

5-FU onkovis 50 mg/ml Injektionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen

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

1. Was ist 5-FU onkovis und wofür wird es angewendet?

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

5-FU onkovis wird zur Behandlung folgender Malignome (bösaartiger 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 5-FU onkovis beachten?

5-FU onkovis 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
 - wenn Sie unter einer Windpocken- bzw. Gürtelrosentherapie (Herpes zoster) stehen
- Sie dürfen 5-FU onkovis (Fluorouracil) nicht im Rahmen einer Krebs-Chemotherapie anwenden, wenn Sie jetzt oder in den letzten 4 Wochen eine Therapie mit Brivudin, Sorivudin oder ähnlichen Substanzgruppen im Rahmen einer Herpes zoster-Therapie erhalten haben. Fluorouracil zusammen mit Brivudin, Sorivudin und deren Abkömmlingen verstärkt die Nebenwirkungen von 5-FU onkovis (Fluorouracil) möglicherweise erheblich.

Diese Wechselwirkung kann tödlich verlaufen.

Daher dürfen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit einer 5-Fluorouracil-Chemotherapie anwenden. Frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Herpes-zoster-Therapie mit Brivudin, Sorivudin oder Analoga 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 oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor 5-FU onkovis 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.

Bei Patienten mit Dihydropyrimidinehydrogenase (DPD)-Mangel verursachen übliche Fluorouracil-Dosen verstärkte, zum Teil lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen. Patienten mit DPD-Mangel sollten nicht oder erst nach Kenntnis ihrer individuellen Fluorouracil-Pharmakokinetik mit Fluorouracil behandelt werden. Treten unter der Behandlung mit Fluorouracil schwere unerwünschte Wirkungen auf, kann eine Kontrolle der DPD-Aktivität angezeigt sein.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von 5-FU onkovis ist erforderlich,

- wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit 5-FU onkovis (Fluorouracil), kann zu erhöhten Konzentrationen von Phenytoin im Blut führen. Daher sollten Sie regelmäßig wegen einer erhöhten Phenytoin-Konzentration im Blut untersucht werden.

5-FU onkovis 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 5-FU onkovis 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 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 einsch. Differentialblutbild und Thrombozyten
- Nierenwerte
- Leberwerte

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

Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 6 Monate danach 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.

Weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter wird empfohlen, während der Chemotherapie und bis zu 6 Monate danach, nicht schwanger zu werden.

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, Sorivudin oder deren Abkömmlingen behandelt wurden, die Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidinehydrogenase 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.

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

Kinder

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

Anwendung von 5-FU onkovis 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 müssen besonders vorsichtig sein, wenn Sie bestimmte antivirale (gegen Viren gerichtete) Arzneimittel (Sorivudin und Brivudin oder deren Abkömmlinge) oder 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, Sorivudin oder deren Abkömmlingen verabreicht werden, da sie zu einer Hemmung der Dihydropyrimidinehydrogenase führen, welche nicht rückgängig gemacht werden kann (siehe „5-FU onkovis 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 treten verstärkte gastrointestinale Toxizitäten (unerwünschte Wirkungen im Magen-Darm-Bereich) mit schwerwiegenden, z.T. tödlich verlaufenden Durchfällen auf. Eine Häufung derartiger Todesfälle wurde bei der Anwendung von wöchentlich einmal 1 i.v.-Bolus von 600 mg/m² Körperoberfläche Fluorouracil in der 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 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-Wertes beobachtet, wenn sie zusätzlich 5-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 Blutgerinnungsstörungen (thromboembolischer Ereignisse).

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

5-Fluorouracil darf nicht mit Calciumfolinat in der gleichen i.v.-Injektion oder -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 5-FU onkovis, 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

5-FU onkovis 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 5-FU onkovis kann es 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!

3. Wie ist 5-FU onkovis 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 zwei Wochen wird an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1 und 2 des Zyklus) in den 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 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 eine 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 von 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 sein. 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 sofort abzubrechen:

- Leukopenie (rascher Abfall der weißen Blutkörperchen auf eine Zahl < 2.000/µl)
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50.000/µl)
- Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis), Entzündungen der Speiseröhre (Ösophagitis) oder des Rachens
- unstillbares Erbrechen

- Durchfall
- Geschwülbildung (Ulzerationen) und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- sonstige Blutungen jeglicher Lokalisation (Hämorrhagien)
- Störungen des Nervensystems (neurotoxische Störungen)
- Störungen des Herzens (kardiotoxische Störungen)

Nach Abklingen der Blutbildveränderungen (Wiederanstiegen der Leukozyten auf mindestens 3.000/ μ l, der Thrombozyten auf 70.000/ μ l) 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/ μ l	Thrombozyten/ μ l	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!

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

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 5-FU onkovis 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 5-FU onkovis abgesetzt werden.

Die Anwendung von 5-FU onkovis 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 „5-FU onkovis darf nicht angewendet werden“).

Anwendung bei Kindern

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

Wenn bei Ihnen 5-FU onkovis 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.

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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig:	erhöhte Infektionsrate durch geschwächte Immunabwehr
Gelegentlich:	Blutvergiftung (Sepsis)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Verminderung der Knochenmarkfunktion (Myelosuppression), 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)
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_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)

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Augenztittern (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)
Sehr selten: Beeinträchtigungen des Gehirns (Enzephalopathien) mit den entsprechenden Symptomen (Muskelschwäche, Orientierungsstörungen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Gangunsicherheit, Krampfanfällen und Koma), insbesondere nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Entzündung des Sehnervs, Doppelsehen, Minderung der Sehkraft (Visusminderung) und Lichtscheu, Bindehautentzündung z.T. mit Geschwülbildung, Entzündung der Lidränder, verschwommenes Sehen, bindegewebiger Umbau (Fibrosierung) des Tränenkanals, 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.

Gefäßkrankungen:

Gelegentlich: niedriger Blutdruck (Hypotonie)
Selten: Durchblutungsstörungen des Gehirns, des Magen-Darm-Bereichs und der Extremitäten, Raynaud-Syndrom (anfällige 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
Sehr selten: Absterben von Leberzellen (Lebernekrosen), z. T. mit tödlichem Ausgang, Gallenblasenentzündung (Cholezystitis)

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.-Bolusinjektion häufig auf)
Gelegentlich: Hautausschläge (meist juckende kleinflächige 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 Nagelwells)

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 beim 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 5-FU onkovis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton / Behältnis nach „Verwendbar bis / Verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Behältnis vor Licht geschützt im Umkarton zwischen +15 °C und +25 °C aufbewahren.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch Reste verwerfen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:

24 Stunden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was 5-FU onkovis enthält:

Der Wirkstoff ist: Fluorouracil.
1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil.
Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie 5-FU onkovis aussieht und Inhalt der Packung:

5-FU onkovis ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung.
5-FU onkovis ist in Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen erhältlich.
Packungsgrößen:
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 1000 mg Fluorouracil,
1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 5000 mg Fluorouracil.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

onkovis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Tel.-Nr.: 08856 9017480
Fax-Nr.: 08856 90174818
e-mail: info@onkovis.de

Hersteller

Haupt Pharma GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
D-82515 Wolfratshausen

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2017.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Beim Umgang mit 5-FU onkovis sollten – wie bei allen zytotoxisch wirksamen Substanzen – entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Das Merkblatt "Sichere Handhabung von Zytostatika" der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

Beim Umgang mit Fluorouracil ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Wegen der potentiell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Die Zubereitung muss mit Hilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen; weitere Schutzmaßnahmen sind Handschuhe, Schutzmasken, Sicherheitsbrillen und Schutzkleidung. Auch wird die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) empfohlen. Schwangeres ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen.

Die Entsorgung muß nach den Bestimmungen für die Entsorgung von Zytostatika in Kliniken erfolgen.

Hinweis

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.

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

Über Inkompatibilitäten mit anderen Substanzen in einer Vermischungs- oder Infusionslösung.

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