



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ribofluor® 50 mg/ml Injektionslösung**  
Wirkstoff: 5-Fluorouracil

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 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 **Ribofluor®** sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

**Ribofluor®** 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/m<sup>2</sup> Calciumfolinat über 2 Stunden 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil über 22 Stunden verabreicht.

#### **Wöchentliches Therapieprotokoll:**

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

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (200 mg/m<sup>2</sup>) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF) über 2 Stunden 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> 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“-Folin-säure:**

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird unmittelbar nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (20 mg/m<sup>2</sup>) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m<sup>2</sup> 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) und Thrombozyten (≥ 100.000)
Leukozyten < 2.500 oder Thrombozyten < 75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) und 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 angewendet.

#### Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Als Monochemotherapie in Tageseinzeldosen von 400–500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als i. v.-Bolusinjektion bzw. von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als i. v.-Dauerinfusion.

#### Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500–600 mg/m<sup>2</sup> KOF als i. v.-Bolusinjektion.

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom  
In Kombination mit Cisplatin wird 5-Fluorouracil als 24-h-Dauerinfusion in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF i. v. angewendet (z. B. CMF, FAC).

Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms  
Im Rahmen einer Polychemotherapie wird **Ribofluor®** in Tageseinzeldosen von 500–600 mg/m<sup>2</sup> 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 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 **Ribofluor®** 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 (≥ 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. Abschnitt 4.8) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Leukozyten/μl	Thrombozyten/μl	Dosis
> 4.000	> 100.000	100 %
3.000–4.000	70.000–100.000	75 %

Leukozyten/μl	Thrombozyten/μl	Dosis
2.000–3.000	50.000–70.000	50 %
< 2.000	< 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 **Ribofluor®** 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

**Ribofluor®** wird intravenös als Bolus oder als (Dauer-)Infusion appliziert.

**Ribofluor®** 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. **Ribofluor®** ist unter den in 6.2 beschriebenen Bedingungen mit **Ribofolin®** kompatibel (s. auch Abschnitt 6.2).
- **Ribofolin®** 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

**Ribofluor®** 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 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.

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) (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Ribofluor®** darf nur intravenös appliziert werden.

Vor und während der Therapie mit **Ribofluor®** werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen:

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

Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit ist das Risiko kardiotoxischer Nebenwirkungen wie Angina pectoris oder einen Myokardinfarkt zu erhöhen, erhöht. Bei Angina pectoris, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz sind die üblichen Therapien einzuleiten. Bei Applikation hoher Dosen ist mit einem erhöhten Auftreten kardialer Ereignisse zu rechnen.

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 **Ribofluor®** und oralen Antikoagulantien ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

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

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 Fluorpyrimidinen 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 Zeitab-

stand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluorpyrimidinen indiziert. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin an Patienten, die mit 5-FU behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der 5-FU-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung in ein Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydratation sollten eingeleitet werden.

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

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.

1 ml Injektionslösung enthält 0,25 mmol (5,75 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

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

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-FU. Die Nukleosidanaloge, wie z. B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluorpyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von 5-FU und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluorpyrimidinen indiziert.

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/m<sup>2</sup> 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 **Ribofluor®** nicht angewendet werden. Ist die Anwendung während der Stillzeit unbedingt notwendig, so muss abgestillt 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 **Ribofluor®** sind die Knochenmarktoxizität und gastrointestinale Symptome.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/100)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 4

#### **Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen**

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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



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 <sub>4</sub> ) und Gesamt-Trijodthyronins (T <sub>3</sub> ) im Serum ohne Anstieg des freien T <sub>4</sub> und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperurikämie.
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 nach Infusion hoher 5-FU-Dosen, bzw. bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel.
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.
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.
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.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Fieber

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](http://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

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Beim Auftreten von Intoxikationsserscheinungen 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 antibioti-

scher 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,  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -alanin,  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -guanidino-propionsäure,  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -ureido-propionsäure 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

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.

**Ribofluor®** 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 **Ribofluor®** (50 mg/ml) und 100 ml **Ribofolin®** (10 mg/ml) mit 50 ml NaCl 0,9%, entsprechend 5.000 mg 5-FU (**Ribofluor®**) und 1.000 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

**Ribofluor®** 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 Glukoselösung 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 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 **Ribofluor®** 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, n° 8, 8A e 8B –  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6127367.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.12.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt