

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

5-FU HEXAL® 50 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Fluorouracil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist 5-FU HEXAL® 50 mg/ml und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von 5-FU HEXAL® 50 mg/ml beachten?
3. Wie ist 5-FU HEXAL® 50 mg/ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist 5-FU HEXAL® 50 mg/ml aufzubewahren?
6. Weitere Informationen



1 Was ist 5-FU HEXAL® 50 mg/ml und wofür wird es angewendet?

5-FU HEXAL® 50 mg/ml ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloga).

Anwendungsgebiete

5-FU HEXAL® 50 mg/ml wird angewendet bei:

- fortgeschrittenem Darmkrebs (kolorektales Karzinom).
- fortgeschrittenem Magenkrebs (Magenkarzinom).
- fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom).
- fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs (Mammakarzinom).

2 Was müssen Sie vor der Anwendung von 5-FU HEXAL® 50 mg/ml beachten?

5-FU HEXAL® 50 mg/ml darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fluorouracil oder einen der sonstigen Bestandteile von 5-FU HEXAL® 50 mg/ml 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.
- in der Stillzeit (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- bei akuten Infektionen.
- bei Patienten in schlechtem Ernährungszustand.
- bei Blutungen, Entzündung der Mundschleimhaut, Geschwürbildung im Mund und Magen-Darm-Trakt.
- bei schwerem Durchfall.
- wenn Sie an schweren Nierenfunktionsstörungen leiden.
- wenn Ihre Plasmbilirubinwerte > 85 µmol/l sind.
- wenn Sie unter einer Windpocken- bzw. Gürtelrose-therapie (Herpes zoster) stehen.

Sie dürfen 5-FU HEXAL® 50 mg/ml 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 HEXAL® 50 mg/ml 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, Sorivudin und 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.

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von 5-FU HEXAL® 50 mg/ml ist erforderlich,

- wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit 5-FU HEXAL® 50 mg/ml, kann zu erhöhten Konzentrationen von Phenytoin im Blut führen. Daher sollten Sie regelmäßig wegen einer erhöhten Phenytoin-Konzentration im Blut untersucht werden.

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

Fluorouracil/Calciumfolinat

Calciumfolinat kann das Risiko von unerwünschten Wirkungen von Fluorouracil, besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind eine Verminderung der weißen Blutkörperchen, Schleimhautentzündungen, Entzündungen der Mundschleimhaut und/oder Durchfall. Wenn Calciumfolinat und Fluorouracil in Kombination angewendet werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von unerwünschten Wirkungen stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit Fluorouracil und Calciumfolinat sollte bei Patienten mit Symptomen den Magen-Darm-Trakt betreffender unerwünschter Wirkungen, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Durchfall ein Zeichen des Magen-Darm-Trakt betreffender unerwünschter Wirkungen sein kann, müssen Patienten, die sich mit Durchfall vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische zum Tod führende Verschlechterung, auftreten kann. Wenn Durchfall und/oder Entzündungen der Mundschleimhaut auftreten, ist es ratsam, die Dosis von Fluorouracil zu reduzieren, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Besonders Ältere und Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung in einem schlechten Allgemeinzustand sind, unterliegen einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser unerwünschten Wirkungen. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten, die sich einer vorhergehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von Fluorouracil zu beginnen.

Bei Patienten, die mit 5-FU HEXAL® 50 mg/ml in Kombination mit Calciumfolinat-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

Bei Auftreten folgender toxischer Erscheinungen ist die Medikation unbedingt sofort abzubrechen:

- rascher Abfall der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) während der Behandlung oder Auftreten einer Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukozytenzahl < 3.000/µl), einer Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytenzahl < 80.000/µl), Entzündungen der Mundschleimhaut, Entzündung der Speiseröhre und des Rachens, Schleimhautentzündungen, Durchfall, Geschwürbildung und Blutungen der Magen-Darm-Schleimhaut, Blutungen jeglicher Lokalisation, unstillbares Erbrechen sowie beim Auftreten anderer schwerer Nebenwirkungen (z. B. Störung am Nervensystem, Schädigungen des Herzens).

Nach Abklingen der Blutbildveränderungen (Wiederanstiegen der weißen Blutkörperchen auf mindestens 3.000 - 5.000/µl, der Blutplättchen auf 80.000 - 100.000/µl) kann die Behandlung mit einer um ein Drittel bis die Hälfte reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht andere bestehende Nebenwirkungen (s.o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

- 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.

Vor und während der Therapie mit Fluorouracil werden die folgenden Verlaufskontrollen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen
- Blutbild einschl. Differenzialblutbild und Blutplättchen vor jeder Fluorouracil-Applikation
- Nierenwerte (Retentionswerte)
- Leberwerte

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluorouracil (allein oder in Kombination mit Levamisol) und oralen Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien) ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

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

Wegen der potenziell mutagenen und karzinogenen Wirkung gelten für das Pflegepersonal und die Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Beim Umgang mit Fluorouracil ist jeder Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Die Zubereitung muss mit Hilfe eines absolut aseptischen Arbeitsverfahrens erfolgen. Die Verwendung einer Werkbank mit vertikaler Luftströmung (LAF) wird empfohlen. Schutzkleidung getragen werden. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen.

Bei Anwendung von 5-FU HEXAL® 50 mg/ml mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor Beginn der Behandlung, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. 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 gegen Viren gerichtete (antivirale) Arzneimittel (Sorivudin und Brivudin oder deren Abkömmlinge) oder Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin) einnehmen.

Alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktionen beeinträchtigen (z. B. andere Zytostatika), können die unerwünschten Wirkungen von Fluorouracil erhöhen. Fluorouracil kann an der Haut die unerwünschten Wirkungen von Strahlentherapien verstärken.

Calciumfolinat verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können schwerwiegende, z. T. tödlich verlaufende Durchfälle, aber auch eine Verstärkung der Knochenmarktoxizität mit Beinrumpfung der Blutbildung auftreten. Eine Häufung derartiger Todesfälle wurde insbesondere bei einem Applikationsschema von wöchentlich einmal einem i.v.-Bolus von 600 mg/m² Körperoberfläche Fluorouracil in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

Cimetidin und Interferone können den Plasmaspiegel von Fluorouracil erhöhen. Dies kann die unerwünschten Wirkungen von Fluorouracil verstärken.

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

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metronidazol wurden eine Erhöhung der Fluorouracil-Serumspiegel und verstärkte unerwünschte Wirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Gabe beider Substanzen sollte deswegen vermieden werden.

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

Bei Patientinnen, die zusätzlich zu Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil ein harntreibendes Mittel (Diuretikum) vom Thiazid-Typ erhielten, sank die Granulozytenzahl stärker als nach gleichen Zytostatika-Zyklen ohne Thiazid.

Bei gleichzeitiger Gabe von Vinorelbin und Fluorouracil/Folinsäure können schwere Schleimhautentzündungen (Mukositiden) mit Todesfolge auftreten.

In Einzelfällen wurde bei mit Warfarin behandelten Patienten, die zusätzlich Fluorouracil allein oder in Kombination mit Levamisol erhielten, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet.

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

Gemcitabin kann die systemische 5-FU-Belastung erhöhen.

Allgemeine Hinweise

Zytostatika können die Antikörperbildung nach einer Gripeschutzimpfung (Influenza-Impfung) mindern. Zytostatika können das Risiko einer Infektion nach Lebendimpfung erhöhen.

Wichtigste Inkompatibilitäten (chemische Unverträglichkeiten)

Fluorouracil darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Fluorouracil darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion vermischt werden.

Über chemische Unverträglichkeiten (Inkompatibilitäten) mit folgenden Substanzen wurde berichtet: Cisplatin, Cytarabin, Diazepam, Doxorubicin, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Leucovorin, Methotrexat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Ernährungslösungen, Vinorelbin.

Schwangerschaft und Stillzeit

5-FU HEXAL® 50 mg/ml darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten für eine wirksame Empfängnisverhütung sorgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

5-FU HEXAL® 50 mg/ml darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Fluorouracil kann durch Übelkeit und Erbrechen indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen führen. Daher sollte während der Behandlung mit Fluorouracil das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

3 Wie ist 5-FU HEXAL® 50 mg/ml 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 die Applikationsweisen und Dosierungsempfehlungen für Fluorouracil stark variieren und eine optimale Dosierung bislang nicht bekannt ist, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Einzelheiten hinsichtlich der aktuellen Fachliteratur entnommen werden.

Monotherapie

In der Monotherapie werden in der Regel 370 - 400 mg Fluorouracil/m² Körperoberfläche (z. T. aber auch deutlich höhere Dosen) in unterschiedlichen Zeitabständen und Anwendungsarten appliziert.

Polychemotherapie

In Kombination mit anderen Zytostatika wird Fluorouracil in unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsweisen angewendet. Überwiegend liegt der berichtete Dosierungsbereich zwischen 500 - 600 mg/m² Körperoberfläche i.v., appliziert zu bestimmten Zeitpunkten des jeweiligen Kombinationschemotherapieprotokolls.

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

ERWACHSENE

5-FU HEXAL® 50 mg/ml wird in der Monotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet.

Fortgeschrittener Darmkrebs (kolorektales Karzinom)

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

Die folgenden Schemata wurden bei Erwachsenen und Älteren zur Therapie des fortgeschrittenen 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 aufeinander folgenden Tagen (Tage 1 und 2 des Zyklus) im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 200 mg/m² Calciumfolinat über 2 Stunden Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m² mit nachfolgender Infusion von 600 mg/m² Fluorouracil über 22 Stunden verabreicht.

Wöchentliches Therapieprotokoll

Alle 7 Tage wird eine intravenöse Infusion von 500 mg/m² Calciumfolinat über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion eine Stunde nach Calciumfolinat-Infusion verabreicht. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle

An 5 aufeinander folgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (20 mg/m²) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion verabreicht; Wiederholung alle 4 - 5 Wochen.

An 5 aufeinander folgenden Tagen wird nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (200 mg/m²) Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m² 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.

Dosismodifikation bei der Kombinationstherapie mit Calciumfolinat

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

Fortgeschrittener Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom)

Als Monochemotherapie in Tageseinzeldosen von 400 - 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 1.000 mg/m² KOF als i.v.-Dauerinfusion.

Fortgeschrittener Magenkrebs (Magenkarzinom)

Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500 - 600 mg/m² KOF als i.v.-Bolusinjektion.

Fortsetzung auf der Rückseite >>

Fortgeschrittener und/oder metastasierter Brustkrebs (Mammakarzinom)

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 (Leukozytenzahl < 2.500/μl),
- Thrombopenie (Thrombozytenzahl < 75.000/μl),
- Mundschleimhautentzündung (Stomatitis), Entzündungen der Speiseröhre (Ösophagitis),
- Erbrechen, das durch die Gabe eines Antiemetikums nicht zu beherrschen ist,
- Durchfall (Diarrhö),
- Geschwürbildung (Ulzerationen) und Blutungen im Magen-Darm-Bereich,
- sonstige Blutungen (Hämorrhagien),
- Störungen des Nervensystems (neurotoxische Störungen),
- Schädigung des Herzens (kardiotoxische Störungen).

Nach Wiederansteigen der weißen Blutkörperchen (≥ 3.500/μl) bzw. der Blutplättchen (≥ 100.000/μl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht andere Nebenwirkungen (s.o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

KINDER

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

PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER LEBER- ODER NIERENFUNKTION

Bei gestörter Leber- oder Nierenfunktion sind keine Dosisreduktionen erforderlich. Nur im Fall einer gleichzeitig gestörten Leber- und Nierenfunktion sollten Dosisreduktionen erwogen werden, in schwereren Fällen um ein Drittel bis um die Hälfte.

Art der Anwendung

5-FU HEXAL® 50 mg/ml wird intravenös als Bolus oder (Dauer-)Infusion appliziert. Die Anwendungsrichtlinien sind genau zu beachten.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Die Therapie sollte abgesetzt werden bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung sowie beim Auftreten unerwünschter Wirkungen, die einer Weiterführung der Therapie entgegenstehen.

Wenn bei Ihnen 5-FU HEXAL® 50 mg/ml in zu großen Mengen angewendet wurde

Symptome der Vergiftung

Als Folge einer Überdosierung treten meist folgende Nebenwirkungen verstärkt auf: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (Diarrhö), schwere Schleimhautentzündungen, Geschwürbildung (Ulzerationen) und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Knochenmarkdepression (Thrombopenie, Leukopenie, Agranulozytose).

Therapie von Vergiftungen

Ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) steht nicht zur Verfügung. Beim Auftreten von Vergiftungserscheinungen sollte die Anwendung von Fluorouracil sofort abgebrochen werden. Es sind symptomatische Behandlungsmaßnahmen einzuleiten.

Die Therapie einer ausgeprägten Hemmung der Blutbildung im Knochenmark (Knochenmarksuppression) muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht unter Umständen im Ersatz der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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

Herzschädigungen treten meist während oder wenige Stunden nach dem ersten Anwendungszyklus und erneut bei Reexposition auf.

Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder Herzmuskelschädigung (Kardiomyopathie) ist das Risiko eine Angina pectoris oder einen Herzinfarkt zu erleiden, erhöht. Bei Angina pectoris, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz sind die üblichen Therapien einzuleiten.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Venenentzündung (Thrombophlebitis)

Sehr selten: Hypotension

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust (Anorexie), Entzündungen der Mundschleimhaut, Entzündungen der Speiseröhre (Ösophagitis mit retrosternalem Brennen), Rachenentzündung (Pharyngitis) mit Schluckstörungen, Entzündungen der Mastdarmwand (Proktitis) mit wässrigem Durchfall

Gelegentlich: Geschwüre der Darmwand mit blutigem Durchfall

Nebenwirkungen an Magen und Darm treten häufig auf und können lebensbedrohlich sein. Beim Auftreten schwerer gastrointestinaler unerwünschter Wirkungen ist die Behandlung abzubrechen. Durch Fluorouracil verursachte Läsionen können alle Abschnitte des Verdauungstraktes betreffen und z. B. zu Schluckstörungen, retrosternalem Brennen, wässrigem Durchfall und Entzündungen der Mastdarmwand führen. Bei i.v.-Dauerinfusion erweist sich eher die Mundschleimhautentzündung (Stomatitis) als die Hemmung der Blutbildung im Knochenmark (Myelosuppression) als dosislimitierend. Ab Dosierungen von 350 mg/m² Körperoberfläche ist nach 1 bis 3 Wochen häufig (in bis zu 50 % der Fälle) mit dem Auftreten von Mundschleimhautentzündungen zu rechnen.

Übelkeit und Erbrechen treten häufig und insbesondere in der Anfangsphase der Therapie auf. Sofern sie mit Antiemetika nicht beherrscht werden können, ist die Behandlung abzubrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberzellschädigungen

Sehr selten: Absterben von Lebergewebe (Lebernekrosen), das teilweise tödlich verlief.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Haarausfall bis zur vollständigen Alopecie. „Hand-Fuß-Syndrom“ (hand-foot-syndrome) mit Sensibilitätsstörungen (Dysästhesien) sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen

Das „Hand-Fuß-Syndrom“ tritt nach i.v.-Dauerinfusion häufiger als nach i.v.-Bolusinjektion von Fluorouracil auf.

Gelegentlich: Meist juckende makulopapulöse Hautausschläge (Exantheme) an Rumpf und Extremitäten, trockene Haut mit Rissen (Fissuren), Hautentzündung (Dermatitis), Nesselausschlag (Urtikaria) und Lichtempfindlichkeit (Photosensibilität), Dunkelfärbung (Hyperpigmentierung) oder Abblässung (Pigmentverlust) der Haut sowie diffuse Nagelveränderungen (einschließlich Pigmentveränderungen, Nagelablösung, Nageldestrophierte, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts sowie Nagelfalzentzündung [Paronychie])

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Nasenknochennekrose

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Störung der Spermien-Entwicklung oder des Eisprungs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, verzögerte Wundheilung, Nasenbluten, erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut (Hyperurikämie)

Gelegentlich: Wasserverlust, Blutvergiftung (z.T. akut einsetzend und lebensbedrohlich), Fieber

Kombinationstherapie mit Calciumfolinat

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab, bedingt durch die Verstärkung der durch Fluorouracil verursachten unerwünschten Wirkungen.

Monatliches Therapieprotokoll

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig (> 10 %): Erbrechen und Übelkeit

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle

Sehr häufig (> 10 %): (schwere), die Schleimhaut betreffende, unerwünschte Wirkungen

Keine Verstärkung der anderen durch Fluorouracil ausgelösten unerwünschten Wirkungen (z. B. Störungen am Nervensystem)

Wöchentliches Therapieprotokoll

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig (> 10 %): Durchfall höheren Schweregrades und Wasserverlust, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.