Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fluorouracil HEXAL® 50 mg/ml

Injektionslösung

Fluorouracil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fluorouracil HEXAL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fluorouracil HEXAL beachten?
3. Wie ist Fluorouracil HEXAL anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fluorouracil HEXAL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1 Was ist Fluorouracil HEXAL und wofür wird es angewendet?

Fluorouracil HEXAL (5-FU oder Fluorouracil) ist ein Antitumormittel (Zytostatikum) aus der Gruppe der Antimetaboliten (Pyrimidinanaloga).

Fluorouracil HEXAL wird zur Behandlung folgender Malignome (bösartiger Geschwulste) angewendet:
- bei fortgeschrittenem Dickdarmkrebs (kolorektales Karzinom)
- bei fortgeschrittenem Magenkrebs (Magenkarzinom)
- bei fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom)
- bei fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs (Mammakarzinom)

2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Fluorouracil HEXAL beachten?

Fluorouracil HEXAL darf nicht angewendet werden
- wenn Sie allergisch gegen Fluorouracil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie an einer Hemmung der Blutbildung im Knochenmark (Knochenmarkdepression), z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie, leiden
- wenn bei Ihnen schwere Blutbildveränderungen aufgetreten sind
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen leiden
- bei akuten, schweren Infektionen (z. B. Gürtelrose [Herpes zoster], Windpocken)
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- in der Stillzeit
- bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel
- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nicht aktiv ist (vollständiger DPD-Mangel)
- wenn Sie unter einer Windpocken- bzw. Gürtelrosentherapie (Herpes zoster) stehen. Sie dürfen Fluorouracil HEXAL nicht im Rahmen einer Krebs-Chemotherapie anwenden, wenn Sie jetzt oder in den letzten 4 Wochen eine Therapie mit Brivudin im Rahmen einer Herpes-zoster-Therapie erhalten haben (siehe roter Kasten und Abschnitt „Anwendung von Fluorouracil HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

- Sie dürfen Brivudin NICHT gleichzeitig mit einer Behandlung mit 5-FU einnehmen (auch nicht während der Ruhezeiten zwischen den Behandlungsterminen, wenn Sie keine Infusionen mit 5-FU erhalten).
- Wenn Sie Brivudin eingenommen haben, müssen Sie nach Beendigung der Brivudin-Behandlung mindestens 4 Wochen warten, bevor Sie mit der Anwendung von 5-FU beginnen können. Siehe auch Abschnitt „Fluorouracil HEXAL darf nicht angewendet werden“.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Fluorouracil HEXAL bei Ihnen angewendet wird.

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

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Fluorouracil HEXAL bei Ihnen angewendet wird,
- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen ein teilweiser Mangel der Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) vorliegt
- wenn Sie ein Familienmitglied haben, bei dem ein teilweiser oder vollständiger Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) vorliegt
- wenn Sie Herzbeschwerden haben. Informieren Sie Ihren Arzt, falls bei Ihnen während der Behandlung Schmerzen im Brustkorb auftreten.

DPD-Mangel
DPD-Mangel ist eine genetische Veranlagung, die normalerweise nicht mit Gesundheitsproblemen verbunden ist, bis man bestimmte Arzneimittel einnimmt. Wenn Sie einen DPD-Mangel haben und Fluorouracil HEXAL einnehmen, besteht bei Ihnen ein erhöhtes Risiko, dass schwere Nebenwirkungen auftreten (aufgeführt unter Abschnitt 4).
Es wird empfohlen, dass Sie vor Beginn der Behandlung auf einen DPD-Mangel getestet werden. Wenn bei Ihnen keine Aktivität des Enzyms besteht, sollten Sie Fluorouracil HEXAL nicht einnehmen. Wenn bei Ihnen eine verringerte Aktivität des Enzyms festgestellt wird (teilweiser Mangel), verschreibt Ihr Arzt Ihnen eventuell eine verringerte Dosis. Wenn Ihr Untersuchungsergebnis in Bezug auf einen DPD-Mangel negativ ausfällt, können trotzdem schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten.

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bei sich beobachten: neu auftretende Verwirrtheit, Desorientierung oder anderweitig veränderter Geisteszustand, Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen, Sehstörungen. Diese könnten Anzeichen einer Enzephalopathie sein, die unbehandelt zum Koma und Tod führen kann.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Fluorouracil HEXAL ist erforderlich,
- wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit Fluorouracil HEXAL (Fluorouracil) kann zu erhöhten Konzentrationen von Phenytoin im Blut führen. Daher sollten Sie regelmäßig wegen einer erhöhten Phenytoin-Konzentration im Blut untersucht werden.

Fluorouracil HEXAL kann kardiotoxische (herzschädigende) Wirkungen haben. Bei Patienten, die in Ihrer Krankengeschichte Herzprobleme aufweisen oder in vorangegangenen Behandlungszyklen Schmerzen in der Brust hatten, ist daher besondere Vorsicht bei der Anwendung von Fluorouracil HEXAL erforderlich. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen Brustschmerzen oder andere das Herz betreffende Nebenwirkungen auftreten (siehe auch unter Abschnitt 4).

Im zeitlichen Zusammenhang mit einer Fluorouracil-Therapie sollten aktive Impfungen nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpflingen sollte vermieden werden.

Vor Therapiebeginn und während der Therapie mit Fluorouracil werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):
- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
- vor jeder Fluorouracil-Gabe: Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozyten
- Nierenwerte
- Leberwerte

Bei Patienten, die mit oralen Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien) behandelt werden und zusätzlich Fluorouracil erhalten, ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Falls bei Ihnen Schleimhautentzündungen des Mundes, Rachens oder Verdauungstraktes, Durchfall oder Blutungen (insbesondere aus dem Magen-Darm-Bereich) auftreten, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren behandelnden Arzt.

Schädigungen der Darmwand erfordern eine dem Schweregrad entsprechende symptomatische Behandlung, z. B. Flüssigkeitsersatz. Leichter Durchfall kann auf Arzneimittel gegen Durchfall (Antidiarrhoika) ansprechen. Bei mäßigem bis schwerem Durchfall reichen sie jedoch nicht aus.

Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden kann.

Zwischen der Behandlung mit Brivudin (Medikament zur Behandlung des Herpes zoster) oder Analoga und dem Beginn einer Therapie mit Fluorouracil muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor kurzem mit Brivudin behandelt wurden, die Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase ermittelt werden, bevor mit der Fluorouracil-Behandlung begonnen wird.

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

Anwendung von Fluorouracil HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies ist besonders wichtig, denn bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Arzneimittel kann die Wirkung der einzelnen Arzneimittel verstärkt oder abgeschwächt werden.

Spezieller Warnhinweis für Patienten, die mit Brivudin behandelt werden (siehe auch oben stehenden roten Kasten):
Brivudin darf **nicht** bei Patienten angewendet werden, die derzeit Fluorouracil HEXAL erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen. Die schädigenden Wirkungen von Fluorouracil können erheblich verstärkt werden und möglicherweise tödlich sein.

Wenn Sie Fluorouracil HEXAL und Brivudin versehentlich angewendet haben:
- nehmen Sie beide Arzneimittel nicht mehr ein
- informieren Sie sofort einen Arzt
- begeben Sie sich zur sofortigen Behandlung in ein Krankenhaus (schützen Sie sich vor systemischen Infektionen und Dehydrierung).

Zu den Symptomen und Anzeichen einer Vergiftung aufgrund der oben genannten Wechselwirkungen gehören:
- Übelkeit, Durchfall, Entzündung des Mundes und/oder der Mundschleimhaut; Müdigkeit, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Abgeschlagenheit (verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen und verminderte Funktion des Knochenmarks); flacher roter Hautausschlag am ganzen Körper, bei Berührung schmerzhaft werdend, gefolgt von großen Blasen, die zu ausgedehnten, sich schälenden Hautarealen führen (toxische epidermale Nekrolyse, siehe auch Abschnitt 4).

Sie müssen besonders vorsichtig sein, wenn Sie Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin) einnehmen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Fluorouracil wurde über erhöhte Phenytoin-Konzentration im Blut mit verstärkter Toxizität von Phenytoin berichtet.

Alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktionen beeinträchtigen, können die unerwünschten Wirkungen von Fluorouracil erhöhen.

Fluorouracil kann an der Haut die unerwünschten Wirkungen von Strahlentherapien verstärken.

Folinsäure verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können verstärkte gastrointestinale Toxizitäten (unerwünschte Wirkungen im Magen-Darm-Bereich) mit schwerwiegenden, z. T. tödlich verlaufenden Durchfällen auftreten. Eine Häufung derartiger Todesfälle wurde bei der Anwendung von wöchentlich 1-mal einem i.v.-Bolus von 600 mg/m² Körperoberfläche Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure berichtet. Werden Fluorouracil und Folinsäure in der Kombination angewendet, muss daher die Dosierung von Fluorouracil reduziert werden. Genaue Einzelheiten sind den jeweiligen Therapieprotokollen zu entnehmen.

Cimetidin kann, ebenso wie Interferone und Metronidazol, den Plasmaspiegel von Fluorouracil erhöhen. Dies kann die toxische Wirkung von Fluorouracil verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Fluorouracil mit einer dieser Substanzen sollte vermieden werden.

Entwässerungsmittel vom Thiazid-Typ können bei gleichzeitiger Gabe mit Antitumormitteln (Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil) deren toxische Wirkungen auf das Knochenmark verstärken.

In Einzelfällen wurde bei Patienten, die zur Herabsetzung der Blutgerinnung mit Warfarin behandelt wurden, ein Abfall des Quick-Werts beobachtet, wenn sie zusätzlich Fluorouracil (allein oder in Kombination mit Levamisol) erhielten.

Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluorouracil und Levamisol werden häufig hepatotoxische Wirkungen (leberschädigende Wirkungen) beobachtet. Diese äußern sich meist in einem Anstieg der entsprechenden Blutwerte (alkalische Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin).

Bei Patientinnen mit Brustkrebs, die eine Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil und Tamoxifen erhielten, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutgerinnseln (thromboembolische Ereignisse).

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und Fluorouracil/Folinsäure kann es zu schweren Mukositiden (Schleimhautentzündungen) mit Todesfolge kommen.

Unter der Behandlung mit Fluorouracil können bestimmte Laboruntersuchungen (Nachweismethoden für Bilirubin und für 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn) erhöhte oder falsch positive Werte ergeben.

Antitumormittel können die Antikörperbildung nach einer Grippeimpfung (Influenzaimpfung) mindern.
Antitumormittel können das Risiko einer Infektion nach Impfung mit einem Lebendimpfstoff erhöhen.

Fluorouracil darf nicht mit Calciumfolinat in der gleichen i.v.-Injektion oder i.v.-Infusion gemischt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft
Fluorouracil sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, dürfen Sie während der Behandlung nicht schwanger werden und müssen während der Einnahme dieses Arzneimittels und für mindestens 6 Monate danach eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden.
Wenn Sie während der Behandlung schwanger werden, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sollten eine genetische Beratung in Anspruch nehmen. Da nicht bekannt ist, ob Fluorouracil in die Muttermilch übergeht, muss das Stillen vor der Behandlung mit Fluorouracil HEXAL unterbrochen werden.

Stillzeit
Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Fortpflanzungsfähigkeit
Fluorouracil HEXAL kann erbgutschädigend wirken. Männlichen Patienten wird geraten, während der Behandlung und bis zu 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer dauerhaften Unfruchtbarkeit durch die Therapie mit Fluorouracil HEXAL über eine Haltbarmachung der Spermien (Spermakonservierung) beraten zu lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Bei der Behandlung mit Fluorouracil HEXAL kann es unter anderem zu Übelkeit, Erbrechen und Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall kommen und damit indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen. Fahren Sie dann nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine elektrischen Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Fluorouracil HEXAL enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 39,5-41 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung, 79-82 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung, 158-164 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung und 790-820 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung. Dies entspricht 2 %, 4 %, 8 % und ca. 40 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3 Wie ist Fluorouracil HEXAL anzuwenden?

Die Behandlung mit Fluorouracil sollte nur von Ärzten, die in der Tumortherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen. Da Fluorouracil in den etablierten Therapieprotokollen im Bereich der maximal tolerablen Dosen eingesetzt wird, ist besonders aufmerksam auf das Auftreten von Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhöen und Myelosuppression) zu achten und in diesen Fällen die Dosis von Fluorouracil entsprechend zu modifizieren.

Fortgeschrittener oder metastasierter Dickdarmkrebs
Verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen werden verwendet, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.

Die folgenden Schemata wurden bei Erwachsenen und Älteren zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten kolorektalen Karzinoms angewendet und werden als Beispiele genannt. Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern vor.

Zweimonatiges Therapieprotokoll
Alle 2 Wochen wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1 und 2 des Zyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 200 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Folinsäure über 2 Stunden Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m² KOF mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m² KOF Fluorouracil über 22 Stunden verabreicht.

Wöchentliches Therapieprotokoll
Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 500 mg/m² KOF Folinsäure über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m² KOF als i.v.-Bolusinjektion 1 Stunde nach Beginn der Folinsäure-Infusion verabreicht. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle
An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Folinsäure (20 mg/m² KOF) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² KOF als i.v.-Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4-5 Wochen.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Folinsäure (200 mg/m² KOF) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² KOF als i.v.-Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4 Wochen.

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

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

Fortgeschrittener Magenkrebs
Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 200 mg/m² KOF als i.v.-Dauerinfusion.

Fortgeschrittener Bauchspeicheldrüsenkrebs
Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 370-425 mg/m² KOF als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 2.600 mg/m² KOF als i.v.-Dauerinfusion.

Fortgeschrittener und/oder metastasierter Brustkrebs
Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500-600 mg/m² KOF i.v. angewendet (z. B. CMF, FAC).

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion
Bei Auftreten folgender toxischer Symptome ist die Behandlung mit Fluorouracil unbedingt sofort abzubrechen:
- Leukopenie (rascher Abfall der weißen Blutkörperchen auf eine Zahl < 2.000/µl)
- Thrombopenie (Thrombozytenzahl < 50.000/µl)
- Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis), Entzündungen der Speiseröhre (Ösophagitis) oder des Rachens
- unstillbares Erbrechen
- Durchfall
- Geschwürbildung (Ulzerationen) und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- sonstige Blutungen jeglicher Lokalisation (Hämorrhagien)
- Störungen des Nervensystems (neurotoxische Störungen)
- Schädigungen des Herzens (kardiotoxische Störungen)

Nach Abklingen der Blutbildveränderungen (Wiederansteigen der Leukozyten auf mindestens 3.000/µl, der Thrombozyten auf mindestens 70.000/µl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Tabelle), sofern nicht andere bestehende 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!

Dosisanpassung
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
Über die Art der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Die Gabe von Fluorouracil muss streng intravenös erfolgen. Dabei wird Fluorouracil HEXAL intravenös als Bolusinjektion oder (Dauer-)Infusion verabreicht.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes, des angewendeten Therapieprotokolls (Therapieplans) und der individuellen Therapiesituation. Bei Nichtansprechen des Tumors, fortschreitender Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Fluorouracil HEXAL abgesetzt werden.

Die Anwendung von Fluorouracil HEXAL erfolgt in sogenannten Therapiekursen. Zwischen dem letzten Tag eines Therapiekurses und dem ersten eines neuen Therapiekurses sollten je nach Therapieschema behandlungsfreie Intervalle eingeschoben werden, bis sich das Blutbild wieder erholt hat (siehe Abschnitt 2 „Fluorouracil HEXAL darf nicht angewendet werden“).

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

Wenn bei Ihnen Fluorouracil HEXAL in zu großen Mengen angewendet wurde
Als Folge einer Überdosierung treten meist folgende Nebenwirkungen verstärkt auf:
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schwere Schleimhautentzündungen, Geschwüre und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- Schädigung des Knochenmarks mit Knochenmarkdepression (Thrombopenie, Leukopenie, Agranulozytose), die im Allgemeinen 10-14 Tage nach Therapiebeginn auftritt (z. T. aber auch akut einsetzt)

Beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen sollte die Anwendung von Fluorouracil sofort abgebrochen werden. Es sind symptomatische Behandlungsmaßnahmen einzuleiten.

Die Therapie einer ausgeprägten Toxizität muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht bei schwerer Unterdrückung der Knochenmarkfunktion (Myelosuppression) unter Umständen im Ersatz der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden.

Ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) für Fluorouracil ist nicht bekannt.

Eine Kontrolle des Blutbildes sollte bis 4 Wochen nach einer Überdosierung erfolgen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bei sich bemerken:
- Brustschmerzen
- Kurzatmigkeit

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Fortsetzung auf der Rückseite >>

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr häufig: erhöhte Infektionsrate durch geschwächte Immunabwehr, Infektionen
Gelegentlich: Blutvergiftung (Sepsis)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Verminderung der Knochenmarkfunktion (Myelosuppression), Abfall weißer Blutkörperchen (Leukopenie), Abfall einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Neutropenie), Abnahme der Blutplättchen (Thrombopenie), Blutarmut (Anämie), starke Verminderung einer Untergruppe von weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) oder Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie)
Häufig: niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen zusammen mit Fieber (febrile Neutropenie)

Eine Neutropenie tritt nach jedem Behandlungskurs mit i.v.-Bolusinjektionen bei adäquater Dosierung auf. Der Talspiegel wird im Allgemeinen zwischen dem 9. und 14. Behandlungstag erreicht, teilweise auch erst am 20. Tag. Nach dem 30. Tag befinden sich die Leukozyten (weiße Blutkörperchen) meist wieder im Normbereich. Es können aber auch andere Blutbestandteile betroffen sein (Blutplättchen, rote Blutkörperchen), die Ausprägungsgrade dieser Nebenwirkungen können leicht bis schwer sein.

Das Ausmaß der Knochenmarkschädigung (Myelosuppression) ist abhängig von der Applikationsart (i.v.-Bolusinjektion oder i.v.-Dauerinfusion) und der Dosierung. Eine Knochenmarkschädigung ist bei Bolusgabe stärker ausgeprägt als bei intravenöser Dauerinfusion.

Durch den hemmenden Effekt auf das Knochenmark können unter Fluorouracil-Therapie eine erhöhte Infektionsrate und verzögerte Wundheilung auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock

Endokrine Erkrankungen
Selten: Schilddrüsenhormone: 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 Schilddrüsenüberfunktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: erhöhte Harnsäurewerte im Blut (Hyperurikämie)
Nicht bekannt: schwere Erkrankung mit Atembeschwerden, Erbrechen und Bauchschmerzen mit Muskelkrämpfen (Laktatazidose), schwere Komplikationen im Zusammenhang mit einem schnellen Abbau von Krebszellen, die hohe Konzentrationen von Harnsäure, Kalium und Phosphat verursachen (Tumorlysesyndrom)

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Augenzittern (Nystagmus), Schwindel, Parkinson-Symptome, Beeinträchtigung bestimmter Nervenbahnen (Pyramidenbahnzeichen), Kopfschmerzen und Euphorie
Selten: Erkrankung der Nerven, die zu Schwäche, Kribbeln oder Taubheit führen kann (periphere Neuropathie), bei Kombination mit einer Strahlentherapie
Sehr selten: Geschmacksstörungen, Beeinträchtigungen des Gehirns (Enzephalopathien) mit den entsprechenden Symptomen (Muskelschwäche, Orientierungsstörungen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Gangunsicherheit, akutes Kleinhirnsyndrom, Krampfanfälle und Koma), insbesondere nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen
Nicht bekannt: hyperammonämische Enzephalopathie (eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch erhöhte Ammoniakwerte verursacht wird), Erkrankung, die durch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehstörungen gekennzeichnet ist (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES])

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Entzündung des Sehnervs, Doppeltsehen, Minderung der Sehkraft (Visusminderung) und Lichtscheu, Bindehautentzündung (z. T. mit Geschwürbildung), Entzündung der Lidränder, verschwommenes Sehen, bindegewebiger Umbau (Fibrosierung) des Tränenkanals, narbenbedingte Umstülpung des Lids nach außen, Störungen der Augenbeweglichkeit, übermäßiger Tränenfluss

Herzerkrankungen
Sehr häufig: EKG-Veränderungen (Ischämie-typische EKG-Veränderungen)
Häufig: Brustschmerzen (Angina pectoris)
Gelegentlich: Herzrhythmusstörungen, Herzschwäche (Herzinsuffizienz), Herzmuskel wird nicht mit ausreichend Blut versorgt (Myokardischämie), Herzmuskelentzündung (Myokarditis), Herzinfarkt, Erweiterung des Herzmuskels und kardiogener Schock
Sehr selten: Herzstillstand und plötzlicher Herztod. In Einzelfällen verliefen Herzinfarkte und Herzmuskelentzündungen tödlich.
Nicht bekannt: Herzerkrankungen mit Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht, unregelmäßigem Herzschlag (Stress-Kardiomyopathie)

Die das Herz betreffenden Nebenwirkungen treten meist im 1. Anwendungszyklus und erneut bei Wiederholung der Fluorouracil-Gabe auf. Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit ist das Risiko, Angina pectoris oder einen Herzinfarkt zu erleiden, erhöht.

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: niedriger Blutdruck (Hypotonie)
Selten: Durchblutungsstörungen des Gehirns, des Magen-Darm-Bereichs und der Extremitäten, Raynaud-Syndrom (anfallsartige Gefäßverengung mit akuter Minderdurchblutung der Finger), Thromboembolien (akute Gefäßverengungen durch losgelöste Blutgerinnsel), oberflächliche Venenentzündungen (Thrombophlebitiden)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr häufig: Krämpfe der Atemwegsmuskulatur (Bronchospasmen), Nasenbluten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Die unter der Behandlung mit Fluorouracil auftretenden Nebenwirkungen betreffen häufig den Verdauungstrakt und können z. T. lebensbedrohlich sein. Beim Auftreten schwerer gastrointestinaler Toxizität ist die Behandlung solange zu unterbrechen, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Sollte danach eine Weiterbehandlung in Erwägung gezogen werden, ist in den Folgezyklen die Dosis von Fluorouracil zu reduzieren.
Sehr häufig: Appetitlosigkeit (Anorexie). Übelkeit und Erbrechen, insbesondere in der Anfangsphase der Therapie. Sofern sie medikamentös durch Gabe von Antiemetika nicht beherrscht werden können, ist die Behandlung abzubrechen.

Durch Fluorouracil verursachte Schleimhautentzündungen (Mukositis) können alle Abschnitte des Verdauungstraktes betreffen und z. B. zu Entzündungen des Mundes oder der Speiseröhre, wässrigem Durchfall und Mastdarmentzündung führen.

Gelegentlich: schwere Schädigungen der Darmwand mit blutigem Durchfall, Flüssigkeitsverlust und Sepsis (Blutvergiftung). Sie können lebensbedrohlich sein und setzen z. T. plötzlich ein.
Nicht bekannt: Luft in der Darmwand

Hinweis
Solange Entzündungen, Geschwüre oder Diarrhöen (Durchfälle) bestehen, sollte auf die Anwendung von Fluorouracil verzichtet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Leberzellschädigungen, steinlose Gallenblasenentzündung (Cholezystitis)
Sehr selten: Absterben von Leberzellen (Lebernekrosen), z. T. mit tödlichem Ausgang

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: teilweiser bis totaler Haarausfall, „Hand-Fuß-Syndrom“ (hand-foot-syndrome) mit Sensibilitätsstörungen (Dysästhesien) sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen (tritt nach i.v.-Dauerinfusion sehr häufig und nach i.v.-Bolusinjektionen häufig auf)
Gelegentlich: Hautausschläge (meist juckende kleinfleckige oder -knotige Hautausschläge an Körper und Extremitäten), Hautveränderungen (trockene Haut, Erosionen/Fissuren, Rötung), Entzündungen, Quaddelbildung, Lichtempfindlichkeit, Pigmentveränderungen der Haut sowie diffuse Nagelveränderungen (einschließlich Pigmentveränderungen, Nagelablösung, Nagelwachstumsstörungen, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts sowie Entzündung des Nagelwalls)
Nicht bekannt: Entzündung der Haut, die rote schuppige Flecken verursacht und möglicherweise zusammen mit Schmerzen in den Gelenken und Fieber auftritt (kutaner Lupus erythematodes [CLE])

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Fieber, verzögerte Wundheilung, Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit

Bei intravenöser Dauerinfusion höherer Dosen von Fluorouracil kommt es zu einer Veränderung des Nebenwirkungsspektrums mit nur sehr gering ausgeprägter Myelosuppression, dafür aber verstärkter Mukositis (Schleimhautentzündung)/Enteritis (Darmentzündung) und Hauterscheinungen an den Innenflächen von Händen und z. T. auch den Füßen („Hand-Fuß-Syndrom“).

Wenn während des ersten Behandlungszyklus schwere Stomatitis (wunde Stellen in Mund und/oder Rachen), Schleimhautentzündung, Durchfall, Neutropenie (erhöhtes Risiko für Infektionen) oder Neurotoxizität auftritt, kann ein DPD-Mangel vorliegen (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5 Wie ist Fluorouracil HEXAL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Behältnis nach „verwendbar bis“ oder „verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen
Die Durchstechflasche vor Licht geschützt im Umkarton zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahren. Bei Aufbewahrung bei niedrigen Temperaturen ist die Ausfällung von Kristallen möglich. Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.

6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fluorouracil HEXAL enthält
- Der Wirkstoff ist: Fluorouracil
  1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 250 mg Fluorouracil.
  1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 500 mg Fluorouracil.
  1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 1.000 mg Fluorouracil.
  1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 5.000 mg Fluorouracil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

Wie Fluorouracil HEXAL aussieht und Inhalt der Packung
Fluorouracil HEXAL ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung.

Originalpackungen mit
1 und 10 Durchstechflasche/n mit je 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg Fluorouracil.
1 und 10 Durchstechflasche/n mit je 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg Fluorouracil.
1, 5 und 10 Durchstechflasche/n mit je 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1.000 mg Fluorouracil.
1, 5 und 10 Durchstechflasche/n mit je 100 ml Injektionslösung, entsprechend 5.000 mg Fluorouracil.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hersteller
Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2021.

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und Hexal wünschen gute Besserung!

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Antineoplastisches Mittel

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von Fluorouracil
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 muss entsprechende Schutzkleidung wie Schutzhandschuhe getragen werden.

Beim Umgang mit Fluorouracil ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden.

Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, damit ein versehentlicher Kontakt des Arzneimittels mit den Augen vermieden wird. Im Falle eines Kontaktes mit den Augen sind diese mit sehr viel Wasser und/oder 0,9%iger Kochsalzlösung auszuspülen.

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen.

Aufbewahrungsbedingungen
Die ungeöffnete Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Zwischen 15 °C und 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Bei Aufbewahrung bei niedrigen Temperaturen ist die Bildung von Präzipitaten möglich. Vor Anwendung muss daher geprüft werden, ob sich Präzipitate gebildet haben. Diese können durch Erwärmen auf 40-60 °C und kräftiges Schütteln wieder aufgelöst werden. Die Qualität des Produkts wird dadurch nicht beeinträchtigt. Vor der Anwendung auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

Entnehmen Sie die Lösung erst kurz vor dem Gebrauch aus der Durchstechflasche. Verwenden Sie nur klare, farblose bis leicht gelbliche Lösungen.

Haltbarkeit nach Anbruch
Fluorouracil HEXAL ist frei von Konservierungsstoffen. Bei Entnahme von Teilmengen aus der Durchstechflasche ist der verbleibende Rest zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung
Die chemische und physikalische Stabilität nach Zumischung von 0,9%iger Kochsalz- oder 5%iger Glucoselösung wurde bei Lagerung bei 25 °C (Raumtemperatur) für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Sofern die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten, wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Inkompatibilitäten
Fluorouracil HEXAL soll nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Infusion gemischt werden, es sei denn, die Kompatibilität wurde zufriedenstellend nachgewiesen.

Die Injektionslösung darf nur mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder mit 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

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

Calciumfolinat
Fluorouracil darf nicht mit Calciumfolinat in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 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.

Entsorgung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, wie z. B. Spritzen, Kanülen, die zur Verdünnung von Fluorouracil HEXAL verwendet wurden, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.