

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung

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

1. Was ist Fluorouracil-GRY® und wofür wird es angewendet?

Fluorouracil-GRY® ist ein Zytostatikum (Krebsmittel).

Fluorouracil ist angezeigt zur Behandlung folgender bösartiger Geschwülste (Karzinome):

- Geschwulst des Dickdarms (fortgeschrittenes kolorektales Karzinom)
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- Geschwulst der Bauchspeicheldrüse (fortgeschrittenes Pankreaskarzinom)
- Geschwulst der Brust (fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fluorouracil-GRY® beachten?

Fluorouracil-GRY® darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- bei Knochenmarkdepression
- bei schweren Blutbildveränderungen
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- bei akuten Infektionen
- bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- in Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 2.)
- wenn Sie unter einer Windpocken- bzw. Gürtelrosentherapie (Herpes zoster) stehen. Sie dürfen Fluorouracil-GRY® (5-Fluorouracil, 5-FU, Fluorouracil) nicht im Rahmen einer Krebs-Chemotherapie einnehmen bzw. 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-GRY® möglicherweise erheblich. Diese Wechselwirkung kann tödlich verlaufen. Daher dürfen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit einer Fluorouracil-Chemotherapie anwenden. Frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Herpes zoster-Therapie mit Brivudin können Sie eine

Chemotherapie mit Fluorouracil beginnen. Wenn Sie wegen einer Herpes zoster-Infektion behandelt werden oder vor kurzem behandelt worden sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt über die eingenommenen Arzneimittel.

- wenn Sie wissen, dass bei Ihnen das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) nicht aktiv ist (vollständiger DPD-Mangel).
- Im zeitlichen Zusammenhang mit einer Fluorouracil-Therapie sollten aktive Impfungen nicht durchgeführt werden. Der Kontakt mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Fluorouracil-GRY® anwenden,

- wenn Sie wissen dass bei Ihnen ein teilweiser Mangel der Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) vorliegt.
- wenn Sie ein Familienmitglied haben, bei dem ein teilweiser oder vollständiger Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) vorliegt.
- wenn Sie Herzbeschwerden haben. Informieren Sie Ihren Arzt, falls bei Ihnen während der Behandlung Schmerzen im Brustkorb auftreten.

DPD-Mangel:

DPD-Mangel ist eine genetische Veranlagung, die normalerweise nicht mit Gesundheitsproblemen verbunden ist, bis man bestimmte Arzneimittel anwendet. Wenn Sie einen DPD-Mangel haben und Fluorouracil-GRY® anwenden, besteht bei Ihnen ein erhöhtes Risiko, dass schwere Nebenwirkungen auftreten (aufgeführt unter 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-GRY® 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.

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

Wegen der potentiell 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. Beim Umgang mit Fluorouracil muss Schutzkleidung getragen werden. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Fluorouracil auszuschließen.

Schädigungen der Darmwand erfordern eine dem Schweregrad entsprechende symptomatische Behandlung, z. B. Flüssigkeitsersatz. Leichte Diarrhö kann auf Antidiarrhoika ansprechen. Bei mäßiger bis schwerer Diarrhö reichen sie jedoch nicht aus.

Vor und während der Therapie mit Fluorouracil werden folgende Verlaufsuntersuchungen empfohlen:

- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
- Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozyten vor jeder Fluorouracil-Applikation
- Retentionswerte
- Leberwerte.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluorouracil und oralen Antikoagulantien ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit Fluorouracil (5-FU) kann zu erhöhten Konzentrationen von Phenytoin im Blut führen. Daher sollten Sie regelmäßig auf eine erhöhte Phenytoin-Konzentration im Blut untersucht werden.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Fluorouracil-GRY® 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.

[Der Text des Warnhinweises in diesem Kästchen soll fett gedruckt werden]

Sie dürfen Brivudin (ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von Gürtelrose oder Windpocken) während einer Behandlung mit 5-Fluorouracil (einschließlich jeglicher Anwendungspausen, während der Sie keine 5-Fluorouracil-Injektion oder Infusion 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 5-Fluorouracil beginnen. Siehe auch Abschnitt „Fluorouracil-GRY® darf nicht eingenommen werden“.

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

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

Calciumfolinat verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung können schwerwiegende z. T. tödlich verlaufende Diarrhöen (Durchfälle) 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, Metronidazol und Interferone können den Plasmaspiegel von Fluorouracil erhöhen. Dies kann die toxischen Wirkungen von Fluorouracil verstärken.

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

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 Behandlung mit Fluorouracil und Levamisol werden häufig leberschädigende (hepatotoxische) Wirkungen (Anstieg von alkalischer Phosphatase, Transaminasen oder Bilirubin) beobachtet.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom (bösartige Geschwulst der Brust), die eine Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil und Tamoxifen erhielten, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse.

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

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

Allgemeine Hinweise

Zytostatika können die Antikörperbildung nach einer Grippeimpfung (Influenzaimpfung) mindern. Zytostatika können das Risiko einer Infektion nach Lebendimpfung erhöhen.

