

Fluorouracil Tillomed 50 mg/ml zur Herstellung einer Injektionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluorouracil Tillomed 50 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Fortgeschrittenes 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 Mammarkarzinom
- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammarkarzinoms
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches:
 - bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren
 - bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Fluorouracil Tillomed sollte nur von Ärzten erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik. Da die Applikationsweisen und Dosierungsempfehlungen für Fluorouracil stark variieren und eine optimale Dosierung bislang nicht bekannt ist, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Einzelheiten müssen der aktuellen Fachliteratur entnommen werden.

Monotherapie

In der Fluorouracil-Monotherapie werden in der Regel 370–400 mg/m² Körperoberfläche (KOF) (z. T. aber auch deutlich höhere Dosen) in unterschiedlichen Zeitabständen und Anwendungsarten appliziert.

Polychemotherapie

In Kombination mit anderen Zytostatika wird Fluorouracil in unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsweisen angewandt. Überwiegend liegt der berichtete Dosierungsbereich zwischen 500–600 mg/m² Körperoberfläche i. v., appliziert zu bestimmten Zeitpunkten des jeweiligen Kombinations-Chemotherapiees.

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

Erwachsene

Fluorouracil wird in der Monochemotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewandt.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom

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

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

Zweimonatiges Therapieprotokoll

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

Wöchentliches Therapieprotokoll

Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 500 mg/m² Calciumfolinat über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion eine Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion verabreicht. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (20 mg/m² KOF) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4–5 Wochen.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (200 mg/m² KOF) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4 Wochen.

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

Modifizierung der Fluorouracil-Dosen bei Kombination mit Calciumfolinat

Unter der Kombinationstherapie mit Calciumfolinat 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 Calciumfolinat-Dosierung ist nicht notwendig.

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

Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

Wöchentliches Therapieprotokoll

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

Therapieprotokoll mit „Low-Dose“-Folinsäure

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird unmittelbar

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

Dosisanpassungen können in Abhängigkeit vom Auftreten toxischer Nebenwirkungen notwendig werden.

Therapieunterbrechung bei Auftreten hämatologischer Toxizität

| | |
|--|--|
| Leukozyten < 3.500 oder Thrombozyten < 100.000 | Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) 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 Diarrhö (≥ 7 Stühle/Tag) \pm 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 Fluorouracil vor Beginn der Radiotherapie in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 der 1. und 5. Behandlungswoche angewendet. Während der nachfolgenden Radiotherapie wird Fluorouracil bei gleicher Dosierung an den Tagen 1 bis 3 der 9. und 13. Behandlungswoche und anschließend (Woche 4 und 8 nach Beendigung der Radiotherapie) in einer Dosierung von 450 mg/m² KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 angewendet.

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

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

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

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

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

In Kombination mit Cisplatin wird Fluorouracil als 24-h-Dauerinfusion in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus angewendet (Wiederholung alle 3–4 Wochen).

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

Fluorouracil Tillomed 50 mg/ml zur Herstellung einer Injektionslösung



Metastasierendes Mammakarzinom

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

Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms

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

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches

Bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren:

- Im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie (Radiotherapie plus Cisplatin/Fluorouracil) wird Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus (Wiederholung alle 3 bis 4 Wochen) angewendet.

Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung:

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

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion

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

- Leukozytopenie (< 2.500/μl)
- Thrombozytopenie (< 75.000/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 (> 3.500/μl) bzw. der Thrombozyten (> 100.000/μl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht alle Nebenwirkungen (s. o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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 einer Weiterführung der Therapie entgegenstehender unerwünschter Wirkungen.

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 Tillomed darf nicht angewendet werden,

- wenn eine Überempfindlichkeit gegen Fluorouracil bekannt ist
- wenn eine Knochenmarkdepression (z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie) vorliegt
- bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten Infektionen
- bei Patienten in schlechtem Ernährungszustand
- bei Blutungen
- bei Stomatitis
- bei Ulzerationen im Mund und Gastrointestinaltrakt
- bei schwerem Durchfall
- bei schweren renalen Funktionsstörungen, Plasmapilurinwerte > 85 μmol/l.

Hinweis:

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

Aktive Impfungen sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Fluorouraciltherapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden 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 Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fluorouracil/Calciumfolinat

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

Die Kombinationsbehandlung mit Fluorouracil und Calciumfolinat sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Diarrhö ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhö vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhö und/oder Stomatitis auftritt, ist es ratsam, die Dosis von Fluorouracil zu reduzieren, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Besonders Ältere und Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung in einem schlechten Allgemeinzustand sind, unterliegen einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser Toxizitäten. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten, die sich einer vorhergehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von Fluorouracil zu beginnen.

Bei Patienten, die eine kombinierte Fluorouracil/Calciumfolinat-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

Bei Auftreten folgender toxischer Erscheinungen ist die Medikation unbedingt sofort abzubrechen:

- rascher Abfall der Leukozytenzahl während der Behandlung oder Auftreten einer Leukozytopenie (Leukozytenzahl < 3.500/μl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000/μl) (siehe auch Abschnitt 4.2), Stomatitis, Ösophagopharyngitis, Mukositis, Diarrhö, Ulzerationen und Blutungen der Magen-Darm-Schleimhaut, Hämorrhagien jeglicher Lokalisation, unstillbares Erbrechen sowie beim Auftreten anderer schwerer Nebenwirkungen (z. B. neurotoxische Störungen, kardiotoxische Störungen).
 - Nach Abklingen der Blutbildveränderungen (Wiederanstiegen der Leukozyten auf mindestens 3.500/μl, der Thrombozyten auf mindestens 100.000/μl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht andere bestehende Nebenwirkungen (s. o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.
- Schädigungen der Darmwand
 - erfordern eine dem Schweregrad entsprechende symptomatische Behandlung, z. B. Flüssigkeitsersatz. Leichte Diarrhö kann auf Antidiarrhoika ansprechen. Bei mäßiger bis schwerer Diarrhö reichen sie jedoch nicht aus.

Vor und während der Therapie mit Fluorouracil werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

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

Bei mit oralen Antikoagulantien behandelten Patienten, die zusätzlich Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhalten, ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Gemcitabin kann die systemische 5-FU Belastung erhöhen.

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 und 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

Fluorouracil Tillomed 50 mg/ml zur Herstellung einer Injektionslösung



Analoge ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluoropyrimidin 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 ins 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-Plasma-Spiegels untersucht werden.

Fluorouracil Tillomed 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 Knochenmarkfunktionen beeinträchtigen, können die Toxizität von Fluorouracil erhöhen.

Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien verstärken.

Calciumfolinat verstärkt die Bindung von Fluorouracil an der Thymidilatsynthetase. Dies verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung imponieren verstärkte gastrointestinale Toxizität mit schwerwiegenden, z. T. letal verlaufenden Diarrhöen, aber auch eine Verstärkung der Myelosuppression. Von einer Häufung derartiger Todesfälle wurde insbesondere bei einem Applikationsschema von wöchentlich einmal 600 mg/m² KOF Fluorouracil als Bolus i.v. in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

Cimetidin kann, ebenso wie Interferone, den Plasmaspiegel von Fluorouracil erhöhen.

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

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metronidazol wurde eine signifikante Reduktion der Fluorouracil-Clearance mit konsekutiver Erhöhung der Fluorouracil-Serumspiegel und verstärkter Toxizität beobachtet. Die gleichzeitige Gabe beider Substanzen sollte deswegen vermieden werden.

In einer Studie wurde das thromboembolische Risiko für Patientinnen mit Mammakarzinom bei einer Kombinationsbehandlung von Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil und Tamoxifen erhöht.

Thiaziddiuretika können die myelosuppressiven Nebenwirkungen von Zytostatika erhöhen. Dies wurde auch in einer Studie an Patientinnen mit Mammakarzinom beobachtet, welche zusätzlich zum CMF-Behandlungsprotokoll ein Diuretikum vom Thiazidtyp erhielten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und Fluorouracil/Folinsäure kann es zu schweren Mukosiden mit Todesfolge kommen.

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

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

Gemcitabin kann die systemische 5-FU-Belastung erhöhen.

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 drastischen Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen und einer damit einhergehenden Zunahme der Toxizität führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme 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 Fluoropyrimidin 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 4.4.).

Sowohl Wirksamkeit als auch Toxizität von Fluorouracil können sich bei gleichzeitiger Gabe von Fluorouracil mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Cisplatin, Doxorubicin), Interferon- α oder Folinsäure erhöhen.

In Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen ist eine Dosisanpassung notwendig; vorausgehende oder gleichzeitige Strahlenbehandlung kann eine Dosisreduktion notwendig machen. Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen kann sich erhöhen.

Aminophenazon, Phenylbutazon und Sulfonamide sollten nicht vor oder während der Behandlung verabreicht werden.

Gleichzeitige Gabe von Allopurinol kann die Toxizität und Wirksamkeit von Fluorouracil herabsetzen.

Die Wirksamkeit von Fluorouracil kann herabgesetzt werden durch die Gabe von Chlordiazepoxid, Disulfiram, Grisefulvin und Isoniazid.

Impfstoffe: Die normalen Abwehrkräfte werden durch Fluorouracil herabgesetzt, hierbei vermindert sich die Immunantwort. Lebendimpfstoffe können zu einer erhöhten Virusreplikation führen.

Das Auftreten vom hämolytisch-urämischem Syndrom wurde bei der Behandlung mit Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fluorouracil Tillomed darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten für eine wirksame Empfängnisverhütung sorgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen. Die Anwendung von Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Fluorouracil mit Calciumfolinat.

Stillzeit

Fluorouracil Tillomed darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Fluorouracil mit Calciumfolinat.

Fertilität

Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung sowie bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen.

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

Wegen des häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen sollte vom Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | ($\geq 1/10$) |
| Häufig | ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) |
| Gelegentlich | ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) |
| Selten | ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$) |
| Sehr selten | ($\leq 1/10000$) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

| | |
|--------------|---|
| Sehr häufig: | Knochenmarkdepression, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie |
| Häufig: | Agranulozytose, Panzytopenie, Anämie |

Das Ausmaß der Myelosuppression ist abhängig von der Applikationsart (i.v.-Bolusinjektion oder i.v.-Dauerinfusion) und der Dosierung. Eine Neutropenie tritt nach jedem Behandlungskurs mit i.v.-Bolusinjektionen bei adäquater Dosierung auf. Der Nadir wird im Allgemeinen zwischen dem 9. und 14. Behandlungstag erreicht, teilweise auch erst am 20. Tag. Nach dem 30. Tag befinden sich die Leukozyten meist wieder im Normbereich. Die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sollten befolgt werden.

Durch den supprimierenden Effekt auf das Knochenmark können unter Fluorouracil-Therapie eine erhöhte Infektionsrate und verzögerte Wundheilung auftreten.

Herzerkrankungen

| | |
|---------------|---|
| Sehr häufig: | Ischämie- oder Kardiomyopathietypische EKG-Veränderungen, Angina pectoris |
| Gelegentlich: | Myokardinfarkt (in Einzelfällen tödliche Verläufe), Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Myokarditis (in Einzelfällen tödliche Verläufe), Brustschmerzen, linksventrikuläre Dysfunktion, kardiogener Schock |

Die kardialen Ereignisse treten meist im ersten Anwendungszyklus und erneut bei Reexposition auf. Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit ist das Risiko, Angina pectoris oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, erhöht. Bei Angina pectoris, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz sind die üblichen Therapien einzuleiten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

| | |
|---------|---------------|
| Häufig: | Hyperurikämie |
|---------|---------------|

Fluorouracil Tillomed 50 mg/ml zur Herstellung einer Injektionslösung



Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig: Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit
- Häufig: Enzephalopathien mit den entsprechenden Symptomen (zerebelläre Ataxie, Muskelschwäche, Orientierungsstörungen, Verwirrtheit und Koma) treten insbesondere nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen auf
- Gelegentlich: Nystagmus, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen, Kopfschmerzen und Euphorie
- Sehr selten: Hirninfarkt wurde berichtet bei kombinierter Chemotherapie (z. B. Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin).

Leukenzephalopathie, reversibel nach sofortiger Absetzung, wurde berichtet. Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko. DWI (Diffusion-Weighted Imaging) kann bei der Diagnose der Leukenzephalopathie hilfreich sein.

Augenerkrankungen

Über folgende, z. T. irreversible Nebenwirkungen am Auge wurde im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von Fluorouracil berichtet:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

- Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Stomatitis, Ösophagitis (mit retrosternalem Brennen), Pharyngitis (mit Dysphagie), Proktitis (mit wässriger Diarrhö)
- Gelegentlich: schwere Schädigungen der Darmwand mit blutigem Durchfall, Dehydratation und Sepsis (z. T. akut einsetzend und lebensbedrohlich), Leberzellschädigungen
- Sehr selten: Einzelfälle von Lebernekrosen (z. T. mit tödlichem Ausgang)
- Nicht bekannt: Cholezystitis

Die unter der Behandlung mit Fluorouracil auftretenden Nebenwirkungen betreffen häufig den Verdauungstrakt und können z. T. lebensbedrohlich sein. Beim Auftreten schwerer gastrointestinaler Toxizität ist die Behandlung abzubrechen. Durch Fluorouracil verursachte Läsionen können alle Abschnitte des Verdauungstraktes betreffen und z. B. zu Dysphagie, retrosternalem Brennen, wässriger Diarrhö und Proktitis führen. Bei intravenöser Dauerinfusion erweist sich eher die Stomatitis als die Myelosuppression als dosislimitierend. Ab Dosierungen von 350 mg/m² Körperoberfläche ist nach 1 bis 3 Wochen häufig (in bis zu 50 % der Fälle) mit dem Auftreten von Stomatitiden zu rechnen.

Übelkeit und Erbrechen treten häufig und insbesondere in der Anfangsphase der Therapie auf. Sofern sie mit Antiemetika nicht beherrscht werden können, ist die Behandlung abzubrechen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Gelegentlich: Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Sehr häufig: Haarausfall bis zur vollständigen Alopezie, Dermatitis, „Hand-Fuß-Syndrom“ (hand-foot-syndrome) mit Dysästhesien sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen
- Häufig: Das „Hand-Fuß-Syndrom“ tritt nach i.v.-Dauerinfusion häufiger als nach i.v.-Bolusinjektion von Fluorouracil auf.
- Häufig: trockene Haut mit Fissuren
- Selten: Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust der Haut sowie diffuse Nagelveränderungen (einschließlich Pigmentveränderungen, Onycholyse, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts sowie Paronychie)
- Sehr selten: Exantheme (meist juckende makulopapulöse Hautausschläge an Stamm und Extremitäten)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen

- Gelegentlich: Nasenknorpelnekrose

Erkrankungen des Immunsystems

- Gelegentlich: allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock, Fieber Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen

- Gelegentlich: Störungen der Spermatogenese oder Ovulation

Kombinationstherapie mit Calciumfolinat

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab, bedingt durch die Verstärkung der durch Fluorouracil induzierten Toxizitäten.

Monatliches Therapieprotokoll

Gastrointestinale Störungen

- Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle

- Sehr häufig: (schwere) muköse Toxizität

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

Wöchentliches Therapieprotokoll

Gastrointestinale Störungen

- Sehr häufig: Durchfall höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

Endokrine Erkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

- Gelegentlich: Thrombophlebitis
- Selten: Thromboembolie
- Sehr selten: Epistaxis, Hypotension

Untersuchungen

- Sehr selten: Vereinzelt Berichte zeigen eine verlängerte Prothrombinzeit, wenn Fluorouracil zusammen mit Warfarin verabreicht wurde. Gemcitabin könnte die systemische Fluorouracil-Verfügbarkeit erhöhen.

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

Bei einer Überdosierung treten meist gastrointestinale toxische Wirkungen und Myelosuppression verstärkt auf.

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

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach Überdosierung erfolgen.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination von Fluorouracil und Calciumfolinat sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von Fluorouracil befolgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Fluorouracil ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Intrazellulär entstehen die aktiven Metaboliten Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) und Fluorodesoxyuridin-Monophosphat (FdUMP). Diskutiert werden zumindest drei Wirkmechanismen: FUTP wird in RNA eingebaut und beeinträchtigt so die Proteinsynthese. Substrathemmung der Thymidylatsynthetase (Substrat: FdUMP mit deutlich höherer Affinität zur Thymidylatsynthetase als das natürliche Substrat Desoxyuridinmonophosphat) führt zum sog. „Thymin-armen Zustand“ mit besonders ausgeprägten Wirkungen auf sich rasch teilende Zellen. Außerdem wird FdUMP nach Phosphorylierung zum Triphosphat (Fluorodesoxyuridintriphosphat) als „falsches Nukleotid“ in DNA eingebaut und führt zu Strangbrüchen.

Fluorouracil Tillomed 50 mg/ml zur Herstellung einer Injektionslösung



Zur biochemischen Modulation von Fluorouracil (5-FU) wird auch häufig Calciumfolinat genutzt, um dessen zytotoxische Aktivität zu erhöhen. 5-FU hemmt die Thymidilat-Synthase (TS), ein Schlüsselenzym, das an der Pyrimidin-Biosynthese beteiligt ist, und Calciumfolinat verstärkt die Hemmung von TS durch die Erhöhung des intrazellulären Folatpools, was den 5-FU/TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v.-Injektion von Einzeldosen von 400–600 mg/m² Körperoberfläche (10–15 mg/kg Körpergewicht) werden Spitzen-Plasmakonzentrationen von 0,2–1 mM erreicht. 80 % des intravenös verabreichten Fluorouracils werden rasch in der Leber und anderen Geweben mittels Dihydropyrimidin-dehydrogenase zu Dihydrofluorouracil metabolisiert, sodass es zu schnellem Abfall der Plasmakonzentrationen nach intravenöser Gabe kommt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6–20 Minuten und kann von Patient zu Patient erheblich variieren. 20 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Nach intravenöser Bolusinjektion oder Infusion diffundiert Fluorouracil gut in den Liquor und in Extrazellulärflüssigkeiten wie Aszites und Pleurergüsse.

Die aktiven Metaboliten haben, anders als ihre Muttersubstanz, eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit und sind für Dauer und Ausmaß der toxischen Wirkungen von Fluorouracil verantwortlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität Überdosierung

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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 Potenzial sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung 20 %, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Calciumfolinat

5-Fluorouracil darf nicht mit Calciumfolinat in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 5-Fluorouracil 50 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml, mit oder ohne Dextrose 5 % in Wasser, inkompatibel ist, wenn es in verschiedenen Mengen gemischt und in Behältern aus Polyvinylchlorid bei 4°C, 23°C oder 32°C gelagert wurde.

Fluorouracil Tillomed darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen haben eine Haltbarkeit von 2 Jahren. Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums soll Fluorouracil Tillomed nicht mehr angewendet werden.

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

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

Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige 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. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren. Nur klare Lösungen anwenden!

Bei Aufbewahrung bei niedrigen Temperaturen ist die Bildung von Präzipitaten möglich. Vor Anwendung muss daher geprüft werden, ob sich Präzipitate gebildet haben. Diese können durch Erwärmen auf 40 °C bis 60 °C und heftiges Schütteln wieder aufgelöst werden. Die Qualität des Produkts wird dadurch nicht beeinträchtigt. Vor der Anwendung auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Fluorouracil ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Wegen

der potenziell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Die Zubereitung muss mithilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen; weitere Schutzmaßnahmen sind Handschuhe, Schutzmasken, Sicherheitsbrillen und Schutzkleidung. Auch wird die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) empfohlen. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen. Die Entsorgung muss nach den Bestimmungen für die Entsorgung von Zytostatika in Kliniken erfolgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89556.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

05.2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungsspflichtig