

Fluorouracil Sandoz®

Sandoz Pharmaceuticals AG**AMZV****Zusammensetzung**

Wirkstoff: Fluorouracilum. *Hilfsstoff:* Aqua ad iniectabilia.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Lösung zur Injektion/Infusion i.v. 50 mg/ml:

Durchstechflaschen zu 250 mg/5 ml, 500 mg/10 ml, 1000 mg/20 ml, 2500 mg/50 ml, 5000 mg/100 ml.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung maligner Tumoren des Rektums, des Kolons, der Mamma, des Magens, des Pankreas, der Leber, des Uterus, der Zervix, des Ovars und der Blase.

Dosierung/Anwendung

Fluorouracil Sandoz 5000 mg (Durchstechflasche zu 100 ml) ist ausschliesslich für die zentrale Zytostatikaherstellung im Spital bestimmt und darf nicht als solches einem Patienten verabreicht werden.

Übliche Dosierung

Fluorouracil Sandoz wird als Mono- oder Kombinationstherapie in Dosen von 300–600 mg/m² Körperoberfläche pro Tag i.v. unverdünnt als langsame Bolusinjektion oder verdünnt als Dauerinfusion über 24 Stunden verabreicht. Die Tageshöchstdosis sollte 1 g nicht überschreiten.

Die Details sind der Literatur zu entnehmen. In Kombination mit Folinsäure-Präparaten werden niedrigere Dosen verwendet.

Herstellung der Infusionslösung und Haltbarkeit: siehe unter «Sonstige Hinweise».

Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei beeinträchtigter Knochenmarksfunktion (Leukozyten unter 4000/mm³, Thrombozyten unter 100'000/mm³), bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, bei schlechtem Ernährungszustand, bis 30 Tage nach einem grösseren chirurgischen Eingriff sowie nach grösserem Gewichtsverlust muss die Dosierung im nächsten Zyklus um ein Drittel bis um die Hälfte reduziert oder das therapiefreie Intervall verlängert werden.

Bei adipösen Patienten oder falls Ödeme, Aszites oder anderweitige Flüssigkeitsretentionen zu Gewichtszunahme geführt haben, ist bei der Dosierung vom Sollgewicht oder von der Solloberfläche auszugehen.

Pädiatrie: Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

Die Verabreichung von Fluorouracil Sandoz muss sofort abgebrochen werden, sobald eines der folgenden Symptome auftritt:

Gastrointestinale Nebenwirkungen: Stomatitis, Mukositis, schwere Diarrhö, Erbrechen, gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen;

Hämatologische Nebenwirkungen: Leukozytenzahl unter 3000/mm³, Thrombozytenzahl unter 80'000/mm³;

Nebenwirkungen auf das zentrale oder periphere Nervensystem: Ataxie, Tremor, Verwirrtheit, Desorientiertheit;

Kardiale Nebenwirkungen: Dysrhythmien, Ischämie und Herzversagen, Herzinfarkt.

Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden, bevor die Nebenwirkungen abgeklungen sind. Im Allgemeinen hängt die Entscheidung über die Wiederaufnahme der Therapie vom Grad der Erholung von den Nebenwirkungen und vom Zustand des einzelnen Patienten ab.

In Fällen von schweren gastrointestinalen, kardialen oder neurologischen Nebenwirkungen ist von einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Fluorouracil Sandoz im Allgemeinen abzuraten.

Therapiedauer

Die Dauer der Behandlung muss entsprechend der Art und dem Verlauf der Krankheit durch einen Spezialisten bestimmt werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff.

Fluorouracil darf nicht bei schweren Infektionen angewendet werden. Im zeitlichen Zusammenhang mit einer Fluorouracil-Therapie sollten aktive Impfungen nicht durchgeführt werden. Der Kontakt mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Brivudin, Sorivudin und Analoga. Schwangerschaft und Stillzeit.

Bei Patienten mit bekanntem vollständigem Fehlen von Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Aktivität (siehe unter

«Varnhinweise und vorsichtsmassnahmen»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Unter Behandlung mit Fluorouracil Sandoz sollten regelmässige Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Beim Auftreten von hämatologischen, kardialen, gastrointestinalen (z.B. Stomatitis/Mucositis, Durchfall und Blutungen) oder neurologischen Nebenwirkungen siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen».

Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD-Mangel) und einer Zunahme der toxischen Wirkung von Fluorouracil (siehe auch «Interaktionen»).

Zusätzlich besteht ein Zusammenhang zwischen der Toxizität von Fluorouracil und dem Polymorphismus der Thymidylatsynthase (TYMS). Die Expression der TYMS ist durch den Promoter des TYMS-Gens bedingt. Es gibt Varianten mit einer Verdoppelung (2R), Verdreifachung (3R) oder einem Vielfachen einer 28-Basenpaar-Untereinheit in der Promoterregion. Die Toxizität von Fluorouracil ist umgekehrt proportional zur Zahl der Repeats (R). Bei Patienten vom homozygoten Genotyp 2R/2R ist die Wahrscheinlichkeit einer Grad 3–4 Toxizität 20fach und bei Patienten vom heterozygoten Genotyp 2R/3R 6fach höher als bei Patienten vom homozygoten Genotyp 3R/3R.

Kardiotoxizität

Die Fluoropyrimidin-Therapie wurde mit Kardiotoxizität in Verbindung gebracht, darunter auch mit Myokardinfarkt, Angina, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogenem Schock, plötzlichem Tod und elektrokardiografischen Veränderungen (einschliesslich sehr seltener Fälle der Verlängerung des QT-Intervalls). Diese unerwünschten Ereignisse treten bei Patienten, die eine kontinuierliche 5-Fluoruracil-Infusion erhalten, häufiger auf als bei Bolusinjektion. Eine koronare Herzerkrankung in der Vorgeschichte kann einen Risikofaktor für unerwünschte Herzereignisse darstellen. Bei der Behandlung von Patienten mit Brustkorbschmerz während der Behandlungszyklen oder von Patienten mit einer Herzkrankheit in der Vorgeschichte ist besondere Vorsicht geboten. Die Herzfunktion muss während der Behandlung mit Fluoruracil regelmässig überwacht werden. Im Fall von schwerer Kardiotoxizität muss die Behandlung abgesetzt werden.

Enzephalopathie

Post-marketing wurde von Enzephalopathie-Fällen (darunter auch hyperammonämische Enzephalopathie, Leukoencephalopathie) in Verbindung mit einer 5-Fluoruracil-Behandlung berichtet. Anzeichen oder Symptome einer Enzephalopathie sind Veränderung des Gemütszustands, Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Koma oder Ataxie. Treten bei einem Patienten derartige Symptome auf, ist die Behandlung abzubrechen und unmittelbar eine Bestimmung des Ammoniakspiegels im Serum vorzunehmen. Bei erhöhtem Ammoniakspiegel im Serum ist eine Therapie zur Senkung des Ammoniaks einzuleiten.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Fluoruracil Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion verabreicht wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperammonämie und hyperammonämischer Enzephalopathie bestehen.

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel

Seltene Fälle einer unerwarteten schweren Toxizität im Zusammenhang mit 5-Fluoruracil (z.B. Stomatitis, Diarrhoe, Schleimhautentzündung, Neutropenie und Neurotoxizität) wurden einem Mangel an DPD-Aktivität zugeschrieben.

Patienten mit geringer oder fehlender DPD-Aktivität, einem am Abbau von Fluoruracil beteiligten Enzym, tragen ein erhöhtes Risiko für schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende, durch Fluoruracil verursachte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Auch wenn DPD-Mangel nicht präzise definiert werden kann, ist bekannt, dass Patienten mit bestimmten homozygoten oder bestimmten gemischt-heterozygoten Mutationen am DPYD-Genlocus (z.B. die Varianten DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3), die ein vollständiges oder fast vollständiges Fehlen der Aktivität des DPD-Enzyms verursachen können (wie Labortests gezeigt haben), das höchste Risiko einer lebensbedrohlichen oder tödlichen Toxizität tragen und nicht mit 5-Fluoruracil behandelt werden dürfen (siehe unter «Kontraindikationen»). Bei Patienten mit vollständig fehlender DPD-Aktivität hat sich keine Dosis als sicher erwiesen.

Patienten mit bestimmten heterozygoten DPYD-Varianten (darunter die Varianten DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) weisen ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität auf, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden.

Die Häufigkeit des heterozygoten Genotyps DPYD*2A im DPYD-Gen von kaukasischen Patienten liegt bei ungefähr 1%, bei 1,1% für die Variante c.2846A>T, bei 2,6%–6,3% für die Variante c.1236G>A/HapB3 und bei 0,07% bis 0,1% für c.1679T>G. Die Genotypisierung auf diese Allele wird empfohlen, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität zu identifizieren. Es liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit dieser DPYD-Varianten in anderen nicht kaukasischen Bevölkerungsgruppen vor. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere seltene Varianten möglicherweise ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität verbunden sind.

Patienten mit partiellem DPD-Mangel (zum Beispiel Patienten mit heterozygoten Mutationen im DPYD-Gen), bei denen der Nutzen von 5-Fluoruracil gegenüber den Risiken überwiegt (unter Berücksichtigung der Eignung einer alternativen chemotherapeutischen Behandlung ohne Fluoropyrimidin), müssen mit höchster Vorsicht behandelt werden. Häufige Kontrollen mit Anpassung der Dosis je nach Toxizität sind erforderlich. Eine Senkung der Anfangsdosis kann bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden, um schwere Toxizität zu verhindern. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um für Patienten mit partieller DPD-Aktivität nach Messung mit spezifischen Tests eine konkrete Dosis zu empfehlen. Berichten

Bei Patienten mit pathologischer DPYD-Aktivität nach Messung mit spezifischen Tests eine reduzierte Dosis zu empfangen. Sonstigen zufolge führen die Varianten DPYD*2A und c.1679T>G zu einer ausgeprägteren Verringerung der enzymatischen Aktivität als andere Varianten, was mit einem höherem Risiko für Nebenwirkungen verbunden ist. Die Folgen einer reduzierten Dosis auf die Wirksamkeit sind gegenwärtig ungewiss. Deshalb kann die Dosis bei Abwesenheit einer schweren Toxizität erhöht werden, während der Patient sorgfältig überwacht wird.

Bei Patienten, die auf die oben genannten Allele negativ getestet wurden, kann immer noch das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bestehen.

Bei Patienten mit unerkanntem DPD-Mangel, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, sowie bei Patienten, die negativ auf spezifische DPYD-Variationen getestet wurden, können lebensbedrohliche Toxizitäten auftreten, die sich in Form einer akuten Überdosierung manifestieren (siehe unter «Überdosierung»). Im Fall einer akuten Toxizität Grad 2–4 muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung ist auf der Grundlage der klinischen Beurteilung von Beginn, Dauer und Schwere der beobachteten Toxizitäten in Betracht zu ziehen.

Interaktionen

Interaktionen, die zu einer Potenzierung der Toxizität führen, wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluorouracil und Interferon alfa-2a, Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Cisplatin und Doxorubicin beobachtet.

Nach langfristiger Anwendung von Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin wurde über das Auftreten eines hämolytisch-urämischen Syndroms berichtet.

In Kombination mit Folsäure-Präparaten kommt es zu einer Verstärkung der Wirkung von Fluorouracil und höherer Toxizität.

Fluorouracil Sandoz darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und deren Analoga, irreversiblen Hemmern der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), angewendet werden, da die Enzymhemmung zu einer Akkumulation und verstärkter Toxizität von Fluorouracil führt.

Ferner muss zwischen einer Behandlung mit Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit Fluorouracil Sandoz ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und systemischem Fluorouracil wurde über eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führte.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Fluorouracil Sandoz sollte regelmässig der Phenytoin-Plasmaspiegel überprüft werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung bei Schwangeren. In tierexperimentellen Studien fand sich eine Reproduktionstoxizität (siehe unter «Präklinische Daten»).

Es ist nicht bekannt, ob Fluorouracil beim Menschen durch die Plazenta gelangt. Demnach ist Fluorouracil *während der gesamten Schwangerschaft streng kontraindiziert*.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Therapiebeginn eine Gravidität unbedingt auszuschliessen und während der Therapie und 6 Monate danach sind kontrazeptive Massnahmen anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluorouracil in die Muttermilch übertritt. Frauen, die das Präparat erhalten, sollen nicht stillen.

Fertilität

Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männer, die mit Fluorouracil behandelt werden, sollten daher während der Behandlung sowie bis zu 6 Monaten danach kein Kind zeugen.

Die Konservierung von Spermien sollte vor der Behandlung mit Fluorouracil in Betracht gezogen werden, da die Möglichkeit schwerwiegender Störungen der Spermatogenese besteht.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Fluorouracil kann Übelkeit und Erbrechen verursachen und somit indirekt zu einer Einschränkung der Fahrtüchtigkeit oder beim Bedienen von Maschinen führen. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung mit Fluorouracil auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen verzichtet werden.

Unerwünschte Wirkungen

Die Toxizität von Fluorouracil hängt von der Dosis, der Art der Applikation (Bolusinjektion oder Dauerinfusion) und dem Allgemeinzustand ab.

Häufige Nebenwirkungen sind unerwünschte Wirkungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Diarrhö, Stomatitis, Anorexie), Knochenmarksdepression und unerwünschte Wirkungen der Haut (Alopezie, palmar-plantares Erythem). Diese können dosislimitierend sein.

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen sind wie folgt definiert: «Sehr häufig» ($\geq 1/10$), «häufig» ($< 1/10$, $\geq 1/100$),

«gelegentlich» (<1/100, ≥1/1000), «selten» (<1/1000, ≥1/10'000), «sehr selten» (<1/10'000), «unbekannt» (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektionen. *Gelegentlich:* Schwere Infektionen (aufgrund der Immunsuppression).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Myelosuppression, Leukopenie, (febrile) Neutropenie, Anämie (Grad 3–4).

Selten: Agranulozytose, hämolytische Anämie, Panzytopenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock.

Endokrine Erkrankungen

Unbekannt: Anstieg des Gesamtthyroxins (T₄) und des gesamten Trijodthyronins (T₃) im Serum ohne Erhöhung von freiem T₄ und TSH und ohne klinische Anzeichen einer Hyperthyreose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperurikämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Desorientiertheit, Euphorie, Verwirrtheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Periphere Neuropathie (in Kombination mit Strahlentherapie), Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, parkinsonartige Symptome.

Sehr selten: Dysgeusie, Leukoencephalopathie mit Symptomen wie Myasthenie, Aphasie, Krampfanfällen oder Koma, teilweise irreversible zerebelläre extrapyramidale oder kortikale Funktionsstörungen.

Unbekannt: Hyperammonämische Enzephalopathie.

Augenerkrankungen

Selten: Tränenfluss als erstes Zeichen einer Tränenkanalstenose, Sehstörungen, Motilitätsstörungen des Auges, Optikusneuritis, Diplopie, Visusminderung, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, Ektropium durch Narben, Lacrimafibrose.

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Ischämie typische EKG-Veränderungen. *Häufig:* Angina pectoris-artiger Brustschmerz.

Gelegentlich: Arrhythmie, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Myokarditis, Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie, kardiogener Schock.

Sehr selten: Herzstillstand, plötzlicher Herztod. *Unbekannt:* Perikarditis

Gefässerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie. *Selten:* Thrombophlebitis.

Unbekannt: Zerebrale, intestinale und periphere Ischämie, Raynaud-Syndrom, Thromboembolie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Hämorrhagische Diarrhö, wässrige Diarrhö, Erbrechen, Mukositis, Stomatitis, Pharyngitis, Ösophagitis, Proktitis, Übelkeit, Anorexie (Grad 3–4).

Selten: Dehydratation, Sepsis sowie Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Trakt, Verschorfung, Abdominalschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatozelluläre Schäden, steinlose Choletystopathie. *Sehr selten:* teilweise letale Lebernekrosen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Verzögerte Wundheilung, Palmar-plantares Erythem verbunden mit Dysästhesie sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut in Handflächen und Fusssohlen.

Häufig: Alopezie. *Selten:* Dermatitis, Hyperpigmentation, Photosensibilität, Hautausschlag, Urtikaria.

Sehr selten: Veränderung der Nägel, Nagelverlust, bräunliche Verfärbung der Haut entlang von Venensträngen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Erschöpfung, allgemeine Asthenie, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Fieber

Bei anaphylaktischem Schock sind die üblichen Gegenmassnahmen zu ergreifen.

Diarrhö spricht in der Regel auf Antidiarrhoika an. Übelkeit und Erbrechen können mit Antiemetika positiv beeinflusst werden.

Wird die Therapie mit Fluorouracil unterbrochen, erfolgt innert 5 bis 7 Tagen allmähliche Rückbildung des palmar-plantaren Erythems. Das palmar-plantare Syndrom lässt sich indessen auch mit der gleichzeitigen oralen Verabreichung von Pyridoxin in Dosen von 100 bis 150 mg pro Tag behandeln.

Überdosierung

Die hauptsächlich auftretenden Symptome bei Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, schwere Mukositis, Ulzerationen und Blutungen (insbesondere im Magen-Darm-Trakt), Myelosuppression (Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose). Geeignete Gegenmassnahmen sind Therapieabbruch oder Dosisreduktion und je nach Symptomen Blut-, Leukozyten- oder Thrombozytentransfusionen sowie antiinfektiöse Therapie.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: L01BC02

Fluorouracil (5-FU), ein fluoriertes Pyrimidin, hemmt die Zellteilung durch Blockierung der DNA-Synthese (über eine Hemmung der Thymidylat-Synthetase) und durch Bildung von fehlerhaft strukturierter RNA (Einbau von Fluorouracil). Beim Tier wurde eine deutliche Hemmwirkung auf das Wachstum einer Reihe von transplantablen Tumoren nachgewiesen. Klinisch lassen sich bei einzelnen Tumorarten temporäre und meist partielle Remissionen erzielen, welche mit subjektiver Erleichterung und Schmerzlinderung einhergehen können.

5-Fluoruracil wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) in das deutlich weniger toxische Dihydro-5-Fluoruracil (FUH2) katabolisiert. Die Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring, um 5-Fluor-ureidopropionsäure (FUPA) zu erhalten. Zuletzt spaltet β -Ureidopropionase FUPA in ein α -Fluor- β -anilin (FBAL), das über den Urin ausgeschieden wird. Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Aktivität ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Ein DPD-Mangel kann zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluoruracil führen (siehe unter «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Pharmakokinetik

Distribution

Das Verteilungsvolumen bewegt sich zwischen 0,2 und 0,5 l/kg. 10% von Fluorouracil werden an Plasmaproteine gebunden.

Nach i.v. Injektion verteilt sich Fluorouracil in Tumoren, Darmschleimhaut, Knochenmark und Leber sowie in andere Gewebe des ganzen Körpers. Trotz seiner beschränkten Fettlöslichkeit durchdringt es leicht die Blut-Hirn-Schranke und verteilt sich in den Liquor und das Gehirngewebe.

Die Konzentrationen im tumorös veränderten Gewebe sowie im Liquor sind unter Umständen höher als im Plasma.

Metabolismus

Fluorouracil wird hauptsächlich in der Leber zu inaktiven Produkten metabolisiert, unter anderem zu Kohlendioxid, Harnstoff und α -Fluoro- β -Alanin (FBAL).

Am Metabolismus beteiligt ist die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), für welche ein genetischer Polymorphismus bekannt ist.

Die Metabolisierung von Fluorouracil ist bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Insuffizienz verlangsamt.

Elimination

60–90% des radioaktiv markierten Fluorouracil werden als CO₂ ausgeatmet. Weniger als 15% einer Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Fluorouracil beträgt 5–20 Minuten und ist dosisabhängig.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Pharmakokinetische Studien bei Nieren- und Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt.

Präklinische Daten

Fluorouracil ist im Tier, wie die meisten Zytostatika hämatotoxisch, schleimhautschädigend, teratogen, immunotoxisch und embryotoxisch.

Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* beschreiben ein mutagenes Potential von Fluorouracil.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit den unter «Hinweise für die Handhabung» aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Die Nachweismethoden für Bilirubin (ikterische Indizes) und für 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin können erhöhte oder falsch-positive Werte ergeben.

Haltbarkeit/Besondere Lagerungshinweise

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

In der Originalverpackung, bei Raumtemperatur (15–25 °C), vor Licht geschützt und ausser Reichweite von Kindern lagern.

in der Originalverpackung, bei Raumtemperatur (15–25 °C), vor Licht geschützt und ausser Reichweite von Kindern lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Zubereitung enthält kein Konservierungsmittel. Nach Anbruch wurde die chemische und physikalische Stabilität für 28 Tage bei Raumtemperatur (15–25 °C) mit und ohne Lichtschutz gezeigt. Aus mikrobiologischen Gründen ist die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Anbruch zu verwenden. Die mit NaCl 0,9% oder Glukose 5% verdünnten Infusionslösungen in einer Konzentration von 0,35 mg/ml und 15,0 mg/ml sind 28 Tage bei Raumtemperatur (15–25 °C) physikalisch und chemisch stabil; aus mikrobiologischer Sicht und in Anbetracht der langen Verabreichungsdauer sind sie jedoch sofort zu verwenden.

Hinweise für die Handhabung

Bei Lagerungstemperaturen unter 15 °C kann es zu kristallinen Ausfällungen des Wirkstoffes kommen.

Vor der Verwendung der Lösung muss sichergestellt werden, dass sowohl die unverdünnte als auch die verdünnte Lösung keine Partikel enthält. Durchstechflaschen mit unverdünnten Lösungen, die sichtbare Partikel enthalten, können vorsichtig bis auf maximal 60 °C erwärmt werden. Lösen sich die Partikel innert kurzer Zeit auf, kann die Lösung nach Abkühlung auf Körpertemperatur verwendet werden. Verdünnte Lösungen, die Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet und müssen vorschriftgemäss entsorgt werden.

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.

Herstellung der Infusionslösung

Die benötigte Menge von Fluorouracil Sandoz wird mit 250 ml NaCl 0,9% oder Glukose 5% gemischt.

Handhabung von Zytostatika

Bei der Handhabung von Fluorouracil Sandoz, der Zubereitung der Infusionslösung und der Entsorgung sind die Richtlinien für Zytostatika zu befolgen.

Fluorouracil Sandoz bewirkt Reizungen: Der Kontakt mit Haut und Schleimhäuten sollte vermieden werden.

Zulassungsnummer

60186 (Swissmedic).

ZulassungsinhaberIn

Sandoz Pharmaceuticals AG, Risch; Domizil: Rotkreuz.

Stand der Information

Februar 2019.

21263 / 05.03.2019

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückstattungskat.
FLUOROURACIL Sandoz 250 mg/5ml L01BC02 Fluorouracil	Sandoz Pharmaceuticals AG Durchstechflasche 5 ml	7.45	A SL G 10%
FLUOROURACIL Sandoz 500 mg/10ml L01BC02 Fluorouracil	Sandoz Pharmaceuticals AG Durchstechflasche 10 ml	9.00	A SL G 10%
FLUOROURACIL Sandoz 1000 mg/20ml L01BC02 Fluorouracil	Sandoz Pharmaceuticals AG Durchstechflasche 20 ml	15.80	A SL G 10%
FLUOROURACIL Sandoz 2500 mg/50ml L01BC02 Fluorouracil	Sandoz Pharmaceuticals AG Durchstechflasche 50 ml	29.45	A SL G 10%
FLUOROURACIL Sandoz 5000 mg/100ml L01BC02 Fluorouracil	Sandoz Pharmaceuticals AG Durchstechflasche 100 ml	46.95	A SL G 10%