,9 %, entsprechend 5.000 mg 5-FU (Fluorouracil Hikma) und 1000 mg Calciumfolinat (Ribofolin), unter realitätsnahen Bedingungen (Pumpe läuft kontinuierlich bei 32 °C) in einer elastomeren Pumpe über 25 Stunden physikalisch-chemisch stabil ist. Untersuchungen zu anderen Präparatekombinationen liegen nicht vor.

Über Inkompatibilitäten von 5-FU mit folgenden weiteren Substanzen wurde berichtet: Cisplatin, Cytarabin, Diazepam, Doxorubicin, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Methotrexat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Ernährungslösungen, Vinorelbin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Fluorouracil Hikma ist frei von Konservierungsstoffen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei Entnahme von Teilmengen aus der Durchstechflasche ist der verbleibende Rest zu verwerfen.

Die Haltbarkeit nach Zumischen zu 0,9 %iger Kochsalz- oder 5 %iger Glukose-Lösung beträgt 24 Stunden (Aufbewahrung bei Raumtemperatur). Die Mischungen sollten immer erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht im Kühlschrank lagern.

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; die Qualität des Produkts wird dadurch nicht beeinträchtigt. Vor der Injektion wieder auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung zu 250 mg Fluorouracil

5 Durchstechflaschen mit 5 ml Injektionslösung zu 250 mg Fluorouracil

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung zu 500 mg Fluorouracil

5 Durchstechflaschen mit 10 ml Injektionslösung zu 500 mg Fluorouracil

1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung zu 1.000 mg Fluorouracil

5 Durchstechflaschen mit 20 ml Injektionslösung zu 1.000 mg Fluorouracil

1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung zu 5.000 mg Fluorouracil

5 Durchstechflaschen mit 100 ml Injektionslösung zu 5.000 mg Fluorouracil

1 Durchstechflasche mit 200 ml Injektionslösung zu 10.000 mg Fluorouracil

5 Durchstechflaschen mit 200 ml Injektionslösung zu 10.000 mg Fluorouracil

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial wie z. B. Spritzen, Kanülen, die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von Fluorouracil Hikma verwendet wurden, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

Die Infusionslösung darf nur von fachkundigem Personal unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) wird empfohlen. Es muss entsprechende Schutzkleidung wie Schutzhandschuhe getragen werden.

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

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit 5-FU auszuschließen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6127367.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung/Verlängerung der Zulassung: 21. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig