

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
10,35 mg/ml (0,45 mmol/ml) Natrium

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 metastasiertes Mammakarzinom

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Fluorouracil wird in der Monochemotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet. Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für 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 Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 370–600 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 200 – 750 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 Pankreaskarzinom:*

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

#### *Metastasiertes Mammakarzinom:*

Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500 – 600 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. angewendet (z.B. CMF, FAC).

# Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung



## Absetzen der Therapie, Dosisreduktion:

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

- Leukozytopenie (< 2.000/ $\mu$ l)
- Thrombozytopenie (< 50.000/ $\mu$ l)
- 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 ( $\geq$  3.000/ $\mu$ l) bzw. der Thrombozyten ( $\geq$  70.000/ $\mu$ l) 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/ $\mu$ l | Thrombozyten/ $\mu$ l | Dosis |
|---------------------|-----------------------|-------|
| > 4.000             | > 100.000             | 100%  |
| 3.000 – 4.000       | 70.000 – 100.000      | 75%   |
| 2.000 – 3.000       | 50.000 – 70.000       | 50%   |
| < 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 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

Fluorouracil darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung
- bei Knochenmarkdepression
- bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten Infektionen
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- bei Patienten mit bekanntem, vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kürzliche oder gleichzeitige Behandlung mit Brivudin (siehe Abschnitt 4.4. und 4.5 zu Arzneimittelwechselwirkungen)

Im zeitlichen Zusammenhang mit einer 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 Fluorouracil

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

Beim Umgang mit 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 Fluorouracil muss Schutzkleidung getragen werden. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen.

#### *Kardiotoxizität*

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

#### *Enzephalopathie*

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalopathien (einschließlich hyperammonämische Enzephalopathie und Leukenzephalopathie), posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES]) berichtet, die mit der Behandlung mit Fluorouracil im Zusammenhang standen. Zu den Anzeichen und Symptomen einer Enzephalopathie zählen Veränderungen des mentalen Zustands, Verwirrtheit, Desorientierung, Koma oder Ataxie. Falls eines dieser Symptome auftritt, soll die Behandlung sofort unterbrochen werden und die Ammoniakwerte im Serum bestimmt werden. Bei erhöhten Ammoniak-Serumwerten ist eine ammoniaksenkende Behandlung einzuleiten. Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft zusammen mit Laktatazidose auf.

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

#### *Tumorlysesyndrom*

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

#### *Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel*

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

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

#### Vollständiger DPD-Mangel

Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0,01 - 0,5 % der Kaukasier). Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität und dürfen nicht mit *Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung* behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Partieller DPD-Mangel

Ein partieller DPD-Mangel betrifft schätzungsweise 3 - 9 % der kaukasischen Bevölkerung. Patienten mit partiellem DPD-Mangel haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Toxizität. Es sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, um diese Toxizität zu begrenzen. Ein DPD-Mangel ist als ein Parameter zu betrachten, der in Verbindung mit anderen Routinemaßnahmen für eine Dosisreduktion zu berücksichtigen ist. Eine Reduzierung der Anfangsdosis kann die Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen. Wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt, können die nachfolgenden Dosen unter engmaschiger Überwachung erhöht werden.

#### Untersuchungen auf DPD-Mangel

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit *Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung* eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinischen Leitlinien sind zu berücksichtigen.

#### Genotypische Charakterisierung des DPD-Mangels

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

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

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

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

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

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

#### Phänotypische Charakterisierung eines DPD-Mangels

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

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

#### Fluorouracil: Therapeutisches Arzneimittel Monitoring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)

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

#### Sonstige Hinweise

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

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

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit 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 Fluorouracil werden folgende Verlaufsuntersuchungen empfohlen:

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von 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 Fluorouracil bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 10,35 mg (0,45 mmol) Natrium pro ml, entsprechend 0,52% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Calciumfolinat verstärkt die Wirkung von 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/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Fluorouracil in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und 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 Fluorouracil erhöhen. Dies kann die toxischen Wirkungen von Fluorouracil verstärken.

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

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

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und Fluorouracil/Folinsäure können schwere Mukosiden 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

#### *Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen*

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Fluorouracil (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Fluorouracil und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Fluorouracil und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und kein Kind zu zeugen.

**Schwangerschaft**

Es gibt keine angemessenen und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen, jedoch wurde über fötale Defekte und Fehlgeburten berichtet. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Fluorouracil und bis zu 6 Monaten danach eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Patientin umfassend über die potentielle Gefahr für den Fötus informiert werden und es wird eine genetische Beratung empfohlen.

Fluorouracil sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

**Stillzeit**

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

**Fertilität**

Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung sowie bis zu 3 Monaten danach kein Kind zu zeugen.

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

|               |  |
|---------------|--|
| Sehr häufig   | ≥ 1/10   |
| Häufig        | ≥ 1/100 bis < 1/10   |
| Gelegentlich  | ≥ 1/1.000 bis < 1/100  |
| Selten        | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000   |
| Sehr selten   | < 1/10.000   |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

|  |   |
|--|---|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   |   |
| Sehr häufig:   | Infektionen   |
| Häufig:  | Immunsuppression mit erhöhter Infektionsrate                                      |
| Selten:  | Sepsis  |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  |   |
| Häufig:  | Myelosuppression, Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämie, febrile Neutropenie |
| Selten:  | Agranulozytose, Panzytopenie  |
| <p>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.</p> <p>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).</p> |   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>   |   |
| Selten:  | Generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock             |

# Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung



|   |   |
|---|---|
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>   |   |
| Nicht bekannt:  | 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  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  |   |
| Häufig:   | Hyperurikämie   |
| Nicht bekannt:  | Laktatazidose, Tumorlysesyndrom   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>   |   |
| Selten:   | Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen und Euphorie<br>Periphere Neuropathien (bei Kombination mit einer Radiotherapie)  |
| Sehr selten:  | Geschmacksstörungen<br>(Leuko-) Enzephalopathie mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfälle oder Koma   |
| Nicht bekannt:  | Hyperammonämische Enzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)   |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |   |
| Selten:   | Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Optikusneuritis, Diplopie, Visusminderung, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, narbenbedingtes Ektropium und Fibrosen des Tränenkanals |
| <b>Herzerkrankungen</b>   |   |
| 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  |
| Nicht bekannt:  | Perikarditis, Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)   |
| Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meist während oder wenige Stunden nach dem ersten Anwendungszyklus auf.<br>Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko, kardiotoxische Nebenwirkungen zu entwickeln.   |   |
| <b>Gefäßserkrankungen</b>   |   |
| Selten:   | Das Auftreten von Thrombophlebitiden wurde beschrieben.   |
| Nicht bekannt:  | Zerebrale, intestinale und periphere Ischämien, Raynaud-Syndrom und Thromboembolien   |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |   |
| Häufig:   | Bronchospasmen, Epistaxis   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  |   |
| Häufig:   | Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), wässrige Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen  |
| Selten:   | Dehydratation sowie Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich  |
| Nicht bekannt:  | Pneumonatos intestinalis  |
| Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufig auf und können lebensbedrohend sein.<br>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.<br><br>Solange Entzündungen, Geschwüre oder Durchfälle (Diarrhoen) bestehen, sollte auf die Anwendung von Fluorouracil verzichtet werden. |   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>  |   |
| Selten wurden Leberzellschädigungen und in Einzelfällen Lebernekrosen beobachtet, die teilweise letal verliefen.  |   |

# Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung



| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>  |  |
|--|--|
| 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:  | Alopezie (meist reversibel)  |
| Selten:  | Exantheme, trockene Haut mit Fissuren, Dermatitis, Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung der Haut und streifenförmige Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust im Bereich des Venenverlaufs<br>Nagelveränderungen (z. B. diffuse oberflächliche blaue Pigmentierung, Hyperpigmentierung, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts, Paronychie) und Onycholyse |
| Nicht bekannt:   | kutaner Lupus erythematodes  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>  |  |
| 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](http://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 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.

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

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 Fluorouracil aufnehmen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Halbwertszeit

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



#### *Verteilung*

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

#### *Metabolismus*

Ca. 85 % der applizierten Dosis werden metabolisiert. Aktive Metaboliten sind das intrazellulär gebildete 5-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.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### *Akute Toxizität*

vgl. unter 4.9 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 Potential*

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

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

#### *Reproduktionstoxizität*

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

Fluorouracil darf nicht mit anderen Substanzen in der gleichen i.v.-Injektion oder -Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann.

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

# Fluorouracil-GRY<sup>®</sup> 50 mg/ml Injektionslösung

**teva**

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

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

Einzeldosisbehältnis, Restmenge verwerfen!

## 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: 01. März.1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Mai 2001

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig