

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

5-FU onkovis 50 mg/ml Injektionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Lösung zur Injektion

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fluorouracil findet in nachfolgend aufgeführten Therapieprotokollen Anwendung.

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

#### Wöchentliches Therapieprotokoll

Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 500 mg/m<sup>2</sup> Folsäure über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> als i. v. Bolusinjektion 1 Stunde nach Beginn der Folsäure-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 Folsäure (20 mg/m<sup>2</sup>) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m<sup>2</sup> als i. v. Bolusinjektion 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 Folsäure (200 mg/m<sup>2</sup>) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> intravenös als Bolus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.

#### AIO-Protokoll

Einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m<sup>2</sup>) über 2 Stunden Fluorouracil in einer Dosierung von 2.600 mg/m<sup>2</sup> als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils 1 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 Folsäure 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 Folsäure-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/m<sup>2</sup> intravenös als Dauerinfusion an Tag 1 eines Therapiezyklus eingesetzt; Wiederholung alle 3 Wochen.

### Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

#### Konventionelle Folsäure/Fluorouracil-Protokolle

Im Rahmen des „Mayo-Protokolls“ wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (20 mg/m<sup>2</sup>) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m<sup>2</sup> intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Im Rahmen des „Machover-Protokolls“ wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (200 mg/m<sup>2</sup>) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden alle 4 Wochen wiederholt.

#### Hochdosierte Folsäure/Fluorouracil-Protokolle

Im Rahmen des „AIO-Protokolls“ wird einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m<sup>2</sup> [als Calciumfolinat]) über 2 Stunden Fluorouracil in einer Dosierung von 2.600 mg/m<sup>2</sup> als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils 1 Woche empfohlen.

Im Rahmen des „Ardalan-Protokolls“ werden einmal wöchentlich über 6 Wochen

(= 1 Therapiezyklus) Fluorouracil (2.600 mg/m<sup>2</sup>) in einer Pumpe gemischt mit Folsäure (500 mg/m<sup>2</sup> [als Natriumfolinat]) als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils 1 Woche empfohlen.

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

### Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinoms

Im Rahmen des „FAC-Protokolls“ (Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid) bzw. „FEC-Protokolls“ (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) wird Fluorouracil in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> intravenös als Bolus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.

Im Rahmen des „klassischen“ CMF-Protokolls (Cyclophosphamid peroral, Methotrexat, Fluorouracil) wird Fluorouracil in einer Dosierung von 600 mg/m<sup>2</sup> intravenös als Bolus an den Tagen 1 und 8 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.

Für die adjuvante Chemotherapie des primären, invasiven Mammakarzinoms gilt in der Regel eine Therapiedauer von 6 Zyklen.

### Absetzen der Therapie, Dosisreduktion

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

- Leukozytopenie (< 2.000/μl),
- Thrombozytopenie (< 50.000/μl),
- Stomatitis, Ösophagitis,
- Erbrechen, das durch die Gabe eines Antiemetikums nicht zu beherrschen ist,
- Diarrhö,
- Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich,
- sonstige Hämorrhagien,
- neurotoxische Störungen,
- kardiotoxische Störungen.

Nach Wiederanstiegen der Leukozyten (> 3.000/μl) bzw. der Thrombozyten (> 70.000) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle), sofern nicht andere Nebenwirkungen (s. o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Leukozyten/μl	Thrombozyten/μl	Dosis
> 4.000	> 100.000	100 %
3.000–4.000	70.000–100.000	75 %
2.000–3.000	50.000–70.000	50 %
< 2.000	< 50.000	STOP!

### Kinder

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

### Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei gestörter Leber- oder Nierenfunktion sind keine Dosisreduktionen erforderlich.

Nur im Fall einer gleichzeitig gestörten Leber- und Nierenfunktion sollten Dosisreduktionen erwogen werden, in schwereren Fällen um ein Drittel bis um die Hälfte.

#### Art der Anwendung

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

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung (Anzahl der Wiederholungszyklen) bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt im Ermessen des Arztes und ist abhängig vom Ansprechen der Therapie (Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung) und/oder Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Die Anzahl der Wiederholungszyklen in der adjuvanten Therapie ist abhängig vom Behandlungsprotokoll.

#### Hinweis:

Nur klare, farblose bis schwach gelbliche Lösungen verwenden! Bei Temperaturen unterhalb 15 °C kann die Lösung auskristallisieren. Trübe Lösungen oder solche, die einen Niederschlag zeigen, sind von der Anwendung auszuschließen. Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Fluorouracil darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Fluorouracil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Knochenmarkdepression bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten, schweren Infektionen (z. B. Herpes zoster, Windpocken)
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- Bei Schwangerschaft und Stillzeit

Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel sollten nicht mit Fluorouracil behandelt werden.

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

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

Fluorouracil sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

Fluorouracil darf nur intravenös verabreicht werden.

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

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder Fluorouracil-Gabe
- Nierenwerte
- Leberwerte

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

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Fluorouracil. Die Nukleosidanaloga wie Brivudin und Sorivudin können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen. Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von Fluorouracil 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 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 Fluorouracil einnehmen, sollten regelmäßig wegen eines erhöhten Phenytoin-Plasmaspiegels untersucht werden.

Fluorouracil kann zu Kardiotoxizität führen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, die bei vorhergehenden Behandlungszyklen Schmerzen in der Brust hatten oder in ihrer Anamnese Herzprobleme aufweisen. Bei schwerer Kardiotoxizität sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluorouracil und oralen Antikoagulanzen (Blutgerinnungshemmern) ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

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

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

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

#### Bei Anwendung der Kombination Fluorouracil/Folinsäure

Folinsäure 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 Folinsäure und Fluorouracil in Kombination angewandt werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit Fluorouracil und Folinsäure 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 vorgehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von Fluorouracil zu beginnen.

#### Kinder

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

5-FU onkovis enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

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

Alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarksfunktionen beeinträchtigen (z. B. andere Zytostatika), können die Toxizität von Fluorouracil erhöhen.

Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien verstärken.

Folinsäure verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können schwerwiegende, z. T. fatal verlaufende Diarrhöen auftreten. Eine Häufung derartiger Todesfälle wurde bei einem Applikationsschema von wöchentlich einmal einem i. v.-Bolus von 600 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure berichtet.

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Fluorouracil. Die Nukleosidanaloga wie Brivudin und Sorivudin können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen. Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von Fluorouracil 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 Fluoropyrimidinen indiziert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Fluorouracil wurde über eine Erhöhung der

Plasmakonzentration von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führten (siehe Abschnitt 4.4.).

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

Bei Patienten, die zusätzlich zu Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil 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 Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhielten, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet.

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

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/Folsäure können schwere Mukositiden mit Todesfolge auftreten.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

5-FU onkavis darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko erfolgen sowie die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden.

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

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

Fluorouracil kann durch Übelkeit und Erbrechen indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen führen. Daher sollte während der Behandlung mit Fluorouracil das Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten und bedeutsamsten Nebenwirkungen von 5-FU onkavis sind die Knochenmarktoxizität und gastrointestinale Symptome.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

**Sehr häufig** (≥ 1/10)  
**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)  
**Gelegentlich** (≥ 1/1.000 bis < 1/100)  
**Selten** (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)  
**Sehr selten** (< 1/10.000)  
**Nicht bekannt** (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

**Sehr häufig:** Immunsuppression mit erhöhter Infektionsrate

**Gelegentlich:** Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

**Sehr häufig:** Eine Myelosuppression tritt sehr häufig auf und ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Neutropenien und Thrombozytopenien leichten bis schwersten Grades, Anämie, Agranulozytose und Panzytopenie wurden beschrieben.

Das Ausmaß der Myelosuppression (NCI-Grad I–IV) 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 (Nadir: 9. – 14. [–20.]).

Behandlungstag; Normalwerte: i. d. R. nach dem 30. Tag).

Erkrankungen des Immunsystems:

**Selten:** generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock

Endokrine Erkrankungen:

**Selten:** Anstieg des Gesamt-Thyroxins (T4) und Gesamt-Triiodthyronins (T3) im Serum ohne Anstieg des freien T4 und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

**Sehr häufig:** Hyperurikämie

Erkrankungen des Nervensystems:

**Gelegentlich:** Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems, wie extrapyramidalmotorische, zerebelläre oder kortikale Störungen können auftreten. Sie sind gewöhnlich reversibel. Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen und Euphorie

**Selten:** periphere Neuropathie  
**Sehr selten:** Nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen bzw. bei Patienten mit Dihydropyrimidin-dehydrogenase-Mangel (Leuko-)Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen,

Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfällen oder Koma.

Augenerkrankungen:

**Gelegentlich:** übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Optikusneuritis, Diplopie, Visusminderung, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, narbenbedingtes Ektropium, Fibrosen des Tränenkanals

Herzkrankungen:

**Sehr häufig:** Ischämie-typische EKG-Veränderungen

**Häufig:** Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen

**Gelegentlich:** Herzrhythmusstörungen, Myokardischämie, Myokarditis, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie, kardiogener Schock

**Sehr selten:** Herzstillstand, plötzlicher Herztod

Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meist während oder wenige Stunden nach dem 1. Anwendungszyklus auf. Für Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko, kardiotoxische Nebenwirkungen zu entwickeln.

Gefäßerkrankungen:

**Gelegentlich:** Hypotonie

**Selten:** cerebrale, intestinale und periphere Ischämien, Raynaud-Syndrom, Thromboembolien, Thrombophlebitiden

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

**Sehr häufig:** Bronchospasmen, Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

**Sehr häufig:** Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufig auf und können lebensbedrohlich sein. Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), Anorexie, wässrige Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen leichten bis schwersten Grades wurden beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

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.

**Gelegentlich:** Dehydratation, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Nekrosenabstoßung

Leber- und Gallenerkrankungen:

**Gelegentlich:** Leberzellschädigungen

**Sehr selten:** Lebernekrosen (teilweise mit letalem Verlauf), Cholezystis



Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

**Sehr häufig:** Alopezie

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

**Gelegentlich:** Exantheme, Veränderungen der Haut (trockene Haut, Erosionen/Fissuren, Erythema, juckender makulopapulärer Hautausschlag), Dermatitis, Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung der Haut und streifenförmige Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust im Bereich des Venenverlaufs, Nagelveränderungen (z. B. diffuse oberflächliche blaue Pigmentierung, Hyperpigmentierung, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts, Paronychie), Onycholyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

**Sehr häufig:** Fieber, verzögerte Wundheilung, Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Antriebslosigkeit

#### 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

Als Folge einer Überdosierung treten meist folgende Nebenwirkungen verstärkt auf: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, schwere Schleimhautentzündungen, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Knochenmarkdepression (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Agranulozytose).

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

Die Therapie einer ausgeprägten Myelosuppression 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.

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

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach Überdosierung erfolgen.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloge).

ATC-Code: L01BC02

Fluorouracil ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat.

Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metaboliten 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 5-Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes FdUMP) in die DNS

Die Hemmeffekte zeigen 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 (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.

Fluorouracil 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 Fluorouracil hauptsächlich in der Leber zu inaktiven Metaboliten (Hauptmetabolite: 5-Fluorouridin, 5-Fluorodesoxyuridin) umgewandelt und zu Uracil katabolisiert; Kohlendioxid, Harnstoff und andere Metabolite entstehen ebenfalls.

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:

Siehe Abschnitt 4.9

Chronische Toxizität:

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

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

Aus Tierversuchen mit Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung vor. Fluorouracil gehört jedoch in eine Substanzklasse, die tumorerzeugende Effekte erwarten lässt.

Reproduktionstoxizität:

Untersuchungen zur Fertilität und Teratogenität an verschiedenen Tierspezies ergaben Hinweise auf ein embryotoxisches und teratogenes Potential sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens.

#### 6. Pharmazeutische Angaben

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid,  
Wasser für Injektionszwecke.

##### 6.2 Inkompatibilitäten

5-FU onkovis darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5 %iger Glukoselösung verdünnt werden. Fluorouracil darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion vermischt werden.

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

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

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

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

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

Aus mikrobiologischer Sicht muss diese Mischung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort eingesetzt wird, ist der

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

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Originalpackungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen zu je  
5 ml Injektionslösung entsprechend  
250 mg Fluorouracil,  
10 ml Injektionslösung entsprechend  
500 mg Fluorouracil,  
20 ml Injektionslösung entsprechend  
1.000 mg Fluorouracil,  
100 ml Injektionslösung entsprechend  
5.000 mg Fluorouracil.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Beim Umgang mit Fluorouracil ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Wegen der potentiell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Die Zubereitung muss mit Hilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen, weitere Schutzmaßnahmen sind Handschuhe, Sicherheitsbrillen und Schutzkleidung. Auch wird die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) empfohlen. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen.

#### 7. Inhaber der Zulassung

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

#### 8. Zulassungsnummer

83226.00.00

#### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

5. November 2010

#### 10. Stand der Information

August 2015

#### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt