

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benda-5 FU
50 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fluorouracil
1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil (FU).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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 Mammakarzinom
- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches:
Bei nicht vorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren
Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fluorouracil sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen.

Da die Applikationsweise 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.

Dosierung

Monotherapie

In der Fluorouracil-Monotherapie werden in der Regel 370 - 400 mg/m² Körperoberfläche (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 Kombinationschemotherapieregimes.

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 angewendet.

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.

Zweiwöchentliches Therapieprotokoll

Alle zwei Wochen wird an 2 aufeinander folgenden 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 aufeinander folgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (20 mg/m²) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² als i.v. Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4 - 5 Wochen.

An 5 aufeinander folgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (200 mg/m²) 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 Neben-

wirkungen. 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 aufeinander folgenden 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) <u>und</u> Thrombozyten (≥100.000)
Leukozyten <2.500 oder Thrombozyten <75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥3.500) <u>und</u> 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) ± 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 ersten 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 1000 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.

Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

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

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches

- bei nicht vorbehandelten 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 Wiederaansteigen der Leukozyten ($> 3.500/\mu\text{l}$) bzw. der Thrombozyten (> 100.000) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden, sofern nicht alle Nebenwirkungen (s. o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Kinder

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

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.

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.

Hinweise:

Es wurde über eine erhöhte Toxizität der intravenösen Bolusinjektion gegenüber der Dauerinfusion vor allem bei Frauen berichtet.

Nur klare, farblose bis schwach gelbliche, partikelfreie Lösungen verwenden! Bei Temperaturen unterhalb $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ kann die Lösung auskristallisieren (hierzu siehe Abschnitt 6.4). Braun oder dunkelgelb gefärbte bzw. trübe Lösungen oder solche, die einen Niederschlag zeigen, sind von der Anwendung auszuschließen. Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

Benda-5 FU darf nicht angewendet werden,

- bei Überempfindlichkeit gegen Fluorouracil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- wenn eine Knochenmarksdepression (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, Plasmabilirubinwerten $> 85\text{ }\mu\text{mol/l}$

- bei bekanntem, vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)

Hinweis:

Aktive Impfungen sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Fluorouracil Therapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Kürzliche oder gleichzeitige Behandlung mit Brivudin (s. Abschnitte 4.4 und 4.5 zu Arzneimittelwechselwirkungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiotoxizität

Die Behandlung mit Fluoropyrimidinen wurde mit Kardiotoxizität, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogener Schock, plötzlicher 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 mit 5-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.

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 Gabe von Brivudin bei 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.

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 Leukozyten während der Behandlung oder Auftreten einer Leukozytopenie (Leukozytenzahl $< 3500/\mu\text{l}$), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$) (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 (Wiederanstieg der Leukozyten auf $\geq$ mindestens $3500/\mu\text{l}$, der Thrombozyten auf mindestens $100000/\mu\text{l}$) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden, sofern nicht andere bestehende Nebenwirkungen (s. o.) einer Wiederaufnahme entgegenstehen.
- Schädigungen der Darmwand erfordern eine dem Schweregrad entsprechende symptomatische Behandlung, z. B. Flüssigkeitsersatz. Leichte Diarrhö kann auf Antidiarrhoika ansprechen, bei mäßiger bis schwerer Diarrhoe reichen sie allerdings nicht aus.

Vor und während der Therapie werden folgende 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 einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten,
- Retentionswerte
- Leberwerte.

Enzephalopathie

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalopathien (einschließlich hyperammonämische Enzephalopathie und Leukenzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie [PRES], Wernicke-Enzephalopathie) berichtet, die mit der Behandlung mit 5-Fluorouracil im Zusammenhang standen. Zu den Anzeichen und Symptomen einer Enzephalopathie zählen Veränderungen des mentalen Zustands, Desorientierung, Koma oder Ataxie. Falls eins dieser Symptome auftritt, soll die Behandlung sofort unterbrochen werden und die Ammoniak- und Vitamin-B1-Werte im Serum bestimmt werden. Bei erhöhten Ammoniak-Serumwerten oder Vitamin-B1-Mangel ist eine entsprechende Therapie einzuleiten. Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft zusammen mit Laktatazidose auf.

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 Tumorlast, schnellem Fortschreiten der Erkrankung) sollten engmaschig überwacht werden. Vorbeugende Maßnahmen (z. B. Hydratation, Korrektur hoher Harnsäurespiegel) sollten in Betracht gezogen werden.

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.

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

Gemcitabin kann die systemische 5-FU Belastung erhöhen.

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel

Die DPD-Aktivität ist im Katabolismus von 5-Fluorouracil geschwindigkeitsbestimmend (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit DPD-Mangel haben daher ein erhöhtes Risiko für fluoropyrimidin-bedingte 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 Benda-5 FU 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 Benda-5 FU eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinischen Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann zum Anstieg der Uracil-Konzentrationen im Blut führen, so dass bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für die Fehldiagnose eines DPD-Mangels besteht.

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 Kaukasiern 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 ≥ 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 ≥ 150 ng/ml sollte als Indikator für einen vollständigen DPD-Mangel angesehen werden und als Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Uracilspiegel im Blut mit Vorsicht interpretiert werden (siehe oben „Untersuchungen auf DPD-Mangel“).

Therapeutisches Arzneimittel Monitoring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)

TDM von 5-Fluorouracil kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die Dauerinfusionen mit 5-Fluorouracil erhalten, verbessern indem es die Toxizität verringert und die Wirksamkeit erhöht. Die AUC sollte zwischen 20 und 30 mg x h/l liegen.

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (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 Fluoropyrimidinen und damit einhergehenden 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-Fluoropyrimidinen indiziert. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung in ein Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydration sollten eingeleitet werden.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit Fluorouracil einnehmen, sollten regelmäßig wegen eines erhöhten Phenytoin-Plasma-Spiegels untersucht werden.

Benda-5 FU enthält Natrium

Ein Milliliter Benda-5 FU enthält max. 0,24 mmol (5,5 mg) Natrium. Eine Einzeldosis von 20 bzw. 100 ml Benda-5 FU enthält 4,8 bzw. 24 mmol (110,4 bzw. 552 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brivudin: Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-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 Knochenmarksfunktion beeinträchtigen, können die Toxizität von Fluorouracil erhöhen. Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien verstärken.

Calciumfolinat verstärkt die Bindung von Fluorouracil an der Thymidilatsynthese. 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 Körperoberfläche 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 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 Medikamente 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/Folsäure 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 Nukleosidanaloga, wie z. B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer drastischen Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehenden Zunahme der Toxizität 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.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und 5-Fluorouracil wurde über eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen 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 Folsäure erhöhen.

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

Benda-5 FU 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

Neofluor 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 ($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie

Häufig: Agranulozytose, Panzytopenie, Anämie, febrile Neutropenie

Das Ausmaß der Myelosuppression ist abhängig von der Applikationsart und der Dosierung. Nach i.v.-Bolusinjektion ist die Myelosuppression stärker ausgeprägt als nach i.v.-Dauerinfusion. 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.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktion bis zum anaphylaktischen Schock, Fieber.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperurikämie

Nicht bekannt: Laktatazidose

Tumorlysesyndrom

Hypertriglyzeridämie
Vitamin-B1-Mangel

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, Kopfscherzen, Schwindel, Parkinson- Symptome, Pyramidenbahnzeichen und Euphorie.
Sehr selten: Hirninfarkt wurde berichtet bei kombinierter Chemotherapie (z. B. Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin).
Nicht bekannt: hyperammonämische Enzephalopathie
posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
Wernicke-Enzephalopathie

(Leuko)Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfällen oder Koma.

Augenerkrankungen

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

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

Herzerkrankungen

- Sehr häufig: Ischämie- oder Kardiomyopathie-typische EKG-Veränderungen, Angina pectoris.
Gelegentlich: Myokardinfarkt (in Einzelfällen tödliche Verläufe), Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Myokarditis (in Einzelfällen tödliche Verläufe), Brustschmerzen, linksventrikuläre Dysfunktion, kardiogener Schock.
Sehr selten: Herzstillstand
Nicht bekannt: Perikarditis
Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)

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.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Bronchospasmen

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- 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).
Nicht bekannt: Pneumonatos intestinalis
Enterokolitis
Kolitis (einschließlich nekrotisierender Kolitis)

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 abubrechen. 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 abubrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberzellschädigungen
Sehr selten: Einzelfälle von Lebernekrosen (teilweise mit tödlichem Ausgang).
Nicht bekannt: Cholezystitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Haarausfall bis zur vollständigen Alopezie, Dermatitis, „Hand-Fuß-Syndrom“ mit Dysästhesien sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen.
Das „Hand-Fuß-Syndrom“ tritt nach i.v.-Dauerinfusion häufiger als nach i.v.-Bolusinjektionen 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: Exanthem (meist juckende makulopapulöse Hautausschläge an Stamm und Extremitäten).
Nicht bekannt: kutaner Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Nasenknöchennekrose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Störungen der Spermatogenese oder Ovulation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Lokale Reaktion aufgrund von Extravasation (Schmerzen, Schwellung, Erythem)

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

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.

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 Anti-Metaboliten (Pyrimidinanaloga), ATC-Code: L01BC02

Benda-5 FU ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches, fluoriertes Pyrimidin-derivat. Intrazellulär entstehen die aktiven Metaboliten Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) und Fluordesoxyuridin-Monophosphat (FdUMP).

Wirkmechanismus

Diskutiert werden zumindest drei Wirkmechanismen: FUTP wird in RNA eingebaut und beeinträchtigt so die Proteinsynthese. Substrathemmung der Thymidilatsynthetase (Substrat: FdUMP mit deutlich höherer Affinität zur Thymidilatsynthetase als das natürliche Substrat Desoxyuridin-Monophosphat) führt zum sog. „Thyminarmen Zustand“ mit besonders ausgeprägten Wirkungen auf sich rasch teilende Zellen. Außerdem wird FdUMP nach Phosphorylierung zum Triphosphat als „falsches Nukleotid“ in DNA eingebaut und führt zu Strangbrüchen.

Zur biochemischen Modulation von Fluoropyridin (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

Halbwertszeit

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 Fluorouracil werden rasch in der Leber und anderen Geweben mittels Dihydropyrimidindehydrogenase zu Dihydrofluorouracil metabolisiert, so dass es zu schnellem Abfall der Plasmakonzentrationen nach intravenöser Gabe kommt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6 - 20 Minuten und kann von Patient zu Patient erheblich variieren.

Metabolismus

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

Elimination

20 % werden innerhalb von 6 Stunden unverändert renal ausgeschieden, davon 90 % in der ersten Stunde.

Verteilung

Nach intravenöser Bolusinjektion oder Infusion diffundiert Fluorouracil gut in den Liquor und die Extrazellulärflüssigkeiten wie Aszites und Pleuraergüsse.

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-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 β -Ureido-Propionase FUPA zu α -Fluoro- β -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 5-Fluorouracil führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

Aus Tierversuchen mit Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung vor. Fluorouracil gehört jedoch in die 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

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.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Zur Einmalentnahme. Nach Anbruch Rest verwerfen.

Während der Anwendung:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 h bei 25 °C mit Glukose 5 %, Natriumchlorid-Injektionslösung 0,9 % bzw. Wasser für Injektionszwecke bei einer Fluorouracil-Konzentration von 0,98 mg/ml nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -Bedingungen vor der Anwendung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen +15 °C und +25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bei Lagerung unter +15 °C kann die Lösung auskristallisieren. Diese Ausfällungen können durch Erwärmen bis zu 60 °C und kräftigen Schütteln wieder in Lösung gebracht werden.

Vor Anwendung der Lösung auf Raumtemperatur abkühlen lassen.

Lösungen, die eine braune oder dunkelgelbe Färbung bzw. eine Trübung oder einen Niederschlag aufweisen, sind von der Anwendung auszuschließen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beschaffenheit: Durchstechflaschen.

Inhalt:

Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung

Packungen mit:

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung zu 500 mg Fluorouracil.

6 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektionslösung zu 500 mg Fluorouracil.

10 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektionslösung zu 500 mg Fluorouracil.

1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung zu 1000 mg Fluorouracil.

6 Durchstechflaschen mit je 20 ml Injektionslösung zu 1000 mg Fluorouracil.

10 Durchstechflaschen mit je 20 ml Injektionslösung zu 1000 mg Fluorouracil.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung zu 2 500 mg Fluorouracil.

6 Durchstechflaschen mit je 50 ml Injektionslösung zu 2 500 mg Fluorouracil.

10 Durchstechflaschen mit je 50 ml Injektionslösung zu 2 500 mg Fluorouracil.

1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung zu 5000 mg Fluorouracil.
6 Durchstechflaschen mit je 100 ml Injektionslösung zu 5000 mg Fluorouracil.
10 Durchstechflaschen mit je 100 ml Injektionslösung zu 5000 mg Fluorouracil.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Benda-5 FU darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5 %iger Glucoselösung verdünnt werden.

Im Gegensatz zu der obigen Aussage erwies sich eine Mischung von Bendafofin 10 mg/ml (10 mg Calciumfolinat/ml) mit Benda-5 FU (50 mg 5-Fluorouracil/ml) und physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 5:5:2 (v:v:v) in Plastik-Infusoren und Glas bei Raumtemperatur über 48 h als stabil. Dieser Nachweis wurde *in vitro* erbracht. Zu anderen Mischungen liegen derzeit keine Werte vor.

Beim Umgang mit Benda-5 FU ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Wegen der potentiell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Die Zubereitung muss mit Hilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen. Weitere Schutzmaßnahmen sind Handschuhe, Schutzmasken, Sicherheitsbrillen und Schutzkleidung. Auch wird die Verwendung eines Arbeitsplatzes mit vertikaler Luftströmung empfohlen.

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Benda-5 FU auszuschließen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BENDALIS GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: 089/45080878-70
Fax: 089/45080878-80
E-Mail: info@bendalis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

55983.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

verschreibungspflichtig