

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

5-Fluorouracil-Ebewe, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg fluorouracylu (*Fluorouracilum*).

Każda ampułka lub fiolka 5 ml zawiera 250 mg fluorouracylu.

Każda ampułka lub fiolka 10 ml zawiera 500 mg fluorouracylu.

Każda fiolka 20 ml zawiera 1000 mg fluorouracylu.

Każda fiolka 100 ml zawiera 5000 mg fluorouracylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera 8,4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i dotętniczego.

Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii.

Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g.

Zaleca się codzienne kontrolowanie liczby płytek krwi i białych krwinek, a leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej 100 000/mm³ lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/mm³.

Zazwyczaj dawkowanie ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta, jeśli nie jest on otyły, nie ma obrzęków lub innych postaci zatrzymania płynów, jak wodobrzusze. W tych przypadkach do obliczeń należy zastosować należną masę ciała.

5-Fluorouracil-Ebewe należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylnej lub dotętniczej.

Niżej przedstawiono przykładowe dawkowanie.

Rak okrężnicy i odbytnicy

Dawkę początkową można podać w postaci infuzji lub wstrzyknięcia dożylnego, przy czym infuzja jest korzystniejsza ze względu na mniejszą toksyczność.

Infuzja dożylna

Dawkę dobową wynoszącą 15 mg/kg mc. (600 mg/m² pc.), lecz nie więcej niż 1 g na infuzję, należy rozcieńczyć w 300 do 500 ml 5% roztworu glukozy lub w 300 do 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać w infuzji trwającej 4 godziny.

Jeśli nie występują objawy niepożądane, infuzję należy podawać przez kolejne dni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 12 do 15 g. Niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę całkowitą do 30 g, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 1 g.

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i pokarmowego.

5-Fluorouracyl-Ebewe można też podawać w ciągłej infuzji przez 24 godziny.

Wstrzyknięcie dożylnie

Dawkę 12 mg/kg mc. (480 mg/m² pc.) na dobę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym przez 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy niepożądane, w 5., 7. i 9. dniu należy podać produkt leczniczy w dawce 6 mg/kg mc. (240 mg/m² pc.).

W leczeniu podtrzymującym podaje się raz w tygodniu dawkę 5 do 10 mg/kg mc. (200 do 400 mg/m² pc.) we wstrzyknięciu dożylnym.

We wszystkich przypadkach leczenie podtrzymujące można podjąć dopiero po ustąpieniu objawów działań niepożądanych.

Rak piersi

W leczeniu raka piersi 5-fluorouracyl można stosować jednocześnie np. z metotreksatem i cyklofosfamidem lub z doksorubicyną i cyklofosfamidem.

W tym schemacie dawkę 10 do 15 mg/kg mc. (400 do 600 mg/m² pc.) podaje się dożylnie w 1. i 8. dniu 28-dniowego cyklu leczenia.

Produkt leczniczy można także podawać w postaci 24-godzinnej ciągłej infuzji dożylniej w dawce wynoszącej zwykle 8,25 mg/kg mc. (350 mg/m² pc.).

Inne metody podawania

Infuzja dotętnicza:

Dawkę dobową 5 do 7,5 mg/kg mc. (200 do 300 mg/m² pc.) można podawać w ciągłej 24-godzinnej infuzji dotętnicznej. Infuzję dotętniczną można też stosować miejscowo, zarówno w leczeniu nowotworów pierwotnych, jak i przerzutów.

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów:

- wyniszczonych;
- po ciężkim zabiegu chirurgicznym przeżytym w ciągu ostatnich 30 dni;
- z zahamowaniem czynności szpiku kostnego;
- z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Stosowanie u dzieci

Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania 5-fluorouracylu u dzieci.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku 5-fluorouracyl stosuje się w podobnych dawkach, jak u pacjentów

doroślých.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na 5-fluorouracyl lub na substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1)
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi
- Znaczące zmiany w składzie krwi
- Krwotoki
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego
- Ciężka biegunka
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu
- Ciężkie wyniszczenie
- Stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 µmol/l
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4)
- Niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną (patrz punkty 4.4. i 4.5).

Interakcja między brywudyną i fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-FU itp.) może spowodować zgon (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia 5-fluorouracylem (5-FU) nie należy stosować szczepień żywymi szczepionkami. Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu ze szczepionkami przeciw wirusowi polio (w tym z osobami, którym ostatnio podano takie szczepionki).

Uwaga

U pacjentów z niedoborem DPD zwykle stosowane dawki fluorouracylu powodują nasilenie działań niepożądanych. Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane, wskazane może być kontrolowanie aktywności DPD. Fluorouracylu nie należy stosować u pacjentów z niedoborem DPD.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Środki ostrożności związane z przygotowywaniem i stosowaniem 5-fluorouracylu

Ze względu na możliwość mutagennego i rakotwórczego działania fluorouracylu należy zachować szczególną ostrożność w odniesieniu do lekarzy i pielęgniarek.

Podczas przygotowania produktu leczniczego do stosowania należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Produkt leczniczy musi być przygotowywany w ściśle jałowych warunkach. Zaleca się pracę przy stanowisku z przepływem laminarnym. Obowiązuje stosowanie odzieży ochronnej.

Z przygotowania i podawania fluorouracylu należy wykluczyć kobiety w ciąży.

Kardiotoksyczność

Przypadki działania kardiotoksycznego miały związek z leczeniem fluoropirymidynami i obejmowały: zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, nagłą śmierć, kardiomiopatię stresową (zespół takotsubo) i zmiany w elektrokardiogramie (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Te działania niepożądane występują częściej u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w ciągłej infuzji zamiast w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*). Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie może być czynnikiem ryzyka niektórych działań niepożądanych dotyczących serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił ból w klatce piersiowej oraz u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Podczas leczenia fluorouracylem należy regularnie kontrolować czynność serca. Jeśli wystąpią objawy ciężkiej kardiotoksyczności, leczenie należy przerwać.

Encefalopatia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki encefalopatii [w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*), encefalopatii Wernickego] związanych z leczeniem 5-fluorouracylem. Do objawów encefalopatii należą: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka i ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy przerwać leczenie i natychmiast oznaczyć stężenie amoniaku i witaminy B1 w surowicy. Jeśli stwierdzi się podwyższoną wartość stężenia amoniaku lub niedobór witaminy B1, należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Encefalopatia hiperamonemiczna często występuje wraz z kwasicą mleczanową.

Należy zachować ostrożność podając fluorouracyl pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby ryzyko hiperamonemii i encefalopatii hiperamonemicznej może być zwiększone.

Zespół rozpadu guza

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza, związanego z leczeniem fluorouracylem. Należy ściśle obserwować pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, hiperkaliemią, dużym obciążeniem nowotworowym, szybko postępującą chorobą). Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych (np. nawodnienie, korekta wysokiego stężenia kwasu moczowego).

Niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD)

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności.

Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego 5-Fluorouracil-Ebewe (patrz punkt 4.3).

Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym 5-Fluorouracil-Ebewe zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Zaburzona czynność nerek może prowadzić do zwiększenia stężenia uracylu we krwi, co zwiększa ryzyko błędów w rozpoznaniu niedoboru DPD u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować

rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (afroamerykańskiej) lub azjatyckiej.

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml oraz < 150 ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

Należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyniku stężenia uracylu we krwi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. (patrz „Badanie niedoboru DPD” powyżej).

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu może poprawić wyniki kliniczne u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w infuzjach ciągłych wskutek zmniejszenia toksyczności i poprawy skuteczności. Wartość AUC powinna znajdować się w zakresie od 20 do 30 mg x h/l.

Dehydrogenaza dihydropirymidyny (DPD) odgrywa istotną rolę w metabolizmie 5-FU.

Jeśli to konieczne, wskazane jest oznaczenie aktywności DPD przed rozpoczęciem leczenia 5-FU.

Brywudyny nie wolno podawać pacjentom, którzy niedawno przyjmowali lub którzy aktualnie przyjmują, lub u których planowane jest (w ciągu 4 tygodni) wdrożenie chemioterapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem leków zawierających 5-fluorouracyl (5-FU), patrz także punkty 4.3 i 4.5).

Interakcja między brywudyną a fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-fluorouracylem) może spowodować zgon. W wyniku wystąpienia tej interakcji lekowej notowano przypadki śmiertelne. Należy zachować przerwę co najmniej 4 tygodni między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-FU). Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki 5-fluorouracylu (patrz punkt 4.3 i 4.5).

W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom, którzy ostatnio przyjmowali lub przyjmują fluoropirymidyny, należy przerwać stosowanie wszystkich leków i podjąć skuteczne środki w celu zmniejszenia toksyczności leków fluoropirymidynowych: natychmiastowe przyjęcie do szpitala oraz podjęcie wszelkich środków zapobiegających zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu. Należy jak najszybciej skontaktować się ze specjalistycznymi ośrodkami zatruc (jeśli są dostępne), aby uzyskać informacje na temat odpowiednich działań ograniczających toksyczność fluoropirymidyn (patrz punkty 4.3 i 4.5).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie fenytoinę i 5-FU należy regularnie kontrolować, czy nie zwiększa się stężenie fenytoiny w osoczu.

Uszkodzenie ściany jelita wymaga leczenia objawowego, w zależności od nasilenia, np. podania płynów. Lekką biegunkę można zahamować lekami przeciwbiegunkowymi, ale mogą być one nieskuteczne w przypadku biegunki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Przed rozpoczęciem leczenia 5-fluorouracylem i w trakcie jego trwania zaleca się następujące badania:

- codzienna kontrola, czy nie wystąpiły zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej i gardła
- przed każdym podaniem 5-FU ocena morfologii krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi
- ocena wskaźników retencji
- wskaźniki czynności wątroby

Jeśli pacjent otrzymuje 5-fluorouracyl i doustne leki przeciwzakrzepowe, należy ściśle kontrolować wartości wskaźnika protrombinowego.

Pacjentów należy również poinformować o możliwości wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/zapaleniu błon śluzowych, biegunki i krwawienia (zwłaszcza z przewodu pokarmowego). Należy im zalecić skonsultowanie się z lekarzem w razie wystąpienia pierwszych objawów wymienionych zaburzeń.

5-Fluorouracyl należy podawać jedynie pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty z doświadczeniem w stosowaniu silnych antymetabolitów. Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Właściwe leczenie 5-fluorouracylem powoduje zwykle leukopenię, przy czym najmniejsze liczby leukocytów występują między 7. i 14. dniem pierwszego cyklu; niekiedy nawet do 20. dnia. Powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w ciągu 30 dni. Zaleca się codzienne oznaczanie liczby płytek i krwinek białych; leczenie należy przerwać, gdy liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $100\,000/\text{mm}^3$ lub liczba leukocytów zmniejszy się poniżej $3000/\text{mm}^3$.

Jeśli całkowita liczba leukocytów jest mniejsza niż $2000/\text{mm}^3$, a zwłaszcza gdy wystąpi granulocytopenia, zaleca się umieszczenie pacjenta w izolatce szpitalnej i zastosowanie odpowiednich środków zapobiegających zakażeniu ogólnoustrojowemu.

Należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania, gdyż margines

bezpieczeństwa 5-fluorouracylu jest wąski (tzn. różnica między dawką skuteczną a toksyczną jest mała). Oznacza to, że reakcji terapeutycznej prawie zawsze towarzyszą objawy niepożądane.

5-Fluorouracyl należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub z żółtaczką. Dotyczy to również chorych, u których występują bóle w klatce piersiowej w czasie leczenia lub przed nim oraz choroba serca w wywiadzie. Leczenie należy przerwać w przypadku objawów niepożądanych ze strony serca.

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów po napromienianiu dużymi dawkami okolic miednicy i leczonych środkami alkilującymi oraz u pacjentów po usunięciu nadnerczy lub przysadki.

Dzieci

Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fluorouracylu u dzieci.

Ten produkt leczniczy zawiera 42 mg sodu na fiolkę 5 ml, 84 mg na fiolkę 10 ml, 168 mg na fiolkę 20 ml, co odpowiada odpowiednio 2,1%, 4,2% i 8,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 840 mg sodu na fiolkę 100 ml. W maksymalnej dawce dobowej (1 g 5-FU) znajduje się 168 mg sodu.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brywudyna

Opisano klinicznie znaczącą interakcję (potencjalnie śmiertelną) między brywudyną a fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-fluorouracylem, tegafurem), wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez brywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn może spowodować zgon. Niezależnie od okoliczności **nie podawać brywudyny** pacjentom, którzy niedawno przyjmowali lub obecnie przyjmują lub planowane jest (w ciągu 4 tygodni) poddanie ich chemioterapii przeciwnowotworowej lekami zawierającymi 5-fluorouracyl (5-FU), patrz punkty 4.3 i 4.4. Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem leczenia 5-fluorouracylem. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki 5-fluorouracylu.

W razie **przypadkowego podania brywudyny** pacjentom, którzy niedawno przyjmowali lub aktualnie przyjmują fluoropirymidyny, należy przerwać stosowanie wszystkich leków i podjąć skuteczne środki w celu zmniejszenia toksyczności leków fluoropirymidynowych: natychmiastowe przyjęcie do szpitala oraz podjęcie wszelkich środków zapobiegających zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu. Konieczne jest jak najszybsze skontaktowanie się ze specjalistycznymi ośrodkami zatruc (jeśli są dostępne), aby uzyskać informacje na temat odpowiednich działań ograniczających toksyczność fluoropirymidyn (patrz punkty 4.3 i 4.4). Objawy toksyczności leków fluoropirymidynowych obejmują nudności, wymioty, biegunkę, a w ciężkich przypadkach zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, neutropenię i zahamowanie czynności szpiku.

Wszystkie metody leczenia, które pogarszają status fizyczny pacjenta lub upośledzają czynność szpiku kostnego (np. inne cytostatyki) mogą zwiększać toksyczność fluorouracylu.

Fluorouracyl może nasilać toksyczne działanie radioterapii na skórę.

Folinian wapnia nasila działanie fluorouracylu. Skutkiem tej interakcji może być ciężka, również

śmiertelna biegunka. Przypadki zgonów opisywano zwłaszcza w związku ze schematem leczenia obejmującym fluorouracyl podawany raz na tydzień dożylnie w bolusie, w dawce 600 mg/m² pc. razem z folinianem wapnia.

Podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny i 5-fluorouracylu notowano zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, co prowadziło do objawów zatrucia fenytoiną.

Cymetydyna, metronidazol i interferony mogą zwiększać stężenie 5-fluorouracylu w osoczu i jego toksyczność.

Tiazydy mogą zwiększać toksyczne działanie leków przeciwnowotworowych na szpik kostny. U kobiet otrzymujących oprócz cyklofosfamidu, metotreksatu i fluorouracylu dodatkowo tiazydowy lek moczopędny, liczba granulocytów była mniejsza niż u kobiet, które otrzymywały leki cytostatyczne bez diuretyku.

U pacjentów leczonych warfaryną sporadycznie obserwowano zmniejszenie wartości wskaźnika protrombinowego po podaniu fluorouracylu lub fluorouracylu z lewamizolem.

Lewamizol może zwiększać toksyczne działanie 5-fluorouracylu na wątrobę. Podczas skojarzonego stosowania często obserwowano działania hepatotoksyczne (zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferaz lub stężenia bilirubiny).

U pacjentów z rakiem piersi otrzymującym leczenie skojarzone cyklofosfamidem, metotreksatem, fluorouracylem i tamoksyfenem zwiększone jest ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Winorelbina stosowana jednocześnie z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym może spowodować ciężkie zapalenie błon śluzowych prowadzące do zgonu.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami cytotoksycznymi (cyklofosfamidem, winkrystyną, metotreksatem, cisplatyną, doksorubicyną), interferonem- α lub kwasem folinowym może nasilić skuteczność jak i toksyczność 5-fluorouracylu.

Podczas jednoczesnego stosowania innych leków hamujących czynność szpiku kostnego konieczne jest dostosowanie dawkowania; jednoczesne lub uprzednie napromienianie może wymagać zmniejszenia dawek.

5-Fluorouracyl może nasilić toksyczne działanie antracyklin na serce.

Jednoczesne stosowanie allopurynolu może zmniejszać toksyczność i skuteczność 5-fluorouracylu.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia nie należy stosować aminofenazonu, fenylobutazonu i sulfonamidów.

Chlorodiazepoksyd, disulfiram, gryzeofulwina i izoniazyd mogą zwiększać skuteczność 5-fluorouracylu.

Szczepionki: 5-fluorouracyl osłabia naturalny mechanizm odporności i odpowiedź immunologiczną organizmu. Stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może prowadzić do nasilonego namnażania wirusa.

Po długotrwałym stosowaniu 5-fluorouracylu jednocześnie z mitomycyną odnotowano wystąpienie zespołu hemolityczno-mocznicowego.

Gemcytabina może nasilać układowe działanie 5-fluorouracylu.

Fluorouracyl może powodować zwiększone lub fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń bilirubiny i kwasu 5-hydroksyindolowego w moczu.

Uwagi ogólne

Leki cytostatyczne mogą osłabiać wytwarzanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie. Mogą też zwiększać ryzyko zakażenia po zastosowaniu żywych szczepionek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży, jednak zgłaszano wady płodu i poronienia.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę i stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia fluorouracylem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeśli produkt leczniczy jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania produktu leczniczego, należy w pełni poinformować pacjentkę o potencjalnym szkodliwym działaniu na płód i zalecić konsultację genetyczną. Fluorouracyl może być stosowany w okresie ciąży tylko, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wolno stosować 5-fluorouracylu w okresie karmienia piersią.

Płodność

5-fluorouracyl może działać genotoksycznie. W badaniach na różnych gatunkach zwierząt (patrz punkt 5.3) wykazano teratogenne i toksyczne dla płodu działanie 5-fluorouracylu. Ponadto stwierdzono szkodliwy wpływ na płodność.

Mężczyźni otrzymujący 5-FU powinni unikać spółnienia dziecka w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą przechowywania nasienia ze względu na możliwość zaburzeń spermatogenezy na skutek stosowania 5-FU.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

5-fluorouracyl może wywoływać nudności i wymioty, zaburzając w ten sposób zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego w trakcie leczenia nie należy podejmować tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi i ciężkimi działaniami niepożądanymi fluorouracylu są objawy toksycznego działania na szpik kostny i przewód pokarmowy.

Ocena działań niepożądanych opiera się na następująco określonych częstościach:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenia

Często: zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń

Rzadko: posocznica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia i małopłytkowość), niedokrwistość.