Wichtigste Inkompatibilitäten (chemische Unverträglichkeit)

Fluorouracil-GRY® darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen i.v.-Injektion oder -Infusion gemischt werden.

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

Über Inkompatibilitäten mit folgenden Substanzen wurde berichtet:

Cisplatin, Cytarabin, Doxorubicin, Calciumfolinat, Methotrexat, Vinorelbin, Diazepam, Droperidol, Filgrastim, Galliumnitrat, Metoclopramid, Morphin, Ondansetron, parenterale Ernährungslösungen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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

Schwangerschaft

Fluorouracil, der Wirkstoff von Fluorouracil-GRY®, kann erbgutschädigend wirken und darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewandt werden. Weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter wird empfohlen, während der Chemotherapie und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger zu werden.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Männern, die mit Fluorouracil-GRY® behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der Behandlung mit Fluorouracil-GRY® 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 Kraftfahrzeuge! Bedienen Sie keine elektrischen Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Fluorouracil-GRY® Injektionslösung enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 10,35 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml. Dies entspricht 0,52% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Fluorouracil-GRY® anzuwenden?

Wenden Sie dieses 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 empfohlene Dosis beträgt

Die Behandlung mit Fluorouracil sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Während der Initialphase sollte eine Hospitalisierung des Patienten erwogen werden.

Fluorouracil wird in der Monochemotherapie sowie als Bestandteil einer Polychemotherapie angewendet. Da die Applikationsweise und Dosierungsempfehlungen für Fluorouracil stark variieren, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

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

Geschwulst des Dickdarms (fortgeschrittenes kolorektales Karzinom)

Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 370-600 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 200-750 mg/m² KOF als i.v.-Dauerinfusion.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

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

Geschwulst der Bauchspeicheldrüse (fortgeschrittenes Pankreaskarzinom)

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

Geschwulst der Brust (metastasiertes Mammakarzinom)

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

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion

Beim Auftreten folgender toxischer Symptome ist die Behandlung mit Fluorouracil sofort abubrechen:

- Leukozytopenie (< 2.000/ μ l)
- Thrombozytopenie (< 50.000/ μ l)
- Stomatitis, Ösophagitis
- Erbrechen, das durch die Gabe eines Antiemetikums nicht zu beherrschen ist
- Diarrhoe
- Ulzerationen und Blutungen im Magen-Darm-Bereich
- sonstige Hämorrhagien
- neurotoxische Störungen
- kardiotoxische Störungen.

Nach Wiederanstiegen der Leukozyten (\geq 3.000/ μ l) bzw. der Thrombozyten (\geq 70.000/ μ l) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle), sofern nicht andere 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!

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 und Dauer der Anwendung

Fluorouracil-GRY[®] wird intravenös als Bolus- oder Dauerinfusion appliziert.

Die Anwendungsrichtlinien sind genau zu beachten.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Die Gabe von Fluorouracil muss streng intravenös erfolgen.

Die Therapie sollte abgesetzt werden bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung sowie bei Auftreten unerwünschter Wirkungen, die einer Weiterführung der Therapie entgegenstehen.

Wenn Sie eine größere Menge von Fluorouracil-GRY® angewendet haben, als Sie sollten

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

Beim Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von Fluorouracil sofort abgebrochen werden. Es sind symptomatische Behandlungsmaßnahmen einzuleiten. Die Therapie einer ausgeprägten Myelosuppression muss unter stationären Bedingungen erfolgen. Sie besteht unter Umständen in der Substitution der fehlenden Blutbestandteile und antibiotischer Therapie. Die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum kann notwendig werden.

Ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) steht nicht zur Verfügung.

Hämatologische Kontrollen sollten bis 4 Wochen nach einer Überdosierung erfolgen.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10)

Häufig (1 bis 10 Behandelte von 100)

Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

Sehr selten (weniger als 1 Behandler von 10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

- Brustschmerzen
- Kurzatmigkeit
- 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“).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektionen

Häufig: Beeinträchtigung des Immunsystems (Immunsuppression) mit erhöhter Infektionsrate

Selten: Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Myelosuppression, Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämie, niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen zusammen mit Fieber

Selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Eine Knochenmarkschädigung (Myelosuppression) tritt häufig auf und ist eine der dosislimitierenden Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 2. und 3.).

Verminderung der Blutbestandteile (Neutropenie und Thrombozytopenie) leichten bis schwersten Grades, Agranulozytose, Blutarmut (Anämie) und Panzytopenie wurden beschrieben.

Das Ausmaß (NCI-Grad I-IV) der Myelosuppression ist abhängig von der Applikationsart (i.v.-Bolusinjektion oder i.v.-Dauerinfusion) und der Dosierung.

Eine Neutropenie tritt nach jedem Behandlungskurs mit i.v.-Bolusinjektionen bei adäquater Dosierung auf (Nadir: 9.-14. [-20.] Behandlungstag, Normalwerte: in der Regel nach dem 30. Tag).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock

Endokrine Erkrankungen (Hormonelle Erkrankungen)

Nicht bekannt: Anstieg des Gesamt-Thyroxins (T4) und Gesamt-Trijodthyronins (T3) im Serum ohne Anstieg des freien T4 und des TSH und ohne klinische Zeichen einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig Hyperurikämie (erhöhter Harnsäurespiegel)

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Augenzittern (Nystagmus), Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Beeinträchtigung bestimmter Nervenbahnen (Pyramidenbahnzeichen) und Euphorie
Periphere Neuropathien (bei Kombination mit einer Radiotherapie)

Sehr selten: Geschmacksstörungen
(Leuko)-Enzephalopathien mit Symptomen wie Muskelstarre (Ataxie), Sprachstörungen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche, Aphasie, Krampfanfälle oder Koma.

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

Augenerkrankungen

Selten: Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis), Doppelsehen (Diplopie), Minderung der Sehkraft (Visusminderung), Lichtscheu (Photophobie), Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Entzündung der Lidränder (Blepharitis), narbenbedingtes Ektropium und bindegewebiger Umbau (Fibrosen) des Tränenkanals

Herzkrankungen

Häufig: Ischämie-typische Veränderungen im EKG

Gelegentlich: Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen

Selten: Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), Herzschwäche (Herzinsuffizienz), dilatative Kardiomyopathie und kardiogener Schock

Sehr selten Herzstillstand und plötzlicher Herztod.

Kardiotoxische Nebenwirkungen treten meist während oder wenige Stunden nach dem ersten Anwendungszyklus auf.

Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder Kardiomyopathie besteht ein erhöhtes Risiko, kardiotoxische Nebenwirkungen zu entwickeln.

Gefäßerkrankungen

Selten: Das Auftreten von oberflächlichen Venenentzündungen (Thrombophlebitiden) wurde beschrieben.

Nicht bekannt: Zerebrale, intestinale und periphere Ischämien, Raynaud-Syndrom und Thromboembolien

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmen, Nasenbluten (Epistaxis)

Erkrankungen des Verdauungstraktes

Häufig: Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), wässrige Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen

Selten: Austrocknung des Körpers (Dehydratation) sowie Geschwürbildung und Blutungen im Magen-Darm-Bereich

Den Verdauungstrakt betreffende (gastrointestinale) Nebenwirkungen treten häufig auf und können lebensbedrohend sein.

Schleimhautentzündungen (Mundschleimhaut, Speiseröhre, Mastdarm), wässriger Durchfall (Diarrhoe), Übelkeit und Erbrechen leichten bis schwersten Grades und steinlose Cholezystitis wurden beschrieben (siehe Abschnitt 2). Der Schweregrad (NCI-Grad I-IV) gastrointestinaler Nebenwirkungen ist abhängig von der Dosierung und der Applikationsart. Bei i. v.-Dauerinfusion erweist sich eher die Mundschleimhautentzündung als die Myelosuppression als dosislimitierend.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurden Leberzellschädigungen und in Einzelfällen Absterben von Leberzellen (Lebernekrosen) beobachtet, die teilweise tödlich (letal) verliefen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Das so genannte „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 häufiger als nach i.v.-Bolusinjektionen von Fluorouracil auf.

Häufig: Haarausfall (Alopezie) (meist reversibel)

Selten: Hautausschläge (Exantheme), trockene Haut mit Fissuren, entzündliche Hautreaktionen (Dermatitis), Nesselsucht (Urtikaria), Lichtempfindlichkeit (Photosensibilität), Hyperpigmentierung der Haut und streifenförmige Hyperpigmentierung oder Pigmentverlust im Bereich des Venenverlaufs
Nagelveränderungen (z. B. diffuse oberflächliche blaue Pigmentierung, Hyperpigmentierung, Nageldystrophie, Schmerzen und Verdickung des Nagelbetts, Paronychie) und Nagelablösungen (Onycholyse)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: verzögerte Wundheilung, Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. 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-GRY® aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Vor Licht geschützt und zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahren.

Bei Lagerung unterhalb von 15 °C ist die Ausfällung von Kristallen möglich. Diese können aber durch Erwärmen auf 60 °C im Wasserbad und kräftiges Schütteln wieder in Lösung gebracht werden; die Qualität des Produktes wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Vor der Injektion auf Körpertemperatur abkühlen lassen.

Nur klare Lösungen anwenden.

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses

Einzeldosisbehältnis! Restmenge verwerfen!

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Die durch Verdünnen von Fluorouracil-GRY® hergestellten gebrauchsfertigen Fluorouracil-Lösungen sind unter Lichtschutz bei Raumtemperatur 48 Stunden haltbar.

Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten!

Entsorgen Sie 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 Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml enthält

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

Wie Fluorouracil-GRY® aussieht und Inhalt der Packung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 250 mg/5 ml Injektionslösung
Bündelpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 250 mg/5 ml Injektionslösung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 500 mg/10 ml Injektionslösung
Bündelpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 500 mg/10 ml Injektionslösung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 1.000 mg/20 ml Injektionslösung
Bündelpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg/20 ml Injektionslösung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5.000 mg/100 ml Injektionslösung
Bündelpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 5.000 mg/100 ml Injektionslösung

Pharmazeutischer Unternehmer

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Hersteller

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2020.

Versionscode: Z08