

UPUTSTVO ZA LEK

5-Fluorouracil Ebewe[®], 250 mg/5 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju
5-Fluorouracil Ebewe[®], 500 mg/10 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju
5-Fluorouracil Ebewe[®], 1000 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju
5-Fluorouracil Ebewe[®], 5000 mg/100 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

fluorouracil

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek 5-Fluorouracil Ebewe i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek 5-Fluorouracil Ebewe
3. Kako se primenjuje lek 5-Fluorouracil Ebewe
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek 5-Fluorouracil Ebewe
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek 5-Fluorouracil Ebewe i čemu je namenjen

Lek 5-Fluorouracil Ebewe je lek koji sadrži fluorouracil kao aktivnu supstancu.

Fluorouracil je lek koji se primenjuje u terapiji malignih oboljenja.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se primenjuje za lečenje mnogih malignih oboljenja, naročito tumora debelog creva, želuca, pankreasa, dojke, glave i vrata i grlića materice. Može se primenjivati sam ili sa drugim antitumorskim lekovima i zračnom terapijom.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek 5-Fluorouracil Ebewe

Lek 5-Fluorouracil Ebewe ne smete primati ukoliko:

- ste alergični (preosetljivi) na fluorouracil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6),
- se broj krvnih ćelija kod Vas značajno menja ili ako imate krvarenje (hemoragiju),
- imate teško oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega,
- imate ozbiljnu infekciju ovčije boginje ili herpes (*Herpes zoster*, ovčije boginje),
- tumor koji imate nije malignog karaktera,
- imate zapaljenje sluzokože usne duplje (stomatitis) ili sluzokože želuca,
- imate čireve u usnoj duplji i gastrointestinalnom traktu (ulceracije),
- u slučaju zapaljenja tankog creva (enteritis),
- imate opštu slabost koja se javlja kao posledica dugotrajne bolesti,
- je Vaša koštana srž oštećena drugim terapijama (uključujući i terapiju zračenjem),
- ste nedavno uzimali, trenutno uzimate ili ćete možda u naredne četiri nedelje uzimati brivudin za lečenje ovčijih boginja ili *Herpes zoster*,
Fluorouracil zajedno sa brivudinom može značajno da pojača neželjena dejstva leka 5-Fluorouracil Ebewe. Ta interakcija može dovesti do smrtnog ishoda. Zbog toga ne smete istovremeno uzimati brivudin tokom hemioterapije fluorouracilom. Možete započeti hemioterapiju fluorouracilom najranije 4 nedelje nakon završetka terapije brivudinom koji ste uzimali u terapiji *Herpes zoster*-a. Ukoliko se lečite od infekcije *Herpes zoster*-om, ili ste nedavno bili na terapiji, obavestite svog lekara o lekovima koje ste uzimali (videti uokviren tekst crvenim slovima i odeljak „Drugi lekovi i lek 5-Fluorouracil Ebewe“),
- ste trudni ili dojite,
- znate da Vam je smanjena aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) ili imate potpuni nedostatak DPD-a.

Kod pacijenata sa nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) uobičajene doze fluorouracila mogu izazvati pojačana neželjena dejstva. U slučaju pojave teških neželjenih dejstava, preporučuje se provera DPD aktivnosti. Pacijenti sa nedostatkom DPD-a ne smeju se lečiti fluorouracilom,

Vakcinacija živim vakcinama (npr. vakcine protiv morbila, zauški, rubeole) ne sme da se sprovodi istovremeno sa terapijom fluorouracilom. Potrebno je izbegavati svaki kontakt sa vakcinama protiv poliomijelitisa,

- **NE SMETE** primiti lek 5-Fluorouracil Ebewe istovremeno sa brivudinom (uključujući i periode bez lečenja kada ne primite infuzije fluorouracila ili druge oblike fluoropirimidina ili ste nedavno primili takve lekove)
 - Ukoliko ste koristili brivudin, morate da sačekate najmanje četiri nedelje pre prekida terapije brivudinom, a pre započinjanja terapije fluorouracilom. Pogledajte takođe odeljak „**Lek 5-Fluorouracil Ebewe ne smete primati**“.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primenite lek 5-Fluorouracil Ebewe.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe može da Vam propiše samo lekar sa odgovarajućim iskustvom u lečenju malignih bolesti.