Często: gorączka neutropeniczna
Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości
Rzadko: uogólnione reakcje nadwrażliwości włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym
Częstość nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia całkowitej tyroksyny (T4) i całkowitej trijodotyroniny (T3) bez zwiększenia wolnej T4 i TSH i bez objawów klinicznych nadczynności tarczycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperurykemia
Częstość nieznana: kwasica mleczanowa, zespół rozpadu guza, hipertriglicerydemia, niedobór witaminy B1

Zaburzenia układu nerwowego

Często: przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący bezład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu.
Niezbyt często: oczopląs, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, objawy parkinsonizmu, objawy piramidowe i euforia, senność
Rzadko: neuropatia obwodowa (u pacjentów poddawanych radioterapii)
Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, (leuko-)encefalopatia z takimi objawami, jak ataksja, ostry zespół mózdkowy, utrudnienie mowy, splątanie, zaburzenia orientacji, miastenia, afazja, napady drgawek lub śpiączka
Częstość nieznana: encefalopatia hiperamonemiczna, encefalopatia Wernickego

Zaburzenia oka

Niezbyt często: nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia ruchu gałek ocznych, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku, światłowstręt, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, odwinięcie powieki na skutek zbliżnowacenia, niedrożność kanalików łzowych

Zaburzenia serca

Bardzo często: zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia
Często: dławicowy ból w klatce piersiowej
Niezbyt często: zaburzenia rytmu, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa i wstrząs kardiogeny, zaburzenia czynności lewej komory serca
Bardzo rzadko: nagłe zatrzymanie krążenia i nagły zgon sercowy
Częstość nieznana: zapalenie osierdzia, kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo)

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze
Rzadko: zakrzepowe zapalenie żył
Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu, jelit i niedokrwienie obwodowe, objaw Raynauda, zakrzep z zatorami

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: skurcz oskrzeli, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (mogące zagrażać życiu), takie jak zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), jadłowstręt, (wodnista) biegunka, nudności i wymioty (patrz także punkt 4.4)

Niezbyt często: odwodnienie, owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, złuszczenie

Częstość nieznana: podśluzówkowe pęcherze gazu, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego (w tym martwicze zapalenie jelita grubego)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego bez kamicy

Bardzo rzadko: martwica wątroby (czasami prowadząca do zgonu)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp

Niezbyt często: wykwity, zmiany skórne (suchość skóry, pęknięcia, nadżerki, rumień, swędząca wysypka plamisto-grudkowa), zapalenie skóry, pokrzywka i nadwrażliwość na światło, skórne odczyny uczuleniowe, przebarwienia skóry, pasmowe przebarwienia lub odbarwienia w okolicach żył, zmiany w obrębie paznokci (np. rozsiana powierzchowna niebieska pigmentacja, nadmierna pigmentacja, uszkodzenie płytek paznokciowych, ból i pogrubienie łożyska paznokci) i oddzielanie się płytki paznokciowej, z utratą paznokci włącznie

Częstość nieznana: skórna postać tocznia rumieniowatego

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: martwica kości nosa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia spermatogenezy i owulacji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: opóźnione gojenie się ran, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka

Częstość nieznana: reakcja miejscowa spowodowana wynaczynieniem (ból, obrzęk, rumień)

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: wydłużenie czasu protorombinowego po podaniu 5-fluorouracylu i warfaryny

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest jednym z działań ograniczających dawkę (patrz także punkty 4.2 i 4.4).

Stopień mielosupresji (od I do IV wg NCI) zależy od sposobu podawania (wstrzyknięcie dożylnie (*bolus*) lub ciągła infuzja dożylna) i dawki.

Neutropenia występuje po każdym cyklu leczenia po podaniu 5-FU w bolusie w odpowiedniej dawce (nadir: w dniach 9.- 14. (- 20.); powrót do wartości prawidłowych zwykle po dniu 30.)

Zaburzenia układu nerwowego

Zgłoszono przypadek leukodystrofii, która ustąpiła po natychmiastowym odstawieniu produktu.

W grupie zwiększonego ryzyka mogą być pacjenci z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej. W rozpoznawaniu leukodystrofii pomocne bywa obrazowanie dyfuzyjne (DWI – Diffusion-Weighted Imaging). Zgłaszano też niedokrwieny udar mózgu związany ze stosowaniem terapii skojarzonej (na przykład: 5-fluorouracyl + mitomycyna C lub cisplatyna).

Zaburzenia serca

Kardiotoksyczne działania niepożądane występują najczęściej w trakcie lub w kilka godzin po

pierwszym cyklu leczenia. Ryzyko takich działań jest większe u pacjentów z istniejącą chorobą niedokrwinną serca lub kardiomiopatią.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nasilenie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (stopnia od I do IV wg NCI) zależy od dawki i sposobu podawania. Po podaniu w ciągłej infuzji dożylniej bardziej prawdopodobnym działaniem ograniczającym dawkę jest zapalenie błony śluzowej jamy ustnej niż zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej (z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry dłoni i podeszew stóp) występuje **bardzo często** po podaniu fluorouracylu w ciągłej infuzji i **często** po podaniu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Następujące działania niepożądane nasilają się najczęściej na skutek przedawkowania: nudności, wymioty, biegunka, ciężkie zapalenie błon śluzowych, owrzodzenie i krwawienia z przewodu pokarmowego, zahamowanie czynności szpiku kostnego (małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza).

Objawy ostre: reakcje psychotyczne, senność, nasilenie działania leków uspokajających, nasiloną toksyczność alkoholu.

Jeśli konieczne jest stosowanie leków uspokajających, można podać dożylnie diazepam w małych dawkach (np. rozpoczynając od dawki 5 mg), monitorując jednocześnie układ krążenia i oddechowy.

Leczenie zatrucia

W razie wystąpienia objawów zatrucia należy natychmiast przerwać podawanie 5-fluorouracylu i wdrożyć leczenie objawowe.

Profilaktycznie należy podać koncentrat granulocytów lub płytek krwi w infuzji. Należy zwrócić uwagę na odpowiednie nawodnienie i diurezę; konieczne jest przywrócenie równowagi elektrolitowej. Zwykle hemodializa nie jest konieczna. Pacjenta należy obserwować, aby jak najszybciej wykryć późne powikłania hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Znaczącą mielosupresję należy leczyć w warunkach szpitalnych, m.in. uzupełniając niedobór elementów morfotycznych krwi i stosując antybiotykoterapię. Może być konieczne umieszczenie pacjenta w sterylnym pomieszczeniu.

Kontrolowanie parametrów hematologicznych należy prowadzić do 4 tygodni od przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi puryn
Kod ATC: L01BC02

5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistą pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouridyne i 5-fluorodezoksyuridyne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie 5-fluorouracylu z przewodu pokarmowego charakteryzuje duża zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza. 5-Fluorouracyl podlega także metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie.

Biodostępność wynosi między 0-80%.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym 5-fluorouracyl rozmieszczany jest w całym organizmie. Szczególnie wychwytyują go komórki szybko dzielące się, takie jak szpiku kostnego, błon śluzowych jelit i tkanek nowotworowych. 5-Fluorouracyl przenika przez barierę krew-mózg i łożysko. Objętość dystrybucji wynosi 0,12 l/kg mc., wiązanie z białkami osocza około 10%.

Metabolizm

5-Fluorouracyl jest metabolizowany w wątrobie, podobnie jak uracyl. 5-fluorouracyl jest katabolizowany przez enzym dehydrogenazę dihydropirymidyny (DPD) do znacznie mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH2). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień pirymidynowy z wytworzeniem kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β -ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α -fluoro- β -alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększonej toksyczności 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.3 i 4.4). Okres półtrwania dihydro-5-fluorouracylu jest znacznie dłuższy niż 5-fluorouracylu. Nietoksycznymi produktami degradacji są dwutlenek węgla i mocznik.

Eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi 10-20 minut i zależy od dawki. Po trzech godzinach od podania dożylnego nie wykrywa się w osoczu leku macierzystego. 5-Fluorouracyl jest przede wszystkim (60-80%) wydychany przez płuca w postaci dwutlenku węgla. Poza tym jest również wydalany przez nerki w postaci niezmienionej (7-20%), z czego w około 90% w ciągu pierwszej godziny. Klirens nerkowy wynosi 170-180 ml/min. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wydalanie leku zachodzi wolniej.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Dane z badań na zwierzętach należy rozpatrywać z uwzględnieniem działania farmakologicznego 5-fluorouracylu.

U szczurów 5-fluorouracyl powodował aberracje chromosomowe w spermatogoniach i przemijającą niepłodność. U niektórych gatunków (tj. szczury, myszy, króliki i małpy) po podaniu dawek porównywalnych (mg/kg mc.) do stosowanych u człowieka (bez poprawki na prawdopodobne mniejsze narażenie układowe u zwierząt laboratoryjnych niż u ludzi), stwierdzono działanie teratogenne i toksyczne dla płodu.

5-Fluorouracyl wykazał działanie mutagenne w niektórych testach. Choć brak odpowiednich danych na temat działania rakotwórczego 5-fluorouracylu, można się go spodziewać biorąc pod uwagę mechanizm działania, a także aktywność mutagenną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

5-Fluorouracil-Ebewe należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Nie stwierdzono niezgodności z badanymi środkami rozcieńczającymi.

Folinian wapnia

Produktu 5-Fluorouracil-Ebewe nie wolno mieszać w tym samym roztworze do infuzji z folinianem wapnia ze względu na możliwość wytrącania się osadu. Wykazano niezgodność roztworu fluorouracylu o stężeniu 50 mg/ml z roztworem folinianu wapnia o stężeniu 20 mg/ml, z dodatkiem 5% dekstrozy (lub bez niej), po zmieszaniu w różnych ilościach i przechowywaniu w pojemnikach z polichlorku winylu w temperaturze 4°C, 23°C lub 32°C.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

2 lata

Po otwarciu

Roztwór pobrać z ampułki/fiolki bezpośrednio przed użyciem. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu ponosi użytkownik. Roztworu pozostałego w ampułce/fiolce po pierwszym podaniu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wówczas roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej z dostępem i bez dostępu światła zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu ponosi użytkownik. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu w stężeniu 0,35 mg/ml i 15 mg/ml rozcieńczonego w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze glukozy, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej z dostępem i bez dostępu światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 15°C - 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Roztwór pobierać z ampułki/fiolki bezpośrednio przed zastosowaniem.

Jeśli w wyniku działania zbyt niskich temperatur pojawi się osad, należy go rozpuścić przez podgrzanie do temperatury 60°C, z jednoczesnym energicznym mieszaniem. Przed zastosowaniem ochłodzić do temperatury ciała.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki lub ampułki z bezbarwnego szkła (typu I) w pudełkach tekturowych.

Fiolki mogą być umieszczone w opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleeving).

5 ampulek po 5 ml zawierających po 250 mg fluorouracylu.

5 ampulek po 10 ml zawierających po 500 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 5 ml zawierająca 250 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 10 ml zawierająca 500 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 20 ml zawierająca 1000 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 100 ml zawierająca 5000 mg fluorouracylu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, podczas przygotowania produktu 5-Fluorouracil-Ebewe do stosowania konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy używać rękawic i okularów ochronnych oraz ochronnego ubrania, a lek przygotowywać w pomieszczeniu do tego przeznaczonym.

Konieczne jest unikanie kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Jeśli do niego dojdzie, miejsce należy dokładnie zmyć wodą z mydłem. Jeśli lek dostanie się do oka, należy wypłukać je dużą ilością wody i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Kobiety w ciąży nie mogą pracować z 5-fluorouracylem.

Roztwór należy stosować bezpośrednio po rozcieńczeniu.

Postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi cytostatyków.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4506

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9.01.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO