Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fluorouracil Aristo 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 oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Fluorouracil Aristo und wofür wird es angewendet?

Fluorouracil Aristo ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten gegen Krebs eingesetzt wird. Fluorouracil Aristo gehört zur Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloga).

Anwendungsgebiete
- fortgeschrittener und/oder metastasierter Krebs des Dickdarms und des Enddarms
- adjuvante Chemotherapie bei Dickdarmkrebs Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener Entfernung des Primärtumors
- adjuvante Chemotherapie bei Krebs des Enddarms Stadium II (T3-4) und III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener Entfernung des Primärtumors
- fortgeschrittener Magenkrebs
- fortgeschrittener Bauchspeicheldrüsenkrebs
- fortgeschrittener Speiseröhrenkrebs
- fortgeschrittener und/oder metastasierter Brustkrebs
- adjuvante Therapie bei primär einwachsendem Brustkrebs
- bestimmte Tumoren im Kopf-Hals-Bereich:
- bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht operablen lokal fortgeschrittenen Tumoren
- bei lokal erneut auftretenden Tumoren und Fernabsiedelungen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fluorouracil Aristo beachten?

Fluorouracil Aristo darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Fluorouracil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nicht aktiv ist (vollständiger DPD-Mangel),

- wenn bei Ihnen eine verminderte Bildung von Blutzellen (Knochenmarkdepression), z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie, vorliegt,
- wenn Sie unter Blutungen, Entzündung der Mundschleimhaut, Bildung von Geschwüren im Mund und Magen-Darm-Trakt, schwerem Durchfall, schweren Funktionsstörungen der Nieren, Plasmabilirubinwerten > 85 µmol/l leiden,
- wenn bei Ihnen schwere Blutbildveränderungen, schwere Leberfunktionsstörungen, akute Infektionen oder ein schlechter Ernährungszustand vorliegen,
- wenn Sie im Rahmen einer Herpes-Zoster-Therapie (Windpocken oder Gürtelrose) mit Brivudin behandelt werden oder innerhalb der letzten 4 Wochen behandelt wurden. Sie dürfen Fluorouracil Aristo (Fluorouracil) 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 Aristo möglicherweise erheblich. Diese Wechselwirkung kann tödlich sein. 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.
- aktive Impfungen sollten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Fluorouracil-Therapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpflingen sollte vermieden werden.

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

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

Fluorouracil Aristo sollte nur von Ärzten, die in der Tumortherapie erfahren sind, angewendet 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 einschl. Differentialblutbild und Thrombozyten; Retentionswerte; Leberwerte

Bestehende Infektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Fluorouracil Aristo behandelt werden.

Wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit Fluorouracil Aristo (Fluorouracil), kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Daher sollten Sie regelmäßig auf einen erhöhten Phenytoin-Blutspiegel untersucht werden.

<u>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u>

Bei Auftreten folgender toxischer Erscheinungen ist die Medikation unbedingt sofort abzubrechen: Rascher Abfall der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) während der Behandlung oder Auftreten einer verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukozytopenie; Leukozytenzahl < 3.500/µl), verminderte Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie; Thrombozytenzahl < 100.000/µl), Mundschleimhautentzündungen, Entzündungen der Speiseröhre oder des Rachens, Schleimhautentzündungen, Durchfall, Geschwürbildung und Blutungen der Magen-Darm-Schleimhaut, Blutungen jeglicher Lokalisation, unstillbares Erbrechen sowie beim Auftreten anderer schwerer Nebenwirkungen (z. B. Störungen am Nervensystem, Schädigungen des Herzens). Nach Abklingen der Blutbildveränderungen (Wiederansteigen der Leukozyten auf mindestens 3.500/µl , der Thrombozyten auf mindestens 100.000/µl) kann die Behandlung mit einer ggf. 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. Flüssigkeitsersatz. Leichter Durchfall kann auf Medikamente gegen Durchfall ansprechen. Bei mäßigem bis schwerem Durchfall reichen sie jedoch nicht aus.

Fluorouracil/ Calciumfolinat
Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von Fluorouracil, besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind verminderte Anzahl weißer Blutzellen, Entzündung des Mund- Rachenraumes, Entzündung des Magen-Darmtraktes und/oder Durchfall. Wenn Calciumfolinat und Fluorouracil in Kombination angewandt werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit Fluorouracil und Calciumfolinat sollte bei Patienten mit Symptomen einer Nebenwirkung im Magen-Darmtrakt (gastrointestinale Toxizität), unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Durchfall ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit Durchfall vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis keine Symptome mehr auftreten, da eine rasche klinische zum Tod führende Verschlechterung, auftreten kann. Wenn Durchfall und/oder Entzündung der Mundschleimhaut auftritt, 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 Toxizitäten. 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 eine kombinierte Fluorouracil/Calciumfolinat-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

Bei Patienten, die mit Medikamenten, die Blutgerinnung hemmen, behandelt werden und zusätzlich Fluorouracil (allein oder in Kombination mit Levamisol) erhalten, ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Anwendung von Fluorouracil Aristo zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker 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.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Sie dürfen Brivudin (ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von Gürtelrose oder Windpocken) während einer Behandlung mit Fluorouracil (einschließlich jeglicher Anwendungspausen, während der Sie keine Fluorouracil Behandlung erhalten) 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 2. „Fluorouracil Aristo darf nicht angewendet werden".

Sie müssen außerdem besonders vorsichtig sein, wenn Sie Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin) einnehmen.

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.

Calciumfolinat verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung treten verstärkte gastrointestinale Toxizität (unerwünschte Wirkungen am Magen-Darm-Trakt) mit schwerwiegenden, z. T. tödlich verlaufenden Diarrhöen (Durchfällen), aber auch einer Verstärkung der Knochenmarktoxizität mit Beeinträchtigung der Blutbildung auf. Von einer Häufung derartiger Todesfälle wurde insbesondere bei einem Applikationsschema von wöchentlich einmal 600 mg/m² Körperoberfläche Fluorouracil als Bolus i.v. in Kombination mit Calciumfolinat berichtet.

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

Cimetidin kann, ebenso wie Interferone, den Plasmaspiegel von Fluorouracil erhöhen. Dies kann die unerwünschten Wirkungen von Fluorouracil verstärken.

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

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Metronidazol wurde eine Erhöhung der Fluorouracil-Serumspiegel und verstärkte Toxizität beobachtet. Die gleichzeitige Gabe beider Substanzen sollte vermieden werden.

In einer Studie wurde das thromboembolische Risiko für Patientinnen mit Mammakarzinom (bösartige Geschwulst der Brust) bei einer Kombinationsbehandlung von Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil und Tamoxifen erhöht.

Entwässerungsmittel vom Thiazidtyp können bei gleichzeitiger Gabe mit Antitumormitteln deren toxische Wirkungen auf das Knochenmark verstärken.

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

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

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

Gemcitabin kann die systemische Fluorouracil-Belastung erhöhen.

Sowohl die Wirksamkeit als auch Toxizität von Fluorouracil können sich bei gleichzeitiger Gabe von Fluorouracil mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Cisplatin, Doxorubicin), Interferon-α oder Folinsäure erhöhen.

In Kombination mit anderen das Knochenmark unterdrückenden Substanzen ist eine Dosisanpassung notwendig; vorausgehende oder gleichzeitige Strahlenbehandlung kann eine Verringerung der Dosis notwendig machen. Die negative Auswirkung von Anthrazyklinen auf das Herz kann sich erhöhen.

Aminophenazon, Phenylbutazon und Sulfonamide sollten nicht vor oder während der Behandlung verabreicht werden.

Gleichzeitige Gabe von Allopurinol kann die Toxizität und Wirksamkeit von Fluorouracil herabsetzen.

Die Wirksamkeit von Fluorouracil kann herabgesetzt werden durch die Gabe von Chlordiazepoxid, Disulfiram, Grisefulvin und Isoniazid.

Impfstoffe: Die normalen Abwehrkräfte werden durch Fluorouracil herabgesetzt, hierbei vermindert sich die Immunantwort. Lebendimpfstoffe können zu einer erhöhten Virusvermehrung führen.

Das Auftreten vom hämolytisch-urämischen Syndrom wurde bei der Behandlung mit Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin berichtet.

Wichtigste Inkompatibilitäten (chemische Unverträglichkeiten)
Fluorouracil darf bei der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

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

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft
Fluorouracil, der Wirkstoff von Fluorouracil Aristo, kann erbgutschädigend wirken. Daher dürfen Sie während Schwangerschaft Fluorouracil Aristo nicht anwenden. Weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter wird empfohlen, während der Chemotherapie und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger zu werden. Während dieser Zeit müssen Sie wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen praktizieren. Sollten Sie während eines Behandlungszyklus schwanger werden, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren und die Möglichkeit einer genetischen Beratung nutzen.

Stillzeit
Sie dürfen während der Behandlung nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit
Fluorouracil Aristo kann sich negativ auf die Fruchtbarkeit auswirken. Männlichen Patienten wird daher geraten, während der Behandlung sowie anschließend über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten kein Kind zu zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Bei der Behandlung mit Fluorouracil Aristo 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!

Fluorouracil Aristo enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 7,9-8,2 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml Lösung. Dies entspricht 0,39-0,4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Fluorouracil Aristo anzuwenden?

Wenden Sie diese Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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 die Applikationsweisen und Dosierungsempfehlungen für Fluorouracil stark variieren und eine optimale Dosierung bislang nicht bekannt ist, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Einzelheiten müssen der aktuellen Fachliteratur entnommen werden.

Monotherapie
In der Fluorouracil Monotherapie werden in der Regel 370-400 mg/m^2 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 angewandt. Überwiegend liegt der berichtete Dosierungsbereich zwischen 500-600 mg/m^2 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
Fluorouracil wird in der Monochemotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet.

Fortgeschrittener oder metastasierter Krebs des Dickdarms und Enddarms
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 aufeinander folgenden Tagen (Tag 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
Einmal wöchentlich wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von 500 mg/m² Calciumfolinat

über 2 Stunden Fluorouracil 500 mg/m² als i.v. Bolusinjektion eine Stunde nach Beginn der 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.

Veränderung der Dosierung bei Kombinationstherapie mit Calciumfolinat
Unter der Kombinationstherapie mit Calciumfolinat 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 Calciumfolinat-Dosierung ist nicht notwendig.

Adjuvante Chemotherapie von Dickdarmkrebs Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener Entfernung des Primärtumors
Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

Wöchentliches Therapieprotokoll
Einmal wöchentlich über 6 Wochen wird im Anschluss an eine intravenöse Infusion von Calciumfolinat (500 mg/m² KOF) über 2 Stunden Fluorouracil in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF intravenös als Bolus 1 Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion verabreicht. Es werden 6 Zyklen mit 2 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen empfohlen. Unabhängig von Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen sollte die Therapie nicht länger als ein Jahr dauern.

Therapieprotokoll mit „low-dose"-Folinsäure
An 5 aufeinander folgenden Tagen wird unmittelbar nach einer Bolusinjektion von Calciumfolinat (20 mg/m²) Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m² intravenös als Bolus für insgesamt 6 Therapiezyklen verabreicht. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Dosisanpassungen können in Abhängigkeit vom Auftreten toxischer Nebenwirkungen notwendig werden.

Therapieunterbrechung bei Auftreten von Blutbildveränderungen

Leukozyten < 3.500 oder Thrombozyten < 100.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) und Thrombozyten (≥ 100.000)
Leukozyten < 2.500 oder Thrombozyten < 75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) und Thrombozyten (≥ 100.000) jedoch für mindestens 3 Wochen

Therapieunterbrechung bei Auftreten von Veränderungen im Magen- Darmbereich

Leichte bis mittelschwere Stomatitis u./o. leichte Diarrhö (2 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt

Schwere Stomatitis u./o. mittelschwere bis schwere Diarrhö (3-6 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt jedoch für mindestens 3 Wochen
Gastrointestinale Blutungen, behindernde Diarrhö (≥ 7 Stühle/Tag) ± exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!

Adjuvante Chemotherapie bei Krebs des Enddarms Stadium II (T3-4) und III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors
Im Rahmen einer Radiochemotherapie wird Fluorouracil vor Beginn der Radiotherapie in einer Dosierung von 500 mg/m^2 KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 der 1. und 5. Behandlungswoche angewendet. Während der nachfolgenden Radiotherapie wird Fluorouracil bei gleicher Dosierung an den Tagen 1 bis 3 der 9. und 13. Behandlungswoche und anschließend (Woche 4 und 8 nach Beendigung der Radiotherapie) in einer Dosierung von 450 mg/m^2 KOF intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 angewendet.

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

Fortgeschrittener Speiseröhrenkrebs
In Kombination mit Cisplatin wird Fluorouracil als 24-h-Dauerinfusion in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus' angewendet; Wiederholung alle 3(-4) Wochen.

Bezüglich der Anwendung von Fluorouracil/Cisplatin im Rahmen einer kombinierten Radio-Chemotherapie wird auf die Fachliteratur verwiesen.

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

Adjuvante Therapie bei primär einwachsendem Brustkrebs
Im Rahmen einer Polychemotherapie wird Fluorouracil Aristo in Tageseinzeldosen von 500-600 mg/m^2 KOF i.v. angewendet (z. B. CMF, FEC, FAC).

Krebs des Kopf-Hals-Bereiches
- bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht operablen lokal fortgeschrittenen Tumoren:
  Im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie (Radiotherapie plus Cisplatin/Fluorouracil) wird Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m2 KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus' (Wiederholung alle 3 bis 4 Wochen) angewendet.
- bei lokal erneut auftretenden Tumoren und Fernabsiedlungen:
  In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und eventuell vorhandenen Komorbiditäten wird Fluorouracil in einer Dosierung von 1.000 mg/m2 KOF als Dauerinfusion über 24 Stunden an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus' in Kombination mit Cisplatin (Wiederholung alle 3 Wochen) bzw. an den Tagen 1 bis 4 eines Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin angewendet (Wiederholung alle 3 Wochen).

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion
Bei Auftreten folgender toxischer Symptome ist die Behandlung mit Fluorouracil sofort abzubrechen:
- verminderte Anzahl weißer Blutzellen (Leukozytopenie) (< 2.500/µl)
- verminderte Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) (< 75.000/µl)
- Entzündungen in Mund- und/oder Speiseröhre

- Erbrechen, das durch die Gabe eines Antiemetikums nicht zu beherrschen ist
- Durchfall
- Geschwüre und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- erhöhte Blutungsneigung
- Störungen des Nervensystems
- Störungen des Herzens

Nach Wiederansteigen der weißen Blutzellen (Leukozyten) (> 3.500/µl) bzw. der Blutplättchen (Thrombozyten) (> 100.000/µl) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht alle 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.

Wie und wann sollte Fluorouracil Aristo anwendet werden?
Fluorouracil wird intravenös als Bolus oder (Dauer)-Infusion appliziert.

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, fortschreitender Erkrankung sowie beim Auftreten einer Weiterführung der Therapie entgegenstehender unerwünschter Wirkungen.

Wie lange sollte Fluorouracil Aristo angewendet werden?
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 Aristo abgesetzt werden.

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

Wenn Sie eine größere Menge Fluorouracil Aristo angewendet haben als Sie sollten
Zeichen der Überdosierung sind z. B. schwere Magen-Darm-Beschwerden mit Durchfällen, ausgeprägte Schädigung des Knochenmarks (Myelosuppression), die im Allgemeinen 10-14 Tage nach Therapiebeginn auftritt (z. T. aber auch akut einsetzt) sowie schwere Schleimhautentzündungen. Die Therapie einer ausgeprägten Toxizität muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht bei schwerer Schädigung des Knochenmarks unter Umständen im Ersatz der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden. Beim Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Gabe von Fluorouracil sofort abgebrochen werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

Weitere Nebenwirkungen können sein:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- herabgesetzte blutbildende Funktion des Knochenmarks, Verminderung bestimmter Zellen im Blut (Leukopenie, Neutropenie, und Thrombozytopenie)
- Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit
- Ischämie- oder Kardiomyopathie-typische EKG-Veränderungen, Angina pectoris
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit (Anorexie), Entzündungen im Bereich der Mundschleimhaut, der Speiseröhre, des Rachens, des Mastdarms (Stomatitis), Ösophagitis (mit retrosternalem Brennen), Pharyngitis (mit Dysphagie), Proktitis (mit wässrigem Durchfall)
- geringer, bis vollständiger Haarausfall, Hautentzündungen (Dermatitis), „Hand-Fuß-Syndrom“ (hand-foot-syndrome) mit Sensibilitätsstörungen, sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen
- (schwere) Veränderung der Schleimhäute
- Durchfall höheren Schweregrades und Verminderung des Körperwassers, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können
- Infektionen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Mangel bestimmter Zellen im Blut (Agranulozytose), starke Verminderung der Blutzellen aller Systeme (Panzytopenie), Blutarmut (Anämie)
- erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut (Hyperurikämie)
- nichtentzündliche Erkrankungen oder Schädigungen des Gehirns [(Leuko-)Enzephalopathien] mit den entsprechenden Symptomen (zerebelläre Ataxie, Muskelschwäche, Orientierungsstörungen, Verwirrtheit und Koma)
- Krämpfe der Bronchien (Bronchospasmen)
- trockene Haut mit Rissen (Fissuren)
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen zusammen mit Fieber

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock, Fieber
- Augenzittern (Nystagmus), Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen, Kopfschmerzen und Euphorie
- Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis), Doppelsehen (Diplopie), Visusminderung, Photophobie, Bindehautentzündung (Konjunktivitis) (z. T. mit Ulzerationen), Entzündung der Lidränder (Blepharitis), verschwommenes Sehen, Fibrosen des Tränenkanals, Störungen der Augenmotilität, übermäßiger Tränenfluss
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt, in Einzelfällen tödliche Verläufe), Rhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), entzündliche Erkrankung des Herzmuskels (Myokarditis, in Einzelfällen tödliche Verläufe), Brustschmerzen, linksventrikuläre Dysfunktion, kardiogener Schock
- Venenentzündung (Thrombophlebitis)
- schwere Schädigungen der Darmwand mit blutigem Durchfall, Austrocknung und Blutvergiftung (Dehydratation und Sepsis, z. T. akut einsetzend und lebensbedrohlich), Leberzellschädigungen

- Absterben von Zellen des Nasenknochens
- Nierenversagen
- Störungen der Bildung von Spermien und des Eisprungs

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Nesselsucht (Urtikaria), Lichtempfindlichkeit, vermehrte Pigmentierung oder Pigmentverlust der Haut sowie diffuse Nagelveränderungen (einschließlich Pigmentveränderungen, Nagelablösung, Mangelversorgung des Nagels mit Nährstoffen, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts sowie Nagelfalzentzündung)

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
- 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 Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose)
- Hirninfarkt wurde berichtet bei kombinierter Chemotherapie (z. B. Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin)
- Nasenbluten (Epistaxis), niedriger Blutdruck (Hypotension)
- Einzelfälle von Lebernekrosen (z. T. mit tödlichem Ausgang)
- (in Einzelfällen) Hautausschlag (meist juckende knotige Pusteln am gesamten Körper)
- vereinzelte Berichte zeigen eine verlängerte Zeit der Blutgerinnung, wenn Fluorouracil zusammen mit Warfarin verabreicht wurde. Gemcitabin könnte die systemische Fluorouracil-Verfügbarkeit erhöhen
- Herzstillstand

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
- Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis)
- hyperammonämische Enzephalopathie (eine Funktionsstörung des Gehirns, die durcherhöhte Ammoniakwerte verursacht wird)
- Herzbeutelentzündung

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 Aristo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Aufbewahrungsbedingungen
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Zwischen 15 °C und 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren. Bei Aufbewahrung bei niedrigen Temperaturen ist die Ausfällung von Kristallen möglich.

Haltbarkeit nach Anbruch
Nach Anbruch Reste verwerfen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung
Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Mischung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.
Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Mischung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) unter Ausschluss von Tageslicht aufzubewahren.
Die Durchstechflaschen sind zur Einmalentnahme bestimmt. Nach Anbruch Reste verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter **www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.**

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fluorouracil Aristo enthält
Der Wirkstoff ist: Fluorouracil
1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Fluorouracil.
Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid-Lösung 20 %, Wasser für Injektionszwecke

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

Packungsgrößen:
Fluorouracil Aristo ist in Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen erhältlich.

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.

Pharmazeutischer Unternehmer
Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

Hersteller
Bhardwaj Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2020.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:
Beim Umgang mit Fluorouracil Aristo 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 Personal 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 anwenden!
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.

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

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

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

Entsorgung
Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial wie z. B. Spritzen, Kanülen, die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von Fluorouracil Aristo verwendet wurden, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.