



REGIONE SICILIANA
AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
ENNA

DETERMINA N. 560 DEL 26 LUG. 2024

OGGETTO: Affidamento urgente alla Ditta Clinigen Ireland Limited della fornitura di n. 145 fiale del farmaco salvavita Fluorouracile Medac da 5 g. per assistiti aventi diritto. CIG: B265F6030E

U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO - U.O.S. GARE BENI

Proposta N. 1962 del 25/07/2024

IL RUP
Il Collaboratore Amministrativo Professionale
Dr.ssa Giuseppa Lipiani

IL DIRETTORE
U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO
Dott.ssa Maria Concetta Perna

IL RESPONSABILE
U.O.S. GARE BENI
Dr.ssa Francesca La Paglia

Maria Concetta Perna

VISTO CONTABILE

Si attesta la copertura finanziaria come da prospetto allegato (ALL. N. _____) che è parte integrante della presente determina.

Autorizzazione n. 1 sub d del 20/7 G.E. C.P. 501010203

Il Responsabile del procedimento
Dr.ssa Nadia Chiantera

IL DIRETTORE DEL SEFP
DEI SERVIZI ECONOMICI
FINANZIARI E PATRIMONIALI
Dott.ssa N. PILATO

Registro Provvisorio n. _____ del 25/7/2024

IL DIRETTORE DELL' U.O.C. SERVIZIO PROVVEDITORATO

26 LUG. 2024

L'anno duemilaventiquattro il giorno..... del mese di nella sede dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, a seguito di atto di "Delega al Direttore UOC Servizio Provveditorato" Prot. 17238 del 15/02/2024, confermato con delibera n.885 del 24/06/2024 del Direttore Generale Dr. Mario Carmelo Zappia.

VISTO il D.Lgs. n° 502/1992 s.m.i;

VISTA la L.R. n° 5/2009;

VISTA la Delibera n.1 del 22/09/2009 con la quale è stato approvato l'atto costitutivo dell'ASP di Enna;

VISTO l'Atto Aziendale approvato in via definitiva con delibera n. 857 del 12/06/2020, parzialmente modificata con delibera n. 902 del 19/06/2020;

VISTO il Regolamento di organizzazione e funzionamento di questa A.S.P., Area Amministrativa adottato con delibera n. 829 del 24/10/2016, che stabilisce le attività della U.O.C. Servizio Provveditorato e le competenze conseguentemente attribuite al Responsabile del predetto Servizio;

VISTO l'atto di "Delega al Direttore UOC Servizio Provveditorato" prot. N.17238 del 15/02/2024 a firma del Commissario Straordinario Dr. Mario Zappia, che conferma le competenze del Direttore U.O.C. Servizio Provveditorato, definite nei superiori atti normativi e regolamentari alle quali afferisce l'adozione della presente determina;

VISTA la delibera n.885 del 24/06/2024, di presa atto del D.P. n.312/serv.1°/S.G. del 21/06/2024 di nomina del Direttore Generale dell'A.S.P. di Enna, che conferma "....senza soluzione di continuità gli attuali atti di delega dirigenziali già conferiti dal Dr. Mario Carmelo Zappia, nella qualità di Commissario Straordinario, salvo modifiche e/o integrazioni successive";

PREMESSO che, il farmaco salvavita Fluorouracile è carente sia in Italia che all'estero;

CHE il farmaco rientra nella Lista dei farmaci temporaneamente carenti in Italia e per il quale l'AIFA rilascia alle Strutture Sanitarie autorizzazione all'importazione dall'estero, così come previsto dal D.M. 11/05/2001;

CHE, con determina n.393 del 30/05/2024, tramite T.D. n. 4661384 sul ME.PA. è stata affidata alla Ditta Farmaceutica Internazionale Italiana, unico Operatore economico che ha manifestato la disponibilità a fornire il suddetto farmaco in sede di consultazione preliminare di mercato, il farmaco Fluorouracile da 5 g;

CHE, avendo la suddetta Ditta difficoltà a reperire il farmaco, con nota prot.n. 73739 del 08/07/2024 il Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera ha richiesto l'acquisto in via economica del farmaco Fluorouracile da 5 g., dalla Ditta Clinigen Ireland Limited presso la quale risulta al momento disponibile ;

CHE il Servizio Provveditorato, data l'urgenza di reperire il farmaco, ha autorizzato l'acquisto entro i limiti della casa economica;

CHE, con email del 09/07/2024, si è chiesto alla Ditta Clinigen Ireland Limited, disponibile a fornire il suddetto farmaco, la migliore offerta per la fornitura di n.145 flaconi del farmaco Fluorouracile da 5 g; ;

CHE, con email del 09/07/2024, la Ditta Clinigen Ireland Limited ha inviato la migliore offerta pari a €. 34,02 a flacone per il farmaco Fluorouracile Medac da 5 mg;

CHE il Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera ha espresso parere di conformità favorevole sulla scheda tecnica del farmaco in argomento;

PRESO ATTO dell'offerta pervenuta da parte della Ditta Clinigen Ireland Limited che si allega al presente provvedimento per farne parte integrante;

RITENUTO necessario e improcrastinabile acquistare il suddetto farmaco salvavita al fine di garantire la terapia agli assistiti aventi diritto;

CHE è necessario affidare, in via di urgenza alla Ditta Clinigen Ireland Limited, n.145 fiale del

farmaco Fluorouracile Medac da 5 mg, al prezzo unitario di €34,02, per un importo complessivo di €4.932,90 oltre IVA 10%; pari a € 5.426,19 IVA inclusa;

DATO ATTO che la spesa complessiva presunta di € 5.426,19 IVA 10% inclusa, per la fornitura di n.145 fiale, del farmaco Fluorouracile Medac da 5 mg (a base del principio attivo Fluorouracile) graverà sul conto economico 501010203 "Medicinali esteri" del bilancio corrente – autorizzazione n.1/2024;

DATO ATTO che, essendo un acquisto superiore a € 1.000,00 non devono essere pagate le spese di spedizione;

DATO ATTO che la Direzione della U.O.C. che propone il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è totalmente legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art.3 del D.L. 23 ottobre 1996, come modificato dalla L.20 dicembre 1996 n.639, e che lo stesso è stato predisposto nel rispetto della Legge 6 novembre 2012 n.190 – Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione – nonché nell'osservanza dei contenuti della Sezione di programmazione Rischi corruttivi e trasparenza del vigente P.I.A.O. (Piano Integrato di Attività e Organizzazione);

DETERMINA

Per le motivazioni espresse in premessa che qui si intendono integralmente riportate:

1. **DI PRENDERE ATTO** della richiesta del Direttore della U.O.C. Farmacia Ospedaliera di acquisto all'estero della specialità medicinale salvavita a base del principio attivo Fluorouracile da 5 g, carente in Italia, per assistiti aventi diritto in carico all'ASP di Enna ed in terapia con lo stesso.

2. **DI AFFIDARE** alla Ditta Ireland Limited, Sede legale mayfield Bussiness Park. Lismore, P51 HH76 County, Waterford (Irlanda)-Partita IVA BE0736316508, la fornitura di n.145 fiale del farmaco Fluorouracile Medac da 5 mg al prezzo unitario a fiala di €34,02 oltre IVA al 10%, per un importo complessivo di €4.932,90 oltre IVA 10%, pari a € 5.426,19 IVA inclusa.

3. **DI DARE ATTO** che la spesa di €5.426,19 IVA 10% inclusa, necessaria per il fabbisogno del suddetto farmaco, graverà sul conto economico 501010203 "Medicinali esteri" del bilancio corrente – autorizzazione n.1/2024;

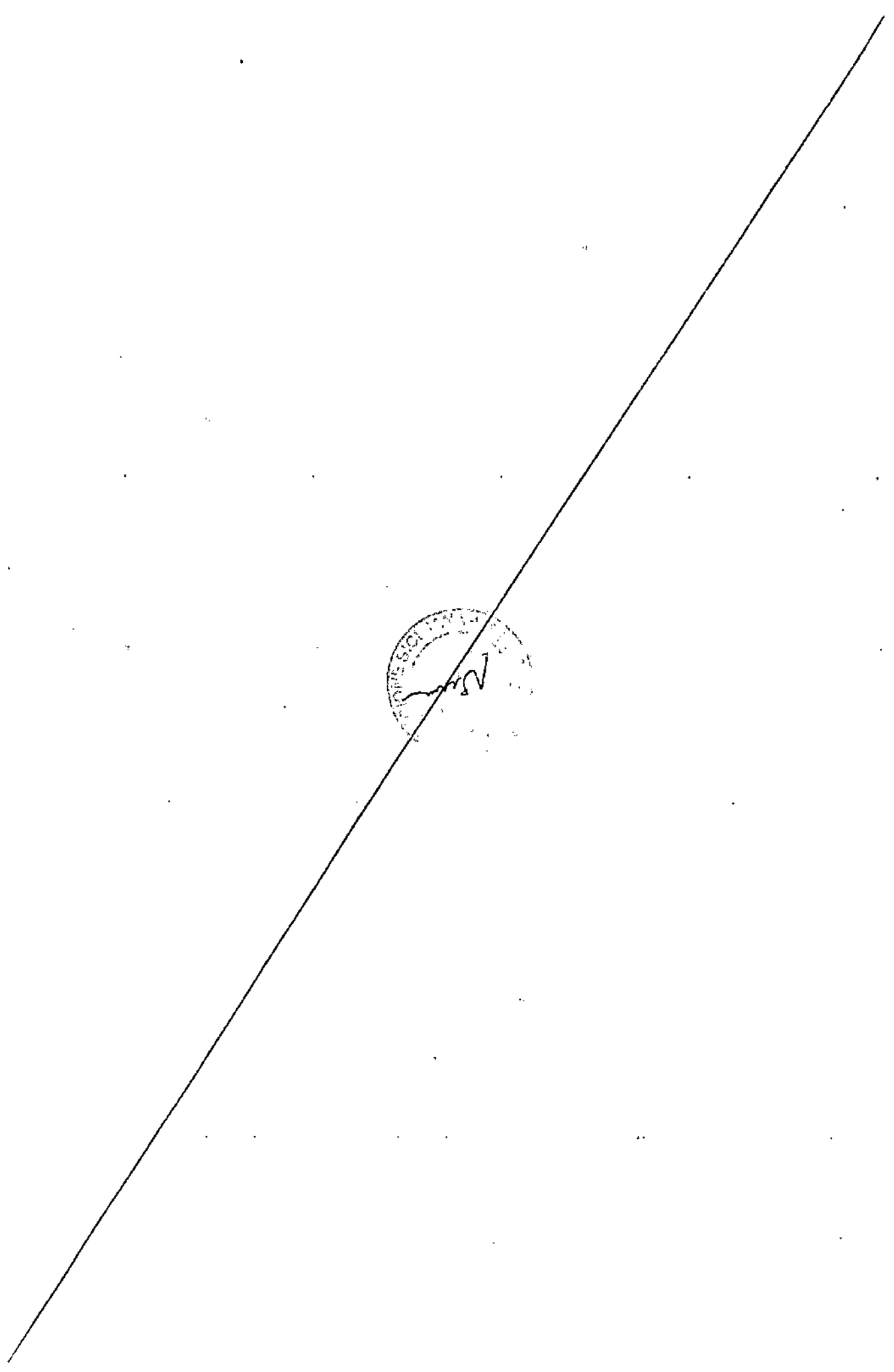
CONTRATTO N. 488 /2024 - CODICE CIG:B265F6030E

5. **DI DARE ATTO** che le spese di spedizione sono gratuite;

6. **DI DARE ATTO** dell'esecuzione in urgenza, ai sensi dell'art.17, comma 9, del D.L.gs. n.36/2023, trattandosi di farmaco salvavita.

7.**DI DARE MANDATO** al Direttore della U.O.C. Farmacia Ospedaliera e al Direttore U.O.C. Amministrativa Area Sud, ciascuno per le rispettive competenze, di provvedere, all'emissione dell'ordine informatico (NSO), al ricevimento informatico e alla liquidazione delle spettanze, con contestuale trasmissione al SEFP del "fascicolo di liquidazione", debitamente firmato digitalmente, per il pagamento, dietro presentazione di regolare fattura da parte della Ditta individuata per la fornitura in argomento, previa attestazione di regolarità espressa dal Direttore dell'Esecuzione del Contratto di seguito indicato.

9. **DI RICHIEDERE** alla Ditta individuata, quale fornitrice del farmaco di cui sopra, la produzione dei documenti propedeutici alla stipulazione del contratto di fornitura e di comunicare l'avvenuta stipula al Direttore dell'Esecuzione del Contratto, di seguito individuato, per i consequenziali adempimenti di competenza, relativi alla gestione del contratto in argomento.



2

10. DI INDIVIDUARE, ai sensi dell'art.114, del D.Lgs. n.36/2023, quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto, il Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera, per gli adempimenti connessi alla gestione del contratto in argomento.

11. DI NOTIFICARE la presente determina al Direttore dell'Esecuzione del Contratto, individuato al punto precedente, al Direttore della U.O.C. Amministrativa Area Sud, al Direttore del SEFP, per i consequenziali adempimenti di rispettiva competenza;

12. DI DICHIARARE il presente provvedimento immediatamente esecutivo, al fine di consentire un più veloce iter di predisposizione di tutti gli atti consequenziali alle determinazioni assunte.

Il Direttore
U.O.C. Servizio Provveditorato
Dott.ssa Maria Concetta Perna

Maria Concetta Perna

Si dichiara che la presente determina è stata trasmessa all'Ufficio Delibere in data _____
L'Incaricato _____

PUBBLICAZIONE

Si dichiara che la presente determina, su conforme relazione dell'addetto, è stata pubblicata in copia all'Albo Pretorio Informatico dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, ai sensi e per gli effetti dell'art. 53, comma 2, della L.R. n° 30/93 s.m.i., e dell'art.32 della L.n.69 del 18/06/2009

dal 28 LUG. 2024 al 11 AGO 2024

L'incaricato _____	PER DELEGA DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO IL DIRIGENTE AMM. VO U.O.C. COORDINAMENTO STAFF
-----------------------	--

Notificata al Collegio Sindacale il con nota prot. n°

ESECUTIVITA' DETERMINA

- esecutiva ai sensi dell'art. 65 della L.R. n° 25/93, così come modificato dall'art. 53 della L.R. n° 30/93 s.m.i., per decorrenza del termine di 10 gg. di pubblicazione all'Albo, dal _____
- immediatamente esecutiva dal 26 LUG. 2024

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO UFFICIO DELIBERE

REVOCA/ANNULLAMENTO/MODIFICA

- Revoca/annullamento in autotutela con provvedimento n° _____ del _____
- Modifica con provvedimento n° _____ del _____

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO

REGIONE SICILIANA



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
UOC COORDINAMENTO DELLO STAFF AZIENDALE

Al Direttore UOC Provveditorato
Al Direttore SEF

Oggetto: Richiesta di acquisto farmaco economale di Fluorouracile 5 g.

In seguito al perdurare della carenza del farmaco in oggetto, si chiede l'acquisto del farmaco Fluorouracile 5 g fiale, per un fabbisogno trimestrale di 180 fiale da 5 g, per l'ospedale Umberto I di Enna. La Ditta Clinigen healthcare Italy srl risulta avere al momento una piccola giacenza.

Cordiali saluti.

Rosalia Morello
Cordiali saluti

Il Direttore
UOC Farmacia Ospedaliera
Dot.ssa Maria Ruscica

Enna, 08/07/2024

Re: richiesta migliore offerta per l'acquisto di n. 180 flaconi del farmaco salvavita fluorouracile

Da Fabio Clerici <fabio.clerici@clinigengroup.com>**A** giuseppa.lipiani@asp.enna.it <giuseppa.lipiani@asp.enna.it>**Data** martedì 9 luglio 2024 - 10:04

Buongiorno,

Ho disponibile:

5-FU medac 50 mg/ml 5000 mg Injekt.-/Infus.-Lsg.

PZN 03728156

41196.00.00

MAH: Medac

Lotti: 2

Scadenza: 05/25 o superiore

Tempi di consegna: entro 2-3 settimane

Origine: DE

Documenti: COA, Pedigree

N.B.: la presente traduzione in inglese non è certificata

Prezzo: €34.02

Cordialità

Fabio Clerici

Fabio Clerici

National Account Manager - Italy

t: +39 02 9148 3840

m: +39 351 316 83 77

e: fabio.clerici@clinigengroup.com**CLINIGEN**

clinigen.com



The information you need, directly to you:

[Sign-up for our tailored news alerts](#)

This email (and any attachments) is intended solely for the addressee. It is confidential and may be subject to copyright. It may contain legally privileged or proprietary information. If you are not the intended addressee, immediately notify the sender, permanently delete it and do not read, use, copy, store, disclose or rely on the information contained in this email (or any attachment). Emails sent to and from Clinigen Limited and/or its subsidiaries ("Clinigen") may be monitored and read for legitimate business purposes, including compliance with the law and our regulatory obligations. Emails and their attachments

cannot be guaranteed to be secure or error-free; you should protect your systems. Clinigen cannot accept responsibility for any loss or damage sustained as a result of computer viruses and the recipient must ensure that the email (and attachments) are virus free. Clinigen does not accept any liability arising from delay, interception, corruption, loss or destruction of this email (including any attachment), or received incomplete or with viruses. Your privacy is important to us. Please see our [Privacy Policy](#) for further details.

Clinigen Limited is a private limited company (registered in England and Wales with registered number 06771928) whose registered office is at Pitcairn House, Crown Square, Centrum 100, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW. Clinigen Limited's subsidiary trading companies registered in England and Wales can be found [here](#).

Da: giuseppa.lipiani <giuseppa.lipiani@asp.enna.it>

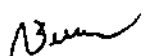
Inviato: Tuesday, July 9, 2024 9:32:08 AM

A: Fabio Clerici <fabio.clerici@clinigengroup.com>

Oggetto: richiesta migliore offerta per l'acquisto di n. 180 flaconi del farmaco salvavita fluorouracile

Gent.mo Dott. Clerici ho appreso da parte del Direttore U.O.C. Farmacia Ospedaliera e del Dirigente farmacista Dott.ssa Morello, che la Ditta che Lei rappresenta, Clinigengroup, ha la disponibilità del farmaco Fluorouracile da 5 mg. Si richiede la migliore offerta.

La presente riveste carattere di Urgenza.
Il Collaboratore Amministrativo Professionale
Dr.ssa Giuseppa Lipiani
Servizio Provveditorato ASP Enna
tel.0935/520/941



Re: richiesta migliore offerta per l'acquisto di n. 180 flaconi del farmaco salvavita fluorouracile

Da Fabio Clerici <fabio.clerici@clinigengroup.com>**A** giuseppa.lipiani@asp.enna.it <giuseppa.lipiani@asp.enna.it>**Data** martedì 9 luglio 2024 - 11:19

Gentile,

Per ordini di valore superiori ai 1000 €, Le spese di spedizione vengono assorbite da noi.

Cordialità

Fabio Clerici

Fabio Clerici

National Account Manager - Italy

t: +39 02 9148 3840

m: +39 351 316 83 77

e: fabio.clerici@clinigengroup.com**CLINIGEN**

clinigen.com



The information you need, directly to you:

[Sign-up for our tailored news alerts](#)

This email (and any attachments) is intended solely for the addressee. It is confidential and may be subject to copyright. It may contain legally privileged or proprietary information. If you are not the intended addressee, immediately notify the sender, permanently delete it and do not read, use, copy, store, disclose or rely on the information contained in this email (or any attachment). Emails sent to and from Clinigen Limited and/or its subsidiaries ("Clinigen") may be monitored and read for legitimate business purposes, including compliance with the law and our regulatory obligations. Emails and their attachments cannot be guaranteed to be secure or error-free: you should protect your systems. Clinigen cannot accept responsibility for any loss or damage sustained as a result of computer viruses and the recipient must ensure that the email (and attachments) are virus free. Clinigen does not accept any liability arising from delay, interception, corruption, loss or destruction of this email (including any attachment), or received incomplete or with viruses. Your privacy is important to us. Please see our [Privacy Policy](#) for further details.

Clinigen Limited is a private limited company (registered in England and Wales with registered number 06771928) whose registered office is at Pitcairn House, Crown Square, Centrum 100, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW. Clinigen Limited's subsidiary trading companies registered in England and Wales can be found [here](#).

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg 5-Fluorouracil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- Fortgeschrittenes Magenkarzinom
- Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

5-Fluorouracil findet in nachfolgend aufgeführten Therapieprotokollen Anwendung.

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.

DeGramont-Protokoll

Alle zwei Wochen wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1 und 2 des Zyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (200 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) über 2 Stunden 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m² KOF mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m² 5-Fluorouracil über 22 Stunden angewendet.

Wöchentliches Therapieprotokoll

Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m² KOF) über 2 Stunden 5-Fluorouracil 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus eine Stunde nach Beginn der Folsäure-Infusion angewendet. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (20 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (200 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.

AIO-Protokoll

Einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m² KOF) über 2 Stunden 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 2.600 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils einer Woche empfohlen.

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

Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen

Unter der Kombinationstherapie mit Folsäure kann eine Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen und der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten, des klinischen Ansprechens und der dosislimitierenden Toxizität notwendig werden. Eine Reduzierung der Folsäure-Dosierung ist nicht notwendig.

Bezüglich der Anwendung 5-Fluorouracil enthaltender Protokolle in Kombination mit neueren Chemotherapeutika (z. B. Oxaliplatin, Irinotecan) wird auf die Fachliteratur verwiesen.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Im Rahmen einer Kombinationstherapie (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil [ECF-Protokoll]) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 200 mg/m² KOF intravenös als Dauerinfusion an Tag 1 eines Therapiezyklus eingesetzt; Wiederholung alle 3 Wochen.

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Konventionelle Folsäure/5-Fluorouracil-Protokolle

Im Rahmen des „Mayo-Protokolls“ wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (20 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Im Rahmen des „Machover-Protokolls“ wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar nach einer intravenösen Bolusinjektion von Folsäure (200 mg/m² KOF) 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² KOF intravenös als Bolus angewendet. Die Therapiezyklen werden alle 4 Wochen wiederholt.

Hochdosierte Folsäure/5-Fluorouracil-Protokolle

Im Rahmen des „AIO-Protokolls“ wird einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Folsäure (500 mg/m² KOF [als Calciumfolinat]) über 2 Stunden 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 2.600 mg/m² KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils einer Woche empfohlen.

Im Rahmen des „Ardalan-Protokolls“ werden einmal wöchentlich über 6 Wochen (= 1 Therapiezyklus) 5-Fluorouracil (2.600 mg/m² KOF) in einer Pumpe gemischt mit Folsäure (500 mg/m² KOF [als Natriumfolinat]) als Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet. Zwischen den einzelnen Therapiezyklen wird eine Therapiepause von jeweils einer Woche empfohlen.

Die o.g. Therapieprotokolle finden Anwendung bei Patienten, bei denen eine Therapie mit Gemcitabin nicht angezeigt ist.

Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinoms

Im Rahmen des „FAC-Protokolls“ (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid) bzw. „FEC-Protokolls“ (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.

In Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös) und Methotrexat (CMF-Protokoll) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 600 mg/m² KOF intravenös als Bolus an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.

Im Rahmen des „klassischen“ CMF-Protokolls (Cyclophosphamid peroral, Methotrexat, 5-Fluorouracil) wird 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 600 mg/m² KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 und 8 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.

Für die adjuvante Chemotherapie des primären, invasiven Mammakarzinoms gilt in der Regel eine Therapiedauer von 6 Zyklen.

Absetzen der Therapie und 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
- Diarrhö
- Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- sonstige Hämorrhagien
- neurotoxische Störungen
- kardiotoxische Störungen

Nach Wiederansteigen 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	STOPP!

Handwritten signature

Besondere PatientengruppenKinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von 5-FU medac bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

*Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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

5-FU medac 50 mg/ml wird intravenös als Bolus oder (Dauer-)Infusion appliziert.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung (Anzahl der Wiederholungszyklen) bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist abhängig vom Ansprechen der Therapie (Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung) und/oder Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Die Anzahl der Wiederholungszyklen in der adjuvanten Therapie ist abhängig vom Behandlungsprotokoll.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

5-Fluorouracil darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Knochenmarkdepression nach Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Antineoplastika,
- zur Behandlung nicht-maligner Erkrankungen,
- schweren Blutbildveränderungen,
- schweren Leberfunktionsstörungen,
- schwerwiegenden Infektionen (z. B. Herpes Zoster, Windpocken),
- Patienten in schlechtem Allgemeinzustand,
- stillenden Frauen (siehe Abschnitt 4.6),
- bekanntem, vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel (siehe Abschnitt 4.4),
- kürzlicher oder gleichzeitiger Behandlung mit Brivudin (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5. zu Arzneimittelwechselwirkungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, dass 5-Fluorouracil nur von oder unter der strengen Aufsicht eines qualifizierten Arztes angewendet wird, der mit der Anwendung hoch wirksamer Antimetaboliten vertraut ist und über die Einrichtungen zur regelmäßigen Überwachung der klinischen, biochemischen und hämatologischen Wirkung während und nach der Verabreichung verfügt

Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

5-Fluorouracil darf nur intravenös verabreicht werden.

Das Verhältnis zwischen effektiver und toxischer Dosis ist gering und ohne ein gewisses Maß an Toxizität ist eine therapeutische Wirkung unwahrscheinlich. Daher muss bei der Wahl der Patienten und der Dosisstellung Vorsicht angewandt werden. Bei schwerer Toxizität sollte die Behandlung abgebrochen werden

Vor und während der Therapie mit 5-Fluorouracil werden folgende Verlaufuntersuchungen empfohlen:

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen,
- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder 5-Fluorouracil-Gabe,
- Nierenwerte,
- Leberwerte.

Hämotoxizität

Im Anschluss an die Behandlung mit Fluorouracil tritt normalerweise eine Leukopenie auf, wobei die niedrigste Leukozytenzahl häufig zwischen dem 7. und 14. Tag des ersten Anwendungszyklus beobachtet wird, gelegentlich jedoch bis zu 20 Tage verzögert sein kann. Bis zum 30. Tag hat sich der Wert im Allgemeinen wieder normalisiert.

Die tägliche Kontrolle der Thrombozyten- und Leukozytenzahl wird empfohlen. Falls die Thrombozytenzahl unter 100.000 pro mm³ oder die Leukozytenzahl unter 3.500 pro mm³ sinkt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Sollte der Gesamtwert weniger als 2000 pro mm³ betragen und insbesondere, wenn eine Granulozytopenie vorliegt, wird empfohlen, den Patienten im Krankenhaus in Schutzisolation zu verlegen und mit angemessenen Maßnahmen zur Verhütung einer systemischen Infektion zu behandeln.

Gastrointestinale Toxizität

Beim ersten Anzeichen von Mundgeschwüren oder gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Stomatitis, Diarrhö, Blutungen vom Gastrointestinaltrakt oder Hämorrhagie an irgendeiner Stelle sollte die Behandlung ebenfalls abgesetzt werden.

Schädigungen der Darmwand erfordern eine dem Schweregrad entsprechende symptomatische Behandlung, z. B. Flüssigkeitsersatz. Leichte Diarrhö kann auf Antidiarrhoika ansprechen. Bei mäßiger bis schwerer Diarrhö reichen sie jedoch nicht aus.

Kardiotoxizität

Die Behandlung mit Fluoropyrimidinen wurde mit Kardiotoxizität, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokarditis, kardiogener Schock, plötzlicher Tod, Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-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 Nebenwir-

kungen 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 5-Fluorouracil sollte die Herzfunktion regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer schweren Kardiotoxizität soll die Behandlung abgebrochen werden.

Enzephalopathie

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalopathien (einschließlich hyperammonämische Enzephalopathie und Leukenzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)) berichtet, die mit der Behandlung mit 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 Ammoniakwerte im Serum bestimmt werden. Bei erhöhten Ammoniak-Serumwerten ist eine ammoniaksenkende Behandlung einzuleiten. Hyperammonämische Enzephalopathie tritt oft zusammen mit Laktatazidose auf.

Vorsicht ist bei der Verabreichung von 5-Fluorouracil an Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion geboten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion kann ein erhöhtes Risiko für Hyperammonämie und hyperammonämische Enzephalopathie bestehen.

Tumorlysesyndrom

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Tumorlysesyndromen berichtet, die mit der Behandlung mit 5-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.

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 fluoropyrimidinbedingte Toxizität, wie z. B. Stomatitis, Diarrhö, Schleimhautentzündung, Neutropenie und Neurotoxizität.

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

Vollständiger DPD-Mangel

Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0,01 – 0,5% der Kaukasier). Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität und dürfen nicht mit 5-FU medac 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 5-FU medac eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinische Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Genotypische Charakterisierung des DPD-Mangels

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

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

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

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

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

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

Phänotypische Charakterisierung eines DPD-Mangels

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

Erhöhte Uracil-Konzentrationen vor der Behandlung sind mit einem erhöhten Risiko für Toxizität verbunden. Trotz Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen und partiellen DPD-Mangel definieren, sollte ein Uracilspiegel im Blut von ≥ 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.

5-Fluorouracil: 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.

Brivudin

Brivudin darf nicht zusammen mit 5-Fluorouracil angewendet werden. Todesfälle in Folge dieser Arzneimittelwechselwirkung wurden berichtet. Nach dem Ende einer Behandlung mit Brivudin und vor dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluorouracil bedarf es einer Wartezeit von mindestens 4 Wochen. Mit der Behandlung mit Brivudin kann 24 Stunden nach der letzten Dosis 5-Fluorouracil begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Für den Fall einer versehentlichen Gabe von Brivudin bei Patienten, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, müssen wirksame Maßnahmen ergriffen werden, um die Toxizität von 5-Fluorouracil zu reduzieren. Eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus wird empfohlen. Es sollten alle Maßnahmen ergriffen werden, um systemischen Infektionen und einer Dehydrierung vorzubeugen.

Phenytoin

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit 5-Fluorouracil einnehmen, sollten regelmäßig wegen eines möglicherweise erhöhten Phenytoin-Plasmaspiegels untersucht werden.

Antikoagulantien

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

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Anwendung von 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit verminderter Nieren- oder Leberfunktion oder Gelbsucht ist Vorsicht geboten.

Photosensibilität

Aufgrund des Risikos von Photosensibilität wird von anhaltender Sonnenbestrahlung abgeraten.

Strahlentherapie des Beckens

Bei Patienten, die eine hoch dosierte Strahlentherapie des Beckens erhalten haben, wird zu Vorsicht geraten.

Bilirubin und 5-Hydroxyindolessigsäure

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

Lebendimpfstoffe

Wegen potenziell schwerwiegender oder tödlicher Infektionen sollte bei Patienten unter 5-Fluorouracil eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen vermieden werden. Der Kontakt mit Personen, die vor kurzem eine Polioimpfung erhielten, sollte vermieden werden.

Bei Anwendung der Kombination 5-Fluorouracil/Folinsäure

Folinsäure kann das Toxizitätsrisiko von 5-Fluorouracil, besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhö. Wenn Folinsäure und 5-Fluorouracil in Kombination angewandt werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden als bei alleiniger Gabe von 5-Fluorouracil. Die Toxizitäten, die bei Patienten unter der Kombinationsbehandlung beobachtet werden, sind qualitativ ähnlich wie bei Patienten, die nur mit 5-Fluorouracil behandelt werden.

Gastrointestinale Toxizitäten werden häufiger beobachtet und können stärker ausgeprägt oder sogar lebensbedrohlich sein (insbesondere Stomatitis und Diarrhö). In schweren Fällen müssen 5-Fluorouracil und Folinsäure abgesetzt und eine unterstützende intravenöse Therapie eingeleitet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich umgehend an ihren behandelnden Arzt zu wenden, wenn eine Stomatitis (gering- bis mittelgradige Geschwüre) und/oder zweimal täglich Durchfall (wässriger Stuhlgang) auftreten.

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung älterer oder schwacher Patienten geboten, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Toxizität besteht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von 5-FU medac bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Natrium

Die maximale Tagesdosis (2,6 g/m² KOF, einmal pro Woche) dieses Arzneimittels für einen Menschen mit 2 m² KOF ist 5,2 g und enthält 857 mg Natrium. Dies entspricht 43,8442 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. 5-Fluorouracil ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

5 ml Injektionsflasche

5-Fluorouracil enthält 41,19 mg Natrium pro 5 ml Injektionsflasche, entsprechend 2,06 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

10 ml Injektionsflasche

5-Fluorouracil enthält 82,37 mg Natrium pro 10 ml Injektionsflasche, entsprechend 4,12% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

20 ml Injektionsflasche

5-Fluorouracil enthält 164,75 mg Natrium pro 20 ml Injektionsflasche, entsprechend 8,24% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

50 ml Injektionsflasche

5-Fluorouracil enthält 411,87 mg Natrium pro 50 ml Injektionsflasche, entsprechend 20,59% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

100 ml Injektionsflasche

5-Fluorouracil enthält 823,75 mg Natrium pro 100 ml Injektionsflasche, entsprechend 41,19% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

200 ml Injektionsflasche

5-Fluorouracil enthält 1647,50 mg Natrium pro 200 ml Injektionsflasche, entsprechend 82,37% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 5-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 5-Fluorouracil begonnen werden kann. Mit der Behandlung mit Brivudin kann 24 Stunden nach der letzten Dosis 5-Fluorouracil begonnen werden.

Von verschiedenen Substanzen wurde berichtet, dass sie die Antitumorwirkung oder Toxizität von 5-Fluorouracil biochemisch modulieren. Zu den häufig angewendeten Medikamenten gehören Methotrexat, Metronidazol, Leucovorin, Interferon-alpha und Allopurinol.

Zytotoxische Arzneimittel

5-Fluorouracil kann die Wirkung anderer Zytostatika und einer Strahlentherapie verstärken. (Bei Kombination mit anderen myelosuppressiven Mitteln ist eine Dosisanpassung erforderlich.)

Strahlentherapie

Eine gleichzeitige oder vorherige Strahlentherapie kann eine Dosisreduktion erforderlich machen.

Folinsäure

Sowohl die Wirksamkeit als auch die Toxizität von 5-Fluorouracil können erhöht sein, wenn 5-Fluorouracil in Kombination mit

Folinsäure angewendet wird. Nebenwirkungen können stärker ausgeprägt sein und es kann schwerer Durchfall auftreten. Eine lebensbedrohliche Diarrhö wurde bei Gabe von 600 mg/m² Fluorouracil (intravenöser Bolus einmal wöchentlich) zusammen mit Folinsäure beobachtet.

Phenytoin

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 Abschnitt 4.4).

Cimetidin, Metronidazol oder Interferon

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

Thiazide, Cyclophosphamid und Methotrexat

Bei Patienten, 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.

Warfarin

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.

Levamisol

Unter Behandlung mit 5-Fluorouracil und Levamisol werden häufig hepatotoxische Wirkungen (Anstieg von alkalischer Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin) beobachtet.

Clozapin

Aufgrund des erhöhten Risikos von Agranulozytose sollte die Kombination von 5-Fluorouracil mit Clozapin vermieden werden.

Anthrazykline

Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen kann erhöht sein.

Tamoxifen

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.

Vinorelbin

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und 5-Fluorouracil/Folinsäure können schwere Mukosiden mit Todesfolge auftreten.

Lebendimpfungen

Bei immungeschwächten Patienten sollten Impfungen mit Lebendimpfungen vermieden werden.

Cisplatin

Bei Patienten mit Oropharyngealkarzinomen wurde unter der Behandlung mit 5-Fluorouracil und Cisplatin eine erhöhte Inzidenz von Hirninfarkten berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine ausreichenden und ordnungsgemäß kontrollierten Studien bei

schwangeren Frauen vor, es wurden jedoch fetale Defekte und Fehlgeburten berichtet. Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während der Behandlung mit 5-Fluorouracil und mindestens 6 Monate danach eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. Falls das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewandt wird oder die Patientin während der Behandlung mit dem Arzneimittel schwanger wird, muss die Patientin umfassend über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert und eine genetische Beratung empfohlen werden. 5-Fluorouracil darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob 5-Fluorouracil in die Muttermilch übertritt, muss vor einer Behandlung mit 5-Fluorouracil abgestillt werden. 5-Fluorouracil ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

5-Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen. Aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit infolge einer 5-Fluorouracil-Therapie wird vor der Behandlung eine Beratung zur Spermakonservierung empfohlen.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

5-Fluorouracil kann Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen verursachen. Es kann auch unerwünschte Ereignisse des Nervensystems sowie Veränderungen des Sehvermögens bewirken, was die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte. Daher sollte während der Behandlung mit 5-Fluorouracil das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die häufigsten und bedeutsamsten Nebenwirkungen von 5-FU medac 50 mg/ml sind gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Übelkeit und Mukositis. Ebenfalls kommt es sehr häufig zur Leukopenie und die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sollten befolgt werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig
Infektionen.

Gelegentlich
Sepsis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig
Eine Myelosuppression tritt sehr häufig auf und ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Myelosuppression (Aufreten: 7.–10. Behandlungstag, Nadir: 9.–14. Behandlungstag; Erholung: 21.–28. Behandlungstag), Leukopenien, Neutropenien, Thrombozytopenien, Anämie, Agranulozytose und Panzytopenie

Häufig
Febrile Neutropenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig
Immunsuppression.

Selten
Generalisierte allergische Reaktionen, Anaphylaxie, Anaphylaktischer Schock.

Endokrine Erkrankungen

Selten
Anstieg des Gesamt-Thyroxins (T_4) und Gesamt-Trijodthyronins (T_3) im Serum ohne Anstieg des freien T_4 und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig
Hyperurikämie.

Gelegentlich
Dehydratation.

Nicht bekannt
Laktatazidose, Tumorlysesyndrom.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich
Euphorie.

Selten
Verwirrtheit.

Sehr selten
Desorientiertheit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich
Funktionsstörungen des Zentralnervensystems, wie extrapyramidalmotorische, zerebellare oder kortikale Störungen können auftreten. Sie sind gewöhnlich reversibel. Nystagmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Symptome der Parkinson-Krankheit, Pyramidenbahnzeichen, Somnolenz, Optikusneuritis.

Selten
Periphere Neuropathie.

Sehr selten
(Leuko-)Enzephalopathien mit Symptomen wie Ataxie, akutes Kleinhirnsyndrom, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfällen oder Koma.

Nicht bekannt

Hyperammonämische Enzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES).

Augenerkrankungen

Gelegentlich
Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Diplopie, Verringerung der Sehschärfe, Photophobie, Konjunktivitis, Blepharitis, narbenbedingtes Ekтроplum, Dakryostenose.

Herzkrankungen

Sehr häufig
Ischämie-typische Veränderungen im EKG.

Häufig
Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen.

Gelegentlich
Herzrhythmusstörungen, Myokarditis, Myokardischämie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie, kardiogener Schock.

Sehr selten
Herzstillstand, plötzlicher Herztod.

Nicht bekannt
Tachykardie, Perikarditis, Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom).

Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meist während oder wenige Stunden nach dem ersten Anwendungszyklus auf. Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko, kardiotoxische Nebenwirkungen zu entwickeln.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich
Hypotonie.

Selten
Cerebrale, intestinale und periphere Ischämien, Raynaud-Syndrom, Thrombembolien und Thrombophlebitiden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig
Bronchospasmen, Epistaxis.

Nicht bekannt
Atemnot.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig
Gastrointestinale Nebenwirkungen treten häufig auf und können lebensbedrohend sein. Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Pharyngitis, Proktitis), Anorexie, wässrige Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen leichten bis schwersten Grades wurden beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Der Schweregrad (NCI-Grad I–IV) gastrointestinaler Nebenwirkungen ist abhängig von der Dosierung und der Applikationsart. Bei i. v.-Dauerinfusion erweist sich eher die Stomatitis als die Myelosuppression als dosislimitierend.

Gelegentlich
Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich.

Nicht bekannt
Pneumonatos intestinalis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich
Leberzellschädigungen.

Sehr selten
Lebernekrosen (teilweise mit letalem Verlauf), Gallensklerose, Cholezystitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig
Alopezie,
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom („Hand-Fuß-Syndrom“) tritt nach i. v.-Dauerinfusion häufiger als nach i. v.-Bolusinjektionen auf. Das Syndrom beginnt mit Dysästhesie an Handflächen und Fußsohlen, wobei sich im weiteren Verlauf Schmerzen und Empfindlichkeit einstellen. Damit assoziiert ist eine symmetrische Anschwellung und Erythembildung an Händen und Füßen.

Gelegentlich
Dermatitis, Veränderungen der Haut (z. B. trockene Haut, Erosion/Fissuren, Erythem, pruritischer makulopapulärer Hautausschlag), Exantheme, Urtikaria, Photosensibilität, Hyperpigmentierung der Haut und streifenförmige Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust im Bereich des Venenverlaufs.

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

Nicht bekannt
Kutaner Lupus erythematodes.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten
Nierenversagen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich
Störung der Spermatogenese und Ovulation.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig
Fieber, verzögerte Wundheilung, Abgeschlagenheit, Unwohlsein, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung ähneln den Nebenwirkungen, sind jedoch häufig stärker ausgeprägt. Insbesondere können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, schwere Schleimhautentzündungen, Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Knochenmarkdepression (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Agranulozytose).

Behandlung

Die Behandlung besteht aus Therapieabbruch und unterstützenden Maßnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die eine Überdosis Fluorouracil erhalten haben, sind mindestens vier Wochen lang hämatologisch zu überwachen. 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Antimetabolit, Pyrimidinanaloga, ATC-Code: L01BC02

5-Fluorouracil ist ein selbst nicht antineoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zelteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metabolite 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP).

Wirkmechanismus

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 5-Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes 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-Fluorouracil-Plasmaspiegel nicht mehr messbar.

Verteilung

Die Verteilung entspricht der gesamten Körperflüssigkeit. 5-Fluorouracil penetriert die Blut-Liquor-Schranke.

Biotransformation

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 geschwindigkeits-

bestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von 5-Fluorouracil führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Ca. 85% der applizierten Dosis werden metabolisiert. Aktive Metaboliten sind das intrazellulär gebildete 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP). Neben den aktiven Metaboliten wird 5-Fluorouracil hauptsächlich in der Leber zu inaktiven Metaboliten (Hauptmetabolite: 5-Fluorouridin, 5-Fluorodesoxyuridin) umgewandelt und zu Uracil katabolisiert; Kohlendioxid, Harnstoff und andere Metabolite entstehen ebenfalls.

Elimination

15% der applizierten Menge werden innerhalb von 8 Stunden unverändert renal ausgeschieden, davon ca. 90% innerhalb der ersten Stunde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

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 tumor erzeugende Wirkung vor. 5-Fluorouracil gehört jedoch in eine Substanzklasse, die tumor erzeugende Effekte erwarten lässt.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

5-Fluorouracil darf nur mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%) Glukoselösung verdünnt werden. 5-Fluorouracil darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion vermischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt im unversehrten Behältnis 2 Jahre.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die Injektionslösung kann mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%) Glukoselösung verdünnt werden. Diese Lösungen sind 24 Stunden bei Raumtemperatur (15–25°C) haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen 15°C und 25°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

In der Lösung aufgetretene Ausfällungen können durch Erwärmen auf +40°C und Schütteln wieder in Lösung gebracht werden. Vor Verwendung wieder auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 1 Injektionsflasche mit 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg 5-Fluorouracil

5 x 1 Injektionsflasche mit je 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg 5-Fluorouracil

10 x 1 Injektionsflasche mit je 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg 5-Fluorouracil

1 x 1 Injektionsflasche mit 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg 5-Fluorouracil

5 x 1 Injektionsflasche mit je 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg 5-Fluorouracil

10 x 1 Injektionsflasche mit je 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg 5-Fluorouracil

1 x 1 Injektionsflasche mit 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1.000 mg 5-Fluorouracil

5 x 1 Injektionsflasche mit je 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1.000 mg 5-Fluorouracil

10 x 1 Injektionsflasche mit je 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1.000 mg 5-Fluorouracil

1 x 1 Injektionsflasche mit 100 ml Injektionslösung, entsprechend 5.000 mg 5-Fluorouracil

5 x 1 Injektionsflasche mit je 100 ml Injektionslösung, entsprechend 5.000 mg 5-Fluorouracil

10 x 1 Injektionsflasche mit je 100 ml Injektionslösung, entsprechend 5.000 mg 5-Fluorouracil

1 x 1 Injektionsflasche mit 200 ml Injektionslösung, entsprechend 10.000 mg 5-Fluorouracil

5 x 1 Injektionsflasche mit je 200 ml Injektionslösung, entsprechend 10.000 mg 5-Fluorouracil

10 x 1 Injektionsflasche mit je 200 ml Injektionslösung, entsprechend 10.000 mg 5-Fluorouracil

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Nur klare, farblose bis schwach gelbliche Lösungen verwenden! Bei Temperaturen unterhalb 15 °C kann die Lösung auskristallisieren. Trübe Lösungen oder solche, die einen Niederschlag zeigen, sind von der Anwendung auszuschließen. Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.

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

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

Die Infusionslösung darf nur von fachkundigem Personal unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) wird empfohlen.

Es müssen entsprechende Schutzhandschuhe getragen werden.

Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, damit ein versehentlicher Kontakt des Arzneimittels mit den Augen vermieden wird. Im Falle eines Kontakts mit den Augen sind diese mit sehr viel Wasser und/oder 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung auszuspülen.

Schwangeres Personal darf mit der zytotoxischen Zubereitung nicht umgehen.

Bei der Entsorgung von Gegenständen (Spritzen, Kanülen usw.), die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von zytotoxischen Arzneimitteln verwendet wurden, sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

Die Arbeitsflächen müssen mit saugfähigem Einwegpapier mit Plastikunterlage bedeckt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

41196.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

09. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

11.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt