

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

FLUOROURACIL-GRY® 50 MG/ML  
INJEKTIONSLösUNG

Wirkstoff: 5-Fluorouracil

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 250 mg 5-Fluorouracil
- 1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 500 mg 5-Fluorouracil
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 1000 mg 5-Fluorouracil
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 5000 mg 5-Fluorouracil

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Injektionslösung

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- fortgeschrittenes kolorektrales Karzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

5-Fluorouracil wird in der Monotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet. Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für 5-Fluorouracil stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

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

**fortgeschrittenes kolorektrales Karzinom:**

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

**fortgeschrittenes Pankreaskarzinom:**

Als Monotherapie 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).

**Absetzen der Therapie, Dosisreduktion:**

Bei Auftreten folgender toxischer Symptome ist die Behandlung mit 5-Fluorouracil sofort abzubrechen:

- Leukozytopenie (< 2.000/μl)
- Thrombozytopenie (< 50.000/μl)
- Stomatitis, Ösophagitis
- Erbrechen, das durch die Gabe eines Antiemetikums nicht zu beherrschen ist
- Diarrhoe
- Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- sonstige Hämorrhagien
- neurotoxische Störungen
- kardiotoxische Störungen

Nach Wiederanstiegen der Leukozyten (≥ 3.000/μl) bzw. der Thrombozyten (≥ 70.000/μl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle), sofern nicht andere Nebenwirkungen (s. o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Leukozyten/μl	Thrombozyten/μl	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 und Dauer 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 5-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**

5-Fluorouracil darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen 5-Fluorouracil oder einen der sonstigen Bestandteile von FLUOROURACIL-GRY® 50 MG/ML
- bei Knochenmarkdepression
- bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten Infektionen
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

5-Fluorouracil (5-FU) darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und Analoga eingenommen bzw. angewendet werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des 5-FU-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (s. auch Abschnitt 4.4 und 4.5).

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

Im zeitlichen Zusammenhang mit einer 5-Fluorouracil-Therapie sollten aktive Impfungen nicht durchgeführt werden. Der Kontakt mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

**Anwendung im Kindesalter:**

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von 5-Fluorouracil bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von 5-Fluorouracil**

Wegen der potentiell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Beim Umgang mit 5-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 5-Fluorouracil muß Schutzkleidung getragen werden. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit 5-Fluorouracil auszuschließen.

**Sonstige Hinweise**

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 starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von 5-FU und Brivudin, Sorivudin und 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 Dehydratation sollten eingeleitet werden.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit 5-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 5-Fluorouracil werden folgende Verlaufsuntersuchungen empfohlen:

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen,
- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder 5-Fluorouracil-Applikation,
- Retentionswerte,
- Leberwerte.

Bei gleichzeitiger Anwendung von 5-Fluorouracil und oralen Antikoagulantien ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

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

Alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarksfunktionen beeinträchtigen (z. B. andere Zytostatika), können die Toxizität von 5-Fluorouracil erhöhen. 5-Fluorouracil kann die kutane Toxizität von Strahlentherapien verstärken.

Calciumfolinat verstärkt die Wirkung von 5-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 5-Fluorouracil in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

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 starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluorpyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und 5-Fluorouracil wurde über eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führte (siehe 4.4).

Cimetidin, Metronidazol und Interferone können den Plasmaspiegel von 5-Fluorouracil erhöhen. Dies kann die toxischen Wirkungen von 5-Fluorouracil verstärken.

Bei Patientinnen, die zusätzlich zu Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-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 5-Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhielten, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet.

Unter Behandlung mit 5-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, 5-Fluorouracil und Tamoxifen erhielten, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse.

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und 5-Fluorouracil/Folinsäure können schwere Mukositiden 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 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit**

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken und darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Chemotherapie und bis zu 6 Monaten danach für eine wirksame Empfängnisverhütung sorgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung sowie bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen.

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

5-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 5-Fluorouracil das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

**Blut und blutbildendes System**

Eine Myelosuppression tritt häufig auf und ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe auch unter „4.4. Sonstige Hinweise“ und „4.2. Dosierung“). Neutropenien und Thrombozytopenien leichten bis schwersten Grades, Agranulozytose, Anämie und Pancytopenie 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. Eine Neutropenie tritt nach jedem Behandlungskurs mit i.v.-Bolusinjektionen bei adäquater Dosierung auf (Nadir: 9.–14. [–20.] Behandlungstag, Normalwerte: i. d. R. nach dem 30. Tag).

**Verdauungstrakt:**

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufig auf und können lebensbedrohend sein. Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), wäßrige Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen leichten bis schwersten Grades und steinlose Cholezystitis wurden beschrieben (siehe auch unter „4.4. Sonstige Hinweise“). 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.

Dehydratation, Sepsis sowie Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich werden selten beobachtet.

Selten wurden Leberzellschädigungen und in Einzelfällen Lebernekrosen beobachtet, die teilweise letal verliefen.

**Hinweis:**

Solange Entzündungen, Geschwüre oder Durchfälle (Diarrhoen) bestehen, sollte auf die Anwendung von 5-Fluorouracil verzichtet werden.

**Anaphylaktische Reaktionen:**

Generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock können auftreten.

**Kardiovaskuläres System:**

Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meist während oder wenige Stunden nach dem ersten Anwendungszyklus auf. Im EKG zeigen sich häufig ischämietypische Veränderungen. Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen treten gelegentlich auf. Seltener wurden Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Myokarditis, Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie und kardiogener Schock sowie in Einzelfällen Herzstillstand und plötzlicher Herztod beobachtet. Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko, kardiotoxische Nebenwirkungen zu entwickeln. Das Auftreten von Thrombophlebitiden wurde beschrieben.

**Nervensystem und Sinnesorgane:**

Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen und Euphorie können selten auftreten. In Einzelfällen können nach Infusion hoher 5-Fluorouracil-Dosen bzw. bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel (Leuko-) Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfälle oder Koma auftreten.

Übermäßiger Tränenfluß, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Optikusneuritis, Diplopie, Visusminderung, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, narbenbedingtes Ektropium und Fibrosen des Tränenkanals können selten auftreten.

**Haut- und Hautanhangsgebilde:**

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.

Exantheme, trockene Haut mit Fissuren, Dermatitis, Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung der Haut und streifenförmige Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust im Bereich des Venenverlaufs können selten auftreten.

Nagelveränderungen (z. B. diffuse oberflächliche blaue Pigmentierung, Hyperpigmentierung, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts, Paronychie) und Onycholyse treten selten auf.

Eine Alopezie tritt häufig auf.

#### **Endokrinologische Nebenwirkungen:**

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.

#### **Sonstige Nebenwirkungen:**

Immunsuppression mit erhöhter Infektionsrate, verzögerte Wundheilung, Epistaxis, Hyperurikämie, Bronchospasmen. Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit treten häufig auf.

### **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 5-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. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach einer Überdosierung erfolgen.

### **5. Pharmakologische Eigenschaften**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

ATC-Klassifizierung: L01BC02, antineoplastisches und immunmodulierendes Mittel, Antimetabolit

5-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 5-Fluorouracil aufnehmen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### **Halbwertszeit**

Nach intravenöser Applikation von 5-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. 5-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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### **Akute Toxizität**

vgl. unter 4.9 Überdosierung

#### **Chronische Toxizität**

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

#### **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

5-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 5-Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung vor. 5-Fluorouracil gehört jedoch in eine Substanzklasse, die tumorerzeugende Effekte erwarten läßt.

#### **Reproduktionstoxizität**

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

### **6. Pharmazeutische Angaben**

#### **6.1 Sonstige Bestandteile**

Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

5-Fluorouracil darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion gemischt werden.

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet:

Cisplatin, Cytarabin, Doxorubicin, Leucovorin, Methotrexat, Vinorelbin, Diazepam, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Ernährungslösungen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **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 verwenden!

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

#### **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 **[N 1]**  
10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 250 mg/5 ml Injektionslösung **[N 2]**

1 Durchstechflasche mit 500 mg/10 ml Injektionslösung **[N 1]**  
10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 500 mg/10 ml Injektionslösung **[N 2]**

1 Durchstechflasche mit 1000 mg/20 ml Injektionslösung **[N 1]**  
10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 1000 mg/20 ml Injektionslösung **[N 2]**

1 Durchstechflasche mit 5000 mg/100 ml Injektionslösung **[N 1]**  
10 Durchstechflaschen (Bündelpackung) mit je 5000 mg/100 ml Injektionslösung **[N 2]**

### **6.6 Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung**

#### **Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten!**

**7. Pharmazeutischer Unternehmer**

GRY-Pharma GmbH  
Kandelstraße 10  
D-79199 Kirchzarten  
Telefon +49/(0)7661/984501  
Telefax +49/(0)7661/7159

**8. Zulassungsnummer**

6117.01.00

**9. Datum der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

01.03.94/28.05.01

**10. Stand der Information**

April 2007

**11. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin