

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Benda-5 FU
50 mg/ml Injektionslösung

Fluorouracil

Zur Anwendung bei Erwachsenen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage / Gebrauchsinformation 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 bitte 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 Benda-5 FU und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Benda-5 FU beachten?
3. Wie ist Benda-5 FU anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Benda-5 FU aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Benda-5 FU ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten gegen Krebs eingesetzt wird. Benda-5 FU gehört zur Gruppe der Antimetabolite (Pyrimidinanaloga).

Benda-5 FU wird angewendet bei:

- 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 Benda-5 FU beachten?

Benda-5 FU 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 Sie im Rahmen einer Herpes-Zoster-Therapie (Windpocken oder Gürtelrose) mit Brivudin behandelt werden oder innerhalb der letzten 4 Wochen behandelt wurden. Fluorouracil zusammen mit Brivudin, Sorivudin und deren Abkömmlingen verstärkt die Nebenwirkungen von Benda-5 FU 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, 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.
- wenn bei Ihnen eine verminderte Bildung von Blutzellen (Knochenmarksdepression), 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 $> 85 \mu\text{mol/l}$ leiden
- wenn bei Ihnen schwere Blutbildveränderungen, schwere Leberfunktionsstörungen, akute Infektionen oder ein schlechter Ernährungszustand vorliegen.

Hinweis:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Benda-5FU bei Ihnen angewendet wird.

- 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 einnimmt. Wenn Sie einen DPD- Mangel haben und Benda-5 FU einnehmen, 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 Benda-5 FU nicht einnehmen. 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.

Benda-5 FU sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie 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 einschließlich Differentialblutbild, Thrombozyten, Retentionswerte und Leberwerte.

Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden kann.

Bestehende Infektionen sollten vor Beginn der Therapie mit Benda-5 FU behandelt werden.

Wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit Benda-5 FU (Fluoruracil) kann zu erhöhten Blutspiegeln von Phenytoin führen. Daher sollten Sie regelmäßig wegen einer erhöhten Phenytoin- Blutspiegel untersucht werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

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 $< 3.500/\mu\text{l}$), verminderte Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie; Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$), Mundschleimhautentzündungen, Entzündungen der Speiseröhre oder des Rachens, Schleimhautentzündungen, Durchfall, Geschwülbildung 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 $3.500/\mu\text{l}$, der Thrombozyten auf mindestens $100.000/\mu\text{l}$) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder

- aufgenommen werden, sofern nicht andere bestehende Nebenwirkungen 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 schweren 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 die Blutgerinnung hemmen, behandelt werden und zusätzlich Fluorouracil (allein oder in Kombination mit Levamisol) erhalten, ist der Quick-Wert engmaschig zu kontrollieren.

Anwendung von Benda-5 FU zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies ist besonders wichtig, denn bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Arzneimittel kann die Wirkung der einzelnen Arzneimittel verstärkt oder abgeschwächt werden.

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

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

Alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarksfunktion beeinträchtigen, können unerwünschte Wirkungen von Fluorouracil erhöhen. Fluorouracil kann an der Haut unerwünschte Wirkungen von Strahlentherapien verstärken.

Sie müssen außerdem besonders vorsichtig sein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Gichtmittel (Allopurinol),
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Cumarin),
- Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin),
- Strahlentherapie und bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (Folinsäure, Oxaliplatin, Bevacizumab, Cisplatin, Irinotecan),
- Arzneimittel zur Behandlung von Folsäuremangel.

5-Fluorouracil darf nicht mit Calciumfolinat in der gleichen i.v.-Injektion oder -Infusion gemischt werden. Calciumfolinat verstärkt die Wirkung von Fluorouracil. Als klinische Folge dieser Wechselwirkung treten verstärkte gastrointestinale Toxizität (unerwünschte Wirkungen am Magen-Darm-Trakt) mit schwerwiegenden, teilweise tödlich verlaufenden Diarrhöen (Durchfällen), aber auch eine Verstärkung der Knochenmarkstoxizität 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.

Cimetidin kann, ebenso wie Interferone, den Plasmaspiegel von Fluorouracil erhöhen.

Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluorouracil und Levamisol werden häufig hepato-toxische Wirkungen (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 eine verstärkte Toxizität beobachtet. Die gleichzeitige Gabe beider Medikamente sollte vermieden werden.

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

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

In einer Studie zeigte sich eine Erhöhung des thromboembolischen Risikos bei Patientinnen mit Mammakarzinom (bösartige Geschwulst der Brust), die eine Kombinationsbehandlung aus Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil und Tamoxifen erhielten.

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.

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

Gemcitabin kann die systemische Fluorouracil-Belastung erhöhen.

Sowohl 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 Folsäure 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 Anthracyclinen auf das Herz kann sich erhöhen.

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

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

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

Benda-5 FU darf bei der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Benda-5 FU darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Im Gegensatz zu der obigen Aussage erwies sich eine Mischung von Bendafofin 10 mg/ml (10 mg Calciumfolinat/ml) mit Benda-5 FU (50 mg/ml) und physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 5:5:2 (v:v:v) in Plastik-Infusoren und Glas bei Raumtemperatur über 48 h als stabil. Zu anderen Mischungen liegen derzeit keine Werte vor.

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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

Schwangerschaft

Fluorouracil, der Wirkstoff von Benda-5 FU, kann erbgutschädigend wirken. Daher dürfen Sie während der Schwangerschaft Benda-5 FU 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 Behandlungszykluses schwanger werden, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren und die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit

Benda-5 FU 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 Benda-5 FU 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!

Benda-5 FU enthält Natrium

Ein Milliliter Benda-5 FU enthält max. 0,24 mmol (5,5 mg) Natrium. Eine Einzeldosis von, 20 bzw. 100 ml Benda-5 FU enthält 4,8 bzw. 24 mmol (110,4 bzw. 552 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Benda-5 FU anzuwenden?

Dieses Arzneimittel wird bei Ihnen immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker angewendet. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung mit Fluorouracil sollte nur durch Ärzte, die in der Tumorthherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen. Da die Applikationsweisen und die Dosierungsempfehlungen von Fluorouracil stark variieren und eine optimale Dosierung noch nicht bekannt ist, können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden. Einzelheiten müssen der aktuellen Fachliteratur entnommen werden.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Monotherapie

In der Fluorouracil Monotherapie werden in der Regel 370 - 400 mg/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 angewandt. 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

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.

Zweiwöchentliches Therapieprotokoll

Alle zwei 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

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) <u>und</u> Thrombozyten (≥ 100.000)
Leukozyten < 2.500 oder Thrombozyten < 75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) <u>und</u> 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/m² 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/m² 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/m² 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 Neofluor 50 mg/ml in Tageseinzeldosen von 500-600 mg/m² 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 (Wiederholung alle 3 Wochen) angewendet.

Absetzen der Therapie, Dosisreduktion

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

- 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) ($> 3.500/\mu\text{l}$) bzw. der Blutplättchen (Thrombozyten) ($> 100.000/\mu\text{l}$) kann die Behandlung mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern nicht alle Nebenwirkungen (s.o.) einer Wiederaufnahme der Behandlung entgegenstehen.

Anwendung bei Kindern

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

Patienten mit eingeschränkter Leber- und 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 Benda-5 FU angewendet 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.

Hinweise:

Es wurde über eine erhöhte Toxizität der intravenösen Bolusinjektion gegenüber der Dauerinfusion vor allem bei Frauen berichtet.

Nur klare, farblose bis schwach gelbliche, partikelfreie Lösungen verwenden. Bei Temperaturen unter $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ kann die Lösung auskristallisieren (hierzu siehe Abschnitt 5). Braun oder dunkelgelb gefärbte bzw. trübe Lösungen oder solche, die einen Niederschlag zeigen, sind von der Anwendung auszuschließen. Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.

Wie lange sollte Benda-5 FU 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 Benda-5 FU abgesetzt werden.

Die Anwendung von Benda-5 FU erfolgt in so genannten 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 "Benda-5 FU darf nicht angewendet werden").

Wenn bei Ihnen eine größere Menge Benda-5 FU angewendet wurde als vorgegeben

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 dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: herabgesetzte blutbildende Funktion des Knochenmarks, Verminderung bestimmter Zellen im Blut (Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie)

Häufig: Mangel bestimmter Zellen im Blut (Agranulozytose), starke Verminderung der Blutzellen aller Systeme (Panzytopenie), Blutarmut (Anämie), niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen zusammen mit Fieber.

Das Ausmaß der Schädigung des Knochenmarks ist abhängig von der Art der Verabreichung (i.v.-Bolusinjektion oder i.v.-Dauerinfusion) und der Dosierung.

Nach i.v.-Bolusinjektion ist die Schädigung des Knochenmarks stärker ausgeprägt als nach i.v.-Dauerinfusion.

Eine Neutropenie (verminderte Zahl bestimmter Blutzellen) tritt nach jedem Behandlungskurs mit i.v.-Bolusinjektionen bei adäquater Dosierung auf. Der Tiefstwert wird im Allgemeinen zwischen dem 9. und 14. Behandlungstag erreicht, teilweise auch erst am 20. Tag. Nach dem 30. Tag befinden sich die Leukozyten meist wieder im Normbereich. Die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sollten befolgt werden.

Durch den unterdrückenden Effekt auf das Knochenmark können unter Fluorouracil-Therapie eine erhöhte Infektionsrate und verzögerte Wundheilung auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktion bis zum anaphylaktischen Schock, Fieber.

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Während einer Behandlung mit Fluorouracil wurden beobachtet: 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 (Hyperthyreose).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut (Hyperurikämie).

Nicht bekannt: schwere Erkrankung mit Atembeschwerden, Erbrechen und Bauchschmerzen mit Muskelkrämpfen (Laktatazidose).
Schwere Komplikationen im Zusammenhang mit einem schnellen Abbau von Krebszellen, die hohe Konzentrationen von Harnsäure, Kalium und Phosphat verursachen (Tumorlysesyndrom).
Erhöhte Blutspiegel von Triglyzeriden, einer Fettart

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Antriebslosigkeit.

Häufig: Nichtentzündliche Erkrankungen oder Schädigungen des Gehirns (Enzephalopathien) mit den entsprechenden Symptomen (zerebelläre Ataxie, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen, Muskelschwäche und Koma) treten insbesondere nach Infusion hoher Fluorouracil-Dosen auf.

Gelegentlich: Augenzittern (Nystagmus), Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen und Euphorie.

Sehr selten: Hirninfarkt wurde berichtet bei kombinierter Chemotherapie (z. B. Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin). Entmarkungskrankheit (Leukoenzephalopathie), reversibel nach sofortiger Absetzung wurde berichtet, Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko. DWI (Diffusion-Weighted Imaging) kann aber der Diagnose der Leukoenzephalopathie hilfreich sein.

Nicht bekannt: hyperammonämische Enzephalopathie (eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch erhöhte Ammoniakwerte verursacht wird).
Erkrankungen, die durch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehstörungen gekennzeichnet ist (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES]).
Vitamin-B1-Mangel und Wernicke-Enzephalopathie (Schädigung des Gehirns durch Vitamin-B1-Mangel)

Augenerkrankungen

Über folgende z.T. irreversible Nebenwirkungen am Auge wurde im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von Fluorouracil berichtet:

Gelegentlich: Übermäßiger Tränenfluss, verschwommenes Sehen, Störungen der Augenmotilität, Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis), Doppelsehen (Diplopie), Minderung der Sehkraft (Visusminderung), Lichtscheue (Photophobie), Bindehautentzündung (Konjunktivitis) (z. T. mit Ulzerationen), Entzündung der Lidränder (Blepharitis), Fibrosen des Tränenkanals.

Herzerkrankungen

- Sehr häufig: Ischämie- oder Kardiomyopathie-typische EKG-Veränderungen.
Gelegentlich: Herzinfarkt ((Myokardinfarkt (in Einzelfällen tödliche Verläufe), Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), entzündliche Erkrankung des Herzmuskels ((Myokarditis) in Einzelfällen tödliche Verläufe), kardiogener Schock, Brustschmerzen, linksventrikuläre Dysfunktion.
Sehr selten: Herzstillstand
Nicht bekannt: Herzerkrankungen mit Brustschmerz, Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht, unregelmäßigen Herzschlag (Stress-Kardiomyopathie).

Die kardialen Ereignisse treten meist im ersten Anwendungszyklus und erneut bei Reexposition auf. Für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit ist das Risiko, Angina pectoris oder einen Herzinfarkt zu erleiden, erhöht. Bei Angina pectoris, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz sind die üblichen Therapien einzuleiten.

Gefäßerkrankungen

- Gelegentlich: Venenentzündungen (Thrombophlebitiden).
Sehr selten: Nasenbluten (Epistaxis), niedriger Blutdruck (Hypotension)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Krämpfe der Bronchien (Bronchospasmen)

Erkrankungen des Magen-Darmtraktes

- Sehr häufig: 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]).
Gelegentlich: Schwere Schädigungen der Darmwand mit blutigem Durchfall, Austrocknung und Blutvergiftung (Dehydratation und Sepsis [z. T. akut einsetzend und lebensbedrohlich]).
Nicht bekannt: Luft in der Darmwand.
Entzündung des Dün- und Dickdarms, die Schmerzen und Durchfall hervorruft und zum Absterben von Darmgewebe führen kann (Kolitis, Enterokolitis)

Die unter der Behandlung mit Fluorouracil auftretenden Nebenwirkungen betreffen häufig den Verdauungstrakt und können z. T. lebensbedrohlich sein. Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen im Magen-Darmbereich ist die Behandlung abzubrechen. Durch Fluorouracil verursachte Verletzungen können alle Abschnitte des Verdauungstraktes betreffen und z. B. zu Schluckbeschwerden (Dysphagie), Brennen hinter dem Brustbein, wässrigem Durchfall und Entzündung der Darmschleimhaut führen. Bei intravenöser Dauerinfusion erweist sich eher die Entzündung der Mundschleimhaut als die Unterdrückung der Funktion des Knochenmarks 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 Entzündungen der Mundschleimhaut zu rechnen.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich: Leberzellschädigungen

Sehr selten: Einzelfälle von Lebernekrosen (z. T. mit tödlichem Ausgang)
Nicht bekannt: Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: geringer bis vollständiger Haarausfall, Hautentzündungen (Dermatitis), „Hand-Fuß-Syndrom“ mit Sensibilitätsstörungen 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.-Bolusinjektionen auf.

Häufig: trockene Haut mit Rissen (Fissuren)

Selten: Nesselausschlag (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

(in Einzelfällen): Hautausschlag (meist juckende knotige Pusteln am gesamten Körper).

Nicht bekannt: Entzündungen der Haut, die rote schuppige Flecken verursacht und möglicherweise zusammen mit Schmerzen in den Gelenken und Fieber auftritt (kutaner Lupus erythematodes [CLE]).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Absterben von Zellen des Nasenknochens

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Störungen der Bildung von Spermien und des Eisprungs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Schmerzen, Rötung oder Schwellung an der Infusionsstelle während oder kurz nach der Injektion/Infusion (möglicherweise bedingt dadurch, dass die Injektion nicht korrekt in die Vene erfolgt)

Untersuchungen

Sehr selten: Vereinzelte Berichte zeigen eine verlängerte Zeit der Blutgerinnung, wenn Fluorouracil zusammen mit Warfarin verabreicht wurde.
Gemcitabin könnte die systemische Fluoruracil-Verfügbarkeit erhöhen.

Kombinationstherapie mit Calciumfolinat

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab, bedingt durch die Verstärkung der durch Fluorouracil induzierten Toxizitäten

Monatliches Therapieprotokoll

Erkrankungen des Magen-Darmtraktes

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit

Allgemeine Störungen und Veränderungen am Verabreichungsort
Sehr häufig: (schwere) Veränderung der Schleimhäute

Keine Verstärkung der anderen durch Fluorouracil verursachten Toxizitäten (z. B. Neurotoxizität).

Wöchentliches Therapieprotokoll

Erkrankungen des Magen-Darmtraktes

Sehr häufig: Durchfall höheren Schweregrades und Verminderung des Körperwassers, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

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 Benda-5 FU aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis nach {verwendbar bis/verw. bis} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen:

Zwischen +15 °C und +25 °C lagern. Vor Licht schützen.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung:

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit nicht klar und partikelfrei ist.

Bei Lagerung unter +15 °C kann die Lösung auskristallisieren. Diese Ausfällungen können durch Erwärmen bis zu 60 °C und kräftigen Schütteln wieder in Lösung gebracht werden.

Vor Anwendung der Lösung auf Raumtemperatur abkühlen lassen.

Lösungen, die eine braune oder dunkelgelbe Färbung bzw. trübe Lösungen oder solche, die einen Niederschlag aufweisen, sind von der Anwendung auszuschließen.

Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.

Zur Einmalentnahme. Nach Anbruch Rest verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zumischung zu 5%iger Glukoselösung ist bei Lagerung unter Lichtschutz und unter 25 °C für maximal 36 Stunden sowie nach Zumischung zu isotonischer Kochsalzlösung für maximal 28 Tage gesichert.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontami-

nation aus. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Benda-5 FU enthält

Der Wirkstoff ist: Fluorouracil

- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 250 mg Fluorouracil.
- 1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 500 mg Fluorouracil.
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Fluorouracil.
- 1 Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 2500 mg Fluorouracil.
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 5000 mg Fluorouracil.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Benda-5 FU aussieht und Inhalt der Packung

Benda-5 FU ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung
Packung mit 6 Durchstechflaschen mit je 5 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml Injektionslösung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung
Packung mit 6 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Durchstechflaschen mit 10 ml Injektionslösung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung
Packung mit 6 Durchstechflaschen mit je 20 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Durchstechflaschen mit 20 ml Injektionslösung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung
Packung mit 6 Durchstechflaschen mit je 50 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Durchstechflaschen mit 50 ml Injektionslösung

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung
Packung mit 6 Durchstechflaschen mit je 100 ml Injektionslösung
Packung mit 10 Durchstechflaschen mit je 100 ml Injektionslösung

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BENDALIS GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

Tel.: 089/45080878- 70
Fax: 089/45080878- 80
E-Mail: info@bendalis.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2024.