

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 250 mg 5-Fluorouracil.
Jede Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 500 mg 5-Fluorouracil.
Jede Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 1.000 mg 5-Fluorouracil.
Jede Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 5.000 mg 5-Fluorouracil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- fortgeschrittenes und/oder metastatisches Mammakarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

5-Fluorouracil wird in der Monotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet. Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für 5-Fluorouracil stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

Dosierung

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

Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom:

Als Monotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 370–600 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 200–750 mg/m² KOF als i.v.-Dauerinfusion.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom:

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

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom:

Als Monotherapie in Tageseinzeldosen von 400–500 mg/m² KOF als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 1.000 mg/m² KOF als i.v.-Dauerinfusion.

Metastatisches Mammakarzinom:

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

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion:

Bei Auftreten folgender toxischer Symptome ist die Behandlung mit 5-Fluorouracil 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 Wiederansteigen der Leukozyten (≥ 3.000/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.

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!

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

Die Anwendungsrichtlinien sind genau zu beachten.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Die Gabe von 5-Fluorouracil muss streng intravenös erfolgen.

Die Therapie sollte abgesetzt werden bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung sowie bei Auftreten unerwünschter Wirkungen, die einer Weiterführung der Therapie entgegenstehen.

4.3 Gegenanzeigen

5-Fluorouracil darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von **Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung**
- bei Knochenmarkdepression
- bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten Infektionen
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- in Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

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 Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) (s. auch Abschnitt 4.4 und 4.5).

Bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel verursachen übliche 5-Fluorouracil-Dosen verstärkte Nebenwirkungen. Treten schwere unerwünschte Wirkungen auf, kann eine Kontrolle der DPD-Aktivität angezeigt sein. Patienten mit DPD-Mangel sollten nicht mit 5-Fluorouracil behandelt werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von 5-Fluorouracil**

Wegen der potentiell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Beim Umgang mit 5-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 5-Fluorouracil muß Schutzkleidung getragen werden. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit 5-Fluorouracil auszuschließen.

Sonstige Hinweise

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-FU. Die Nukleosidanaloga, wie z.B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer 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 Fluoropyrimidinen indiziert. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin an Patienten, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der 5-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-Plasma-Spiegels untersucht werden.

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.

Vor und während der Therapie mit 5-Fluorouracil werden folgende Verlaufsuntersuchungen empfohlen:

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen,
- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder 5-Fluorouracil-Applikation,
- Retentionswerte,
- Leberwerte.

Bei gleichzeitiger Anwendung von 5-Fluorouracil und oralen Antikoagulantien ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Patienten sollten gesondert auf die Möglichkeit des Auftretens von Stomatitis/Mukositis, Durchfall und Blutungen (insbesondere aus dem Magen-Darm-Bereich) hingewiesen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten erster entsprechender Anzeichen den behandelnden Arzt aufzusuchen.

Auch sollten die Patienten von der Möglichkeit eines Haarausfalles, der meist reversibel ist, und Hauterscheinungen (s. auch Abschnitt 4.8) in Kenntnis gesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

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

Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung enthält Natrium

1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 2,25 mmol (51,75 mg) Natrium.
 1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 4,5 mmol (103,5 mg) Natrium.
 1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 9 mmol (207 mg) Natrium.
 1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 45 mmol (1035 mg) Natrium.
 Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

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 5-Fluorouracil erhöhen. 5-Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien verstärken.

Calciumfolinat verstärkt die Wirkung von 5-Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können schwerwiegende, z.T. letal verlaufende Diarrhoen auftreten. Eine Häufung derartiger Todesfälle wurde insbesondere bei einem Applikationsschema von wöchentlich einmal einem i.v.-Bolus von 600 mg/m² Körperoberfläche 5-Fluorouracil in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-Fluorouracil. Die Nukleosidanaloga, wie z.B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-Fluorouracil 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 Fluoropyrimidinen indiziert.

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

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

Bei Patientinnen, die zusätzlich zu Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-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 5-Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhielten, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet.

Unter Behandlung mit 5-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, 5-Fluorouracil und Tamoxifen erhielten, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse.

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

Die Nachweismethoden für Bilirubin und für 5-Hydroxyindolessigsäure 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken und darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Chemotherapie und bis zu 6 Monaten danach für eine wirksame Empfängnisverhütung sorgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Fertilität

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen,

während der Behandlung sowie bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen.

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

5-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 5-Fluorouracil das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	$\geq 1/10$
<i>häufig</i>	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
<i>gelegentlich</i>	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
<i>selten</i>	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
<i>sehr selten</i>	$< 1/10.000$
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Immunsuppression mit erhöhter Infektionsrate

Selten: Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Myelosuppression, Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämie

Selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Eine Myelosuppression tritt häufig auf und ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Neutropenien und Thrombozytopenien leichten bis schwersten Grades, Agranulozytose, Anämie und Panzytopenie wurden beschrieben.

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.-Bolusinjektionen bei adäquater Dosierung auf (Nadir: 9.–14. [–20.] Behandlungstag, Normalwerte: in der Regel nach dem 30. Tag).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: 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

Häufig: Hyperurikämie

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen und Euphorie
Periphere Neuropathien (bei Kombination mit einer Radiotherapie)

Sehr selten: Geschmacksstörungen

In Einzelfällen können nach Infusion hoher 5-Fluorouracil-Dosen bzw. bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel (Leuko-) Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfälle oder Koma auftreten.

Augenerkrankungen

Selten: Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Optikusneuritis, Diplopie, Visusminderung, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, narbenbedingtes Ektropium und Fibrosen des Tränenkanals.

Herzerkrankungen

Häufig: Ischämie-typische Veränderungen im EKG.

Gelegentlich: Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen.

Selten: Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Myokarditis, Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie und kardiogener Schock

Sehr selten: Herzstillstand und plötzlicher Herztod.

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.

Gefäßerkrankungen

Selten: Das Auftreten von Thrombophlebitiden wurde beschrieben.

Nicht bekannt: Zerebrale, intestinale und periphere Ischämien, Raynaud-Syndrom und Thromboembolien

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmen, Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), wässrige Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen

Selten: Dehydratation sowie Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich.

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufig auf und können lebensbedrohend sein.

Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), wässrige Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen leichten bis schwersten Grades und steinlose Cholezystitis wurden beschrieben (siehe auch 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.

Solange Entzündungen, Geschwüre oder Durchfälle (Diarrhoen) bestehen, sollte auf die Anwendung von 5-Fluorouracil verzichtet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurden Leberzellschädigungen und in Einzelfällen Lebernekrosen beobachtet, die teilweise letal verliefen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Das sogenannte „Hand-Fuß-Syndrom“ (hand-foot-syndrome) mit Dysästhesien sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen tritt nach i. v.-Dauerinfusion häufiger als nach i. v.-Bolusinjektionen auf.

Häufig: Alopecie (meist reversibel)

Selten: Exantheme, trockene Haut mit Fissuren, 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) und Onycholyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: verzögerte Wundheilung, Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome der Intoxikation**

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

Therapie von Intoxikationen

Bei Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von 5-Fluorouracil sofort 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.

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach einer Überdosierung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, ATC-Code: L01BC02

5-Fluorouracil ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames, synthetisches, fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metaboliten 5-Fluoruridintriphosphat (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 (phosphoryliertem FdUMP) in die DNS

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Halbwertszeit**

Nach intravenöser Applikation von 5-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.

5-Fluorouracil penetriert die Blut-Liquor-Schranke.

Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung

TEVA

Metabolismus

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

vgl. unter 4.9 Überdosierung

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

5-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 5-Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung vor. 5-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-Fluorouracil darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden.

5-Fluorouracil darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion gemischt werden.

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet:

Cisplatin, Cytarabin, Doxorubicin, Calciumfolinat, Methotrexat, Vinorelbin, Diazepam, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Ernährungslösungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Die durch Verdünnen von 5-Fluorouracil Lösung hergestellten gebrauchsfertigen 5-Fluorouracil-Lösungen sind unter Lichtschutz bei Raumtemperatur 48 Stunden stabil.

Einzeldosisbehältnis, Restmenge verworfen!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

Arzneimittel nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr anwenden!

Fluorouracil Lösung, Injektionslösung, muss vor Licht geschützt zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahrt werden.

Bei Lagerung unterhalb von 15 °C ist die Ausfällung von Kristallen möglich. Diese können aber durch Erwärmen auf 60 °C im Wasserbad und kräftiges Schütteln wieder in Lösung gebracht werden; die Qualität des Produktes wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Vor der Injektion auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

Nur klare Lösungen anwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche mit 250 mg/5 ml Injektionslösung

10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 250 mg/5 ml Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 500 mg/10 ml Injektionslösung

10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 500 mg/10 ml Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 1.000 mg/20 ml Injektionslösung

10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 1.000 mg/20 ml Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 5.000 mg/100 ml Injektionslösung

10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 5.000 mg/100 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten!

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6117.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
1. März 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Mai 2001

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt