

## 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 Schwangerschaft und Stillzeit
- bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel
- wenn Sie wissen, dass das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) bei Ihnen nicht aktiv ist
- 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. Fluorouracil zusammen mit Brivudin verstärkt die Nebenwirkungen von Fluorouracil HEXAL möglicherweise erheblich. Diese Wechselwirkung kann tödlich verlaufen. Daher dürfen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit einer Fluorouracil-Chemotherapie anwenden. Frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Herpes-zoster-Therapie mit Brivudin können Sie eine Chemotherapie mit Fluorouracil beginnen. Wenn Sie wegen einer Herpes-zoster-Infektion behandelt werden oder vor kurzem behandelt worden sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt über die eingenommenen Arzneimittel.

#### 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 Tumorthherapie 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 Herzbeschwerden haben. Informieren Sie Ihren Arzt, falls bei Ihnen während der Behandlung Schmerzen im Brustkorb auftreten.

DPD-Mangel: DPD-Mangel ist eine seltene angeborene Erkrankung, die normalerweise nicht mit gesundheitlichen Problemen verbunden ist, außer man nimmt bestimmte Arzneimittel ein. Wenn Sie einen nicht bekannten DPD-Mangel haben und 5-Fluorouracil anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei Ihnen plötzlich und frühzeitig schwere Formen der Nebenwirkungen, die im Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ gelistet sind, auftreten. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie Bedenken bezüglich irgendwelcher dieser Nebenwirkungen haben oder wenn Sie zusätzliche Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). 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.

Bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel verursachen übliche Fluorouracil-Dosen verstärkte, zum Teil lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen. Treten unter der Behandlung mit Fluorouracil schwere unerwünschte Wirkungen auf, kann eine Kontrolle der DPD-Aktivität angezeigt sein.

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 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

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

Vor Therapiebeginn und während der Therapie mit Fluorouracil werden die folgenden Verlaufuntersuchungen 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 (Antikoagulantien) 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. Leichtere Durchfälle 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 Blutungsperiode 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 Dihydropyrimidin-Dehydrogenase ermittelt werden, bevor mit der Fluorouracil-Behandlung begonnen wird. Im Falle einer Verabreichung von Brivudin oder Analoga an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung ins Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung von Infektionen und einer Dehydratation (Abnahme des Körperwassers) sollten eingeleitet werden.

#### 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.

**Sie dürfen Brivudin (ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von Gürtelrose oder Windpocken) während einer Behandlung mit Fluorouracil (einschließlich jeglicher Anwendungsphasen, während derer Sie keine Fluorouracil Injektionslösung anwenden) nicht anwenden.**

**Wenn Sie Brivudin angewendet haben, müssen Sie nach Beendigung der Behandlung mit Brivudin mindestens 4 Wochen warten, bevor Sie mit der Behandlung mit Fluorouracil beginnen. Siehe auch Abschnitt „Fluorouracil HEXAL darf nicht angewendet werden“.**

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.

Fluorouracil darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln wie Brivudin verabreicht werden, da sie zu einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase führen, welche nicht rückgängig gemacht werden kann (siehe „Fluorouracil HEXAL darf nicht angewendet werden“).

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 dieser Wirkung, 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/m<sup>2</sup> 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 Mukosiden (Schleimhautentzündungen) mit Todesfolge kommen.

Unter der Behandlung von Fluorouracil können bestimmte Laboruntersuchungen (Nachweismethoden für Bilirubin und für 5-Hydroxyindol-essigsäure 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.

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 oder Apotheker um Rat.

#### Schwangerschaft

Fluorouracil, der Wirkstoff von Fluorouracil HEXAL, darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da Hinweise auf ein erbgutschädigendes Risiko beim Menschen vorliegen. Weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Chemotherapie und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger zu werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, oder ist die Behandlung einer schwangeren Patientin unbedingt erforderlich, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

#### Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

#### Fortpflanzungsfähigkeit

Fluorouracil HEXAL kann erbgutschädigend wirken. Männlichen Patienten wird daher geraten, während der Behandlung sowie anschließend über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer dauerhaften Unfruchtbarkeit durch die Therapie 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

1 ml Injektionslösung enthält 0,34-0,36 mmol (7,9-8,2 mg) Natrium. Wenn Sie eine kohlsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

## 3 Wie ist Fluorouracil HEXAL anzuwenden?

Die Behandlung mit Fluorouracil sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie 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/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Folinsäure über 2 Stunden Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> KOF mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m<sup>2</sup> KOF Fluorouracil über 22 Stunden verabreicht.

#### Wöchentliches Therapieprotokoll

Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Folinsäure über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v.-Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4-5 Wochen.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup> KOF) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> KOF als i.v.-Dauerinfusion.

#### Fortgeschrittener Bauchspeicheldrüsenkrebs

Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 370-425 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 2.600 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v.-Dauerinfusion.

#### Fortgeschrittener und/oder metastasierter Brustkrebs

Im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500-600 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. angewendet (z. B. CMF, FAC).

#### Absetzen der Therapie, Dosisreduktion

Bei Auftreten folgender toxischer Symptome ist die Behandlung mit 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 Herzsystems (kardiotoxische Störungen)

Nach Abklingen der Blutbildveränderungen (Wiederanstiegen der Leukozyten auf mindestens 3.000/µl, der Thrombozyten auf mindestens 70.000/µl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen 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.

Fortsetzung auf der Rückseite >>

## 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 „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

## 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 (Thrombozytopenie), 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 (weißen 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<sub>4</sub>) und Gesamt-Trijodthyronins (T<sub>3</sub>) im Serum ohne Anstieg des freien T<sub>4</sub> und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Schilddrüsenüberfunktion

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Sehr häufig:* erhöhte Harnsäurewerte im Blut (Hyperurikämie)

## 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, Krampfanfällen und Koma), insbesondere nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen

*Nicht bekannt:* hyperammonämische Enzephalopathie (eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch erhöhte Ammoniakwerte verursacht wird)

## Augenerkrankungen

*Gelegentlich:* Entzündung des Sehnervs, Doppelsehen, 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

## Herzkrankungen

*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.

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.

## 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 kleinleckige 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)

## 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“).

## 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.

## 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 Behälter nach „verwendbar 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 5 ml Injektionslösung, entsprechend 250 mg Fluorouracil.

1 und 10 Durchstechflasche/n mit 10 ml Injektionslösung, entsprechend 500 mg Fluorouracil.

1, 5 und 10 Durchstechflasche/n mit 20 ml Injektionslösung, entsprechend 1.000 mg Fluorouracil.

1, 5 und 10 Durchstechflasche/n mit 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 Juni 2019.

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

<b>Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:</b>
Antineoplastisches Mittel
<b>Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit und bei der Anwendung von Fluorouracil</b>
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.
<b>Aufbewahrungsbedingungen</b>
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.
<b>Haltbarkeit nach Anbruch</b>
Fluorouracil HEXAL ist frei von Konservierungsstoffen. Bei Entnahme von Teilmengen aus der Durchstechflasche ist der verbleibende Rest zu verwerfen.
<b>Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung</b>
Die chemische und physikalische Stabilität nach Zugabe 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.
<b>Inkompatibilitäten</b>
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, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Methotrexat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, Vinorelbine, parenterale Ernährungslösungen.
<b>Calciumfolinat</b>
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.
<b>Entsorgung</b>
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.