Molimo Vas da se posavetujete sa lekarom pre upotrebe leka 5-Fluorouracil Ebewe, ukoliko:

- imate smanjen broj belih krvnih zrnaca ili krvnih pločica u krvi (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija), lekar će Vam uraditi laboratorijske analize krvi,;
- imate oboljenje bubrega,
- imate oboljenje jetre uključujući i žuticu (žuta prebojenost kože i/ili beonjača),
- imate problema sa srcem. Obavestite svog lekara ako osetite bol u grudima tokom terapije,
- ste dobijali velike doze terapije zračenjem u predelu karlice,
- se jave sledeća neželjena dejstva: zapaljenje sluzokože usne duplje ili drugih sluzokoža, proliv, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, ili bilo kakvo krvarenje ,
- znate da imate delimičnu deficijenciju (nedostatak) aktivnosti enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),
- neko od članova Vaše porodice ima delimični ili potpuni nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),

Nemojte primati lek 5-Fluorouracil Ebewe i razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom, ukoliko ste nedavno primili, trenutno primite ili treba da primite terapiju brivudinom u naredne četiri nedelje.

Nedostatak (deficit) DPD-a:

Nedostatak DPD-a je genetski poremećaj koji obično nije povezan sa zdravstvenim problemima osim ukoliko ne primite određene lekove. Ako imate nedostatak DPD-a i primite fluorouracil imaćete povećani rizik od pojave teških neželjenih dejstava (navedenih u odeljku 4 „Moguća neželjena dejstva“). Odmah se obratite svom lekaru ako ste zabrinuti zbog bilo kog neželjenog dejstva ili ako primetite bilo koja dodatna neželjena dejstva koja nisu navedena u ovom uputstvu (videti odeljak 4 „Moguća neželjena dejstva“).

Preporučuje se da se ispita da li imate nedostatak DPD-a pre započinjanja terapije. Ukoliko nemate aktivnost ovog enzima, ne treba da primite lek 5-Fluorouracil Ebewe. Ukoliko imate smanjenu aktivnost enzima (delimični nedostatak), Vaš lekar Vam može propisati smanjenu dozu. Ukoliko je rezultat ispitivanja za nedostatak DPD-a negativan i tada se mogu javiti ozbiljna i po život opasna neželjena dejstva.

Odmah se obratite lekaru ako Vam se jave sledeći znaci ili simptomi: novonastalo stanje konfuzije, dezorijentisanost, ili na neki drugi način izmenjen mentalni status, poteškoće sa ravnotežom ili koordinacijom, poremećaj vida. To mogu biti znaci encefalopatije (patološkog stanja mozga) koja može dovesti do kome ili smrti ako se ne leči.

Deca i adolescenti

Nema dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti primene fluorouracila kod dece i adolescenata.

Drugi lekovi i lek 5-Fluorouracil Ebewe

Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Ne zaboravite da obavestite lekara da dobijate terapiju fluorouracilom, ako Vam lekar propisuje drugi lek tokom terapije.

Ne smete da uzimate brivudin (antivirusni lek za lečenje herpes zostera ili varicelle) tokom lečenja fluorouracilom (to uključuje i razdoblja pauze tokom kojih ne uzimate fluorouracil).

Ako ste uzimali brivudin, morate da sačekate najmanje 4 nedelje od završetka lečenja brivudinom do početka lečenja fluorouracilom. Pogledajte i deo „Lek 5-Fluorouracil Ebewe ne smete primati“.

Štetna dejstva se mogu znatno pojačati i biti potencijalno fatalna.

Ukoliko slučajno uzmete lek 5-Fluorouracil Ebewe i brivudin:

- ▶ prestanite da uzimate oba leka
- ▶ odmah obavestite lekara

► idite u bolnicu da biste odmah dobili terapiju, (zaštite se od sistemskih infekcija i dehidracije):

Ukoliko slučajno uzmete lek 5-Fluorouracil Ebewe i brivudin mogu da se jave sledeći simptomi i znaci :

► Mučninu, proliv, zapaljenje usne duplje i/ili sluzokože usne duplje; slabost, povećana podložnost infekcijama, umor (smanjenje broja belih krvnih ćelija i smanjena funkcija koštane srži), crveni osip svuda po telu u ravni kože (bolan na dodir), koji se razvija u velike plikove, a potom dolazi do ljuštenja kože na velikim površinama (toksična epidermalna nekroliza, videti takođe Odeljak 4).

Od izuzetne važnosti je da obavestite Vašeg lekara ako uzimate sledeće lekove:

- metotreksat, vinorelbin, ciklofosamid, mitomicin C, tamoksifen (koriste se u terapiji malignih i autoimunskih oboljenja)
- metronidazol (antibiotik koji se koristi u terapiji bakterijskih infekcija)
- kalcijum leukovorin (takođe se naziva i kalcijum-folinat – koristi se za smanjivanje štetnih efekata antitumorskih lekova)
- alopurinol (koristi se u terapiji velikih koncentracija mokraćne kiseline-gihta)
- cimetidin (koristi se za lečenje čira na želucu)
- varfarin (koristi se za sprečavanje zgrušavanja krvi)
- cisplatin (koristi se u terapiji malignih oboljenja)
- fenitoin (koristi se za kontrolu epilepsije i za lečenje aritmija)
- vakcine
- levamisol (koristi se za lečenje infekcija izazvanih parazitima)
- hlordiazepoksid (lek za smirenje), disulfiram (lek koji se primenjuje kod zavisnosti od alkohola), grizeofulvin (koristi se za lečenje gljivičnih infekcija)
- aminofenazoni (analgetici), fenilbutazoni (antireumatici) i sulfonamidi (antibiotici)

Gorepomenuti lekovi utiču na efekte fluorouracila.

Kalcijum folinat se ne sme mešati sa fluorouracilom u istoj intravenskoj injekciji ili infuziji

Fluorouracil može da pojača toksične efekte na koži uzrokovane terapijom zračenjem.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se ne sme primenjivati tokom trudnoće.

Žene u reproduktivnom period moraju koristiti efikasne mere kontracepcije tokom primene ovog leka i najmanje 6 meseci nakon terapije. Ukoliko se desi da zatrudnite tokom ove terapije morate o tome obavestiti lekara i otići u genetsko savetovalište.

S obzirom na to da nije poznato da li fluorouracil prelazi u majčino mleko, dojenje se mora prekinuti pre započinjanja terapije fluorouracilom.

Fluorouracil može da uzrokuje genetsko oštećenje.

Muškarci moraju voditi računa o tome da ne ostvaruju potomstvo tokom, kao i 6 meseci nakon prekida terapije lekom 5-Fluorouracil Ebewe. Zbog mogućnosti trajne neplodnosti kao posledice lečenja ovim lekom 5-Fluorouracil Ebewe, potražite savet o čuvanju sperme pre započinjanja terapije.

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekarom.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek 5-Fluorouracil Ebewe može izazvati neželjena dejstva kao što su mučninu, povraćanje. Takođe može izazvati neželjena dejstva na nervni sistem i poremećaje vida što može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zbog toga, tokom terapije fluorouracilom nemojte upravljati vozilom niti rukovati mašinama.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži do 9,31 mg natrijuma (glavna komponenta natrijum-hlorida/kuhinjske soli) po ml, ili 186,20 mg prema najvišoj dnevnoj dozi. To je ekvivalentno 9,31% maksimalnom preporučenom dnevnom unosu natrijuma hranom kod odraslih osoba..

3. Kako se primenjuje lek 5-Fluorouracil Ebewe

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Doza leka koju ćete primiti zavisi od Vašeg zdravstvenog stanja, telesne mase, da li ste imali u skorije vreme hiruršku intervenciju i kakva je funkcija Vaše jetre ili bubrega. Takođe će zavistiti i od rezultata laboratorijske analize krvi. Doza ne sme biti veća od 1 g dnevno. Prvi terapijski ciklus se može primenjivati svakoga dana ili na nedelju dana.

Naredni ciklusi terapije mogu se primenjivati u zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju. Takođe možete primiti terapiju u kombinaciji sa terapijom zračenjem.

Lek se pre primene mora razblažiti sa rastvorom glukoze ili natrijum-hlorida.

Lek ćete dobiti u venu.

Lek se može primeniti kao injekcija ili kao spora intravenska infuzija.

Ako ste primili više leka 5-Fluorouracil Ebewe nego što treba

Ovaj lek se primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, tako da nije verovatno da ćete primiti premali ili preveliku dozu leka. Ipak, ukoliko imate bilo kakvih nedoumica ili pitanja, obratite se Vašem lekaru.

Tokom terapije, kao i nakon završetka terapije lekom 5-Fluorouracil Ebewe potrebno je raditi laboratorijske analize krvi kako bi se proveravao broj ćelija u krvi. U slučaju da je broj belih krvnih zrnaca suviše mali, terapija će možda morati da bude prekinuta.

Ako dobijete veću dozu fluorouracila nego što je neophodno, mogu se javiti mučnina, povraćanje, proliv, teški mukozitis (oštećenje sluzokoža) i gastrointestinalne ulceracije i krvarenje.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili da primite lek 5-Fluorouracil Ebewe

Vodite računa o tome da se redovno javljate na zakazane termine kako biste pravovremeno primili terapiju.

Ako naglo prestanete da primite lek 5-Fluorouracil Ebewe

Nemojte sami prekinuti sa uzimanjem leka, već se o tome posavetujte sa svojim lekarom.

Da bi efekat terapije bio potpun, terapija bi trebalo da se sprovede do kraja.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah obavestite lekara ako Vam se javi bilo koji od sledećih znakova i simptoma:

- teške alergijske reakcije – može doći do iznenadne pojave osipa praćenog svrabom (koprivnjača), oticanjem šaka, stopala, zglobova, lica, usana, usne duplje ili grla (što može dovesti do otežanog gutanja ili disanja) ili možete imati osećaj da ćete se onesvestiti;
- jake bolove u grudnom košu prilikom naprezanja;
- teške, po nekad po život opasne neželjene reakcije u gastrointestinalnom traktu, krvava ili crna stolica, ranice ili čirevi u ustima, zapaljenje sluzokože usne duplje, ždrela, jednjaka, rektuma (završnog dela debelog creva) ili anusa (čmara), gubitak apetita, vodeni proliv, opšti osećaj slabosti;
- ukočenost, trnjenje ili podrhtavanje u rukama ili nogama
- ubrzani otkucaji srca i ubrzano disanje, što mogu biti znakovi srčane slabosti;
- stanje konfuzije ili nestabilnost na nogama, problemi sa koordinacijom pokreta ruku i nogu, teškoće u razmišljanju/govoru, poremećaj vida/pamćenja;
- nedostatak vazduha

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- oštećenje koštane srži, tj. smanjeno stvaranje crvenih i/ili belih krvnih ćelija ili krvnih pločica (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija); suženje disajnih puteva koje nastaje kao posledica grča mišića u organima za disanje (bronhospazam);
- povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi (hiperuricemija);
- ishemijske promene na EKG-u (električni zapis srčane aktivnosti);
- gastrointestinalni poremećaji (povremeno opasni po život), kao što su zapaljenje sluzokože usne duplje, grla, ezofagusa (jednjaka) i rektuma (završnog dela debelog creva);
- gubitak apetita (anoreksija);
- teške dijareje (vodeni proliv), mučnina, povraćanje;
- gubitak kose (alopecija);
- „sindrom šaka-stopala“ (toksična reakcija kože sa pojava peckanja, trnjenja, bola, otoka i crvenila dlanova i stopala i ljušćenjem kože šaka i stopala);
- odloženo zarastanje rana;
- krvarenje iz nosa;
- iscrpljenost, opšta slabost, zamor, gubitak energije;
- povišena telesna temperatura;
- infekcije.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- mali broj određene vrste belih krvnih ćelija praćen povišenom telesnom temperaturom (febrilna neutropenija);
- osećaj stezanja i jak bol u grudima (nalik angini pektoris);
- oslabljen imunski sistem organizma sa povećanim rizikom od natanka infekcije;

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- nistagmus (ritmični pokreti očnih jabučica), glavobolja, vrtoglavica, simptomi Parkinsonove bolesti (progresivni poremećaji kretanja praćeni podrhtavanjem, rigidnošću, sporim pokretima), piramidalni znaci, euforija, pospanost;
- pojačano stvaranje suza (lakrimacija) i suženje suznog kanala;
- zamućenje vida, poremećaj pokreta očnih jabučica, pojava dvostrukih slika, smanjenje oštrine vida, osetljivost na svetlost (fotofobija), zapaljenje očnog nerva/konjunktive/očnih kapaka, izvrtanje donjeg očnog kapka (ektropion) zbog stvaranja ožiljka, ožiljci na suznim kanalima
- nepravilan srčani ritam, srčani udar, nedovoljan dotok krvi i kiseonika u srčani mišić, zapaljenje srčanog mišića, srčana slabost (srčana insuficijencija), patološko proširenje jedne ili obe srčane komore, stanje u kome srce ne može da snabdeva organizam dovoljnom količinom krvi (kardiogeni šok);
- nizak krvni pritisak;
- dehidratacija;
- stvaranje čira u gastrointestinalnom traktu i krvarenje;

- oštećenje ćelija jetre, (akalkulozno) zapaljenje žučne kese bez nastanka kalkulusa;
- zapaljenje kože, promene na koži (ispucala, suva koža, crvenilo, makulopapulozni osip koji svrbi), koprivnjača, osetljivost na svetlost, pojačana pigmentacija kože, prošarane pigmentne promene duž vena, promene na noktima (difuzna površinska plavičasta pigmentacija, hiperpigmentacija, distrofija nokta, bol, zadebljanje ili zapaljenje nokatnog ležišta, gubitak nokta;
- poremećaji stvaranja sperme ili jajnih ćelija

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- generalizovane alergijske reakcije, anafilaksa, alergijski šok;
- tromboflebitis (zapaljenje vena);
- poremećaj perifernih nerava (u kombinaciji sa terapijom zračenjem);
- stanje konfuzije;
- sepsa;

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- pad broja granulocita, podvrsta belih krvnih ćelija, ili pad broja svih krvnih ćelija (suviše mali broj crvenih i belih krvnih ćelija, kao i krvnih pločica trombocita);
- poremećaj čula ukusa;
- patološke promene bele moždane mase (leukoencefalopatija) sa poremećajem koordinacije pokreta (povlači se nakon prestanka primene leka);
- oštećenje malog mozga;
- poremećaj govora (afazija, dizatrija);
- stanje konfuzije;
- mišićna slabost;
- konvulzije ili koma;
- srčani zastoj, iznenadna srčana smrt;
- infekcija (slučajevi sa smrtnim ishodom).
- nekroza tkiva jetre.

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- povećane vrednosti parametara štitaste žlezde
- hiperamonijemijska encefalopatija (poremećaj funkcije mozga izazvan povećanim koncentracijama amonijaka)
- perikarditis (zapaljenje srčane kese)
- smanjena snabdevenost krvlju mozga, creva i perifernih delova tela , *Raynaud*-ov sindrom (bledilo prstiju na rukama ili nogama zbog spazma krvnih sudova), začepljenje krvnih sudova zbog krvnih ugrušaka (tromboembolija)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS)

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek 5-Fluorouracil Ebewe

Čuvati lek van domašaja i vidokruga dece.

Ne smete koristiti lek 5-Fluorouracil Ebewe posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju ("Važi do:"). Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dana navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost proizvoda razblaženog sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze (u koncentracijama od 0,35mg/mL i 15mg/mL), potvrđena je tokom 24 sata na temperaturi do 25°C. S mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor bi trebalo odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pripremljenog rastvora za infuziju su odgovornost korisnika i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2° do 8°C , osim ako razblaživanje nije sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek 5-Fluorouracil Ebewe

Aktivna supstanca je: fluorouracil

5-Fluorouracil Ebewe, 250mg/ 5 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.

Jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 250 mg fluorouracila.

5-Fluorouracil Ebewe, 500mg/10 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.

Jedna bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 500 mg fluorouracila.

5-Fluorouracil Ebewe, 1000mg/ 20 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.

Jedna bočica sa 20 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 1000 mg fluorouracila.

5-Fluorouracil Ebewe, 5000mg/100 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.

Jedna boca sa 100 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 5000 mg fluorouracila

Pomoćne supstance su:

natrijum-hidroksid;

voda za injekcije.

Kako izgleda lek 5-Fluorouracil Ebewe i sadržaj pakovanja

Bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor.

5-Fluorouracil Ebewe, 250mg/ 5 mL

5-Fluorouracil Ebewe, 500mg/10 mL

5-Fluorouracil Ebewe, 1000mg/ 20 mL

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od tamnog stakla (staklo tip I) sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i "flip-off" poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

5-Fluorouracil Ebewe, 5000mg/100 mL

Unutrašnje pakovanje leka je boca od tamnog stakla (staklo tip I) sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i "flip-off" poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 boca i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

Proizvođač:

EBEWE PHARMA GES.M.B.H NFG. KG

Mondseestrasse 11, Unterach am Attersee, Austrija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Januar, 2021.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (250mg/5mL)

515-01-00385-20-001 od 14.01.2021. godine

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (500mg/10mL)

515-01-00386-20-001 od 14.01.2021.godine

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1000mg/20mL)

515-01-00388-20-001 od 14.01.2021.godine

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (5000mg/100mL)

515-01-00389-20-001 od 14.01.2021.godine

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Lek 5-Fluorouracil je indikovao za lečenje sledećih malignih bolesti kao adjuvantna ili paliјativna terapiја:

- uznapredovali kolorektalni karcinom
- uznapredovali karcinom želuca
- uznapredovali karcinoma pankreasa

- uznapredovali i/ili metastatski karcinom dojke
- uznapredovali tumora glave i vrata
- uznapredovali karcinom cerviksa

Lek 5-Fluorouracil Ebewe 50mg/mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju indikovano je za primenu kod odraslih.

Doziranje i način primene

Lečenje fluorouracilom treba da primenjuje samo lekar sa velikim iskustvom u terapiji karcinoma. Potrebno je razmotriti mogućnost da se primena terapije započne u bolnici.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se primenjuje kao monoterapija i kao deo polihemioterapije. S obzirom da se način primene i preporučene doze značajno razlikuju, mogu se dati samo opšte referentne vrednosti.

Tačnu dozu treba primeniti na osnovu terapijskih protokola za koje je dokazano da imaju uspeha kod određenih oboljenja.

Doziranje

Inicijalna terapija kod svakodnevne upotrebe:

- kao intravenska infuzija
15 mg/kg ili 600 mg/m² tokom 4 sata svakoga dana – do pojave neželjenih efekata.
- kao intravenska injekcija
Spora intravenska primena (2-3 minuta) doze od 12 mg/kg ili 480 mg/m² prvog, drugog i trećeg dana;
Ako se ne jave znaci toksičnosti – primeniti 6 mg/kg ili 240 mg/m² petog, sedmog i devetog dana.

Inicijalna terapija pri nedeljnom doziranju:

Spora intravenska primena doze od 15 mg/kg ili 600 mg/m² jednom nedeljno.

Doza održavanja

Kada se postigne remisija ili nakon povlačenja neželjenih efekata, povećanja broja leukocita do 3.000-4000/mikrolitara, trombocita do 80000-100000/mikrolitara: 5-10 mg/kg ili 200-400 mg/m² intravenskim putem jednom nedeljno.

Maksimalna dnevna doza od 1 g se ne sme premašiti.

Sve doze se odnose na pacijente sa normalnom telesnom masom, odnosno kod gojaznih pacijenata, pacijenata sa ascitesom ili edemima potrebno je prilagoditi dozu.

Dužina terapije zavisi od prirode i toka bolesti i nju određuje lekar specijalista sa iskustvom u lečenju malignih bolesti ili se primenjuje u skladu sa terapijskim protokolom.

Kada se lek fluorouracil primenjuje istovremeno sa drugim citostaticima koji daju sličan profil neželjenih efekata ili istovremeno sa radioterapijom doza se mora na odgovarajući način prilagoditi. Lek se može primeniti kao kontinuirana intravenska infuzija u kapima, tokom 24 sata.

Način primene

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se može primeniti isključivo intravenski. Može se primeniti kao injekcija ili infuzija nakon razblaženja sa 0,9% rastvorom NaCl ili 5% rastvorom glukoze.

Potrebno je izbegavati ekstravaskularnu primenu.

Uputstva za specifična doziranja:

Preporučenu dozu treba smanjiti za jednu trećinu do jednu polovinu kod pacijenata koji su neuhranjeni, nakon velikih hirurških intervencija, kod mijelosupresije (leukociti <4000/mikrolitara, trombociti <100000/mikrolitara) i pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega:

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega je potreban oprez, a dozu je, po potrebi, moguće smanjiti.

Stariji pacijenti (starosti 65 godina i više):

Nije potrebno prilagođavanje početne doze. Međutim, preporučuje se stalno praćenje starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka o bezbednosti i efikasnosti primene fluorouracila kod dece i adolescenata.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid;

Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se sme razblažiti jedino sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe ne sme se mešati u istoj infuziji sa drugim lekovima.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se ne sme razblaživati snažno puferisanim rastvorima sa pH <8 zbog mogućnosti taloženja fluorouracila u takvim rastvorima. Lek 5-Fluorouracil Ebewe se ne sme primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima u procedurama hemioterapije, izuzev onih sa kojima je dokazana inkompatibilnost a koji su navedeni u sledećem pasusu.

Prijavljena je inkompatibilnost sa ledećim agensima:

Folna kiselina, karboplatin, cisplatin, citarabin, diazepam, doksorubicin, droperidol, filgastim, galijum, nitrat, metotreksat, metoklopramid, morfin, ondansetron, rastvori za parenteralnu ishranu, vinorelbin, kao i ostali antraciklini.

Kalcijum-folinat se ne sme mešati sa lekom 5-Fluorouracil Ebewe u istoj infuziji ili intravenskoj injekciji, zbog mogućnosti nastanka precipitata. Pokazalo se da je fluorouracil 50mg/mL inkompatibilan sa kalcijum-folinatom 20mg/mL, sa ili bez dekstroze 5% u vodi, kada se meša u različitim količinama i čuva u posudama od polivinilhlorida na 4°C, 23°C ili 32°C.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju se ne sme mešati sa drugim lekovima, uključujući oksaliplatin ili irinotekan.

Rok upotrebe

Rok upotrebe gotovog neotvorenog leka:

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:

Upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon razblaživanja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze (u koncentracijama od 0,35mg/mL i 15mg/mL) tokom 24 sata, na temperaturi do 25°C. S mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pripremljenog rastvora za infuziju su odgovornost korisnika i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako razblaživanje nije sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Rastvor se sme primeniti samo ako je bistar, bezbojan do skoro bezbojan.

Ako je zbog izlaganja niskim temperaturama nastao talog, rastvor se može otopiti grejanjem do 60 °C, pri tome bočicu treba snažno protresti. Pre primene rastvora, bočicu treba ostaviti da se ohladi do temperature tela.

Priroda i sadržaj pakovanja

Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 250mg/ 5 mL

Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 500mg/10 mL

Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 1000mg/ 20 mL

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od tamnog stakla (staklo tip I) sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i "*flip-off*" poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 5000mg/100 mL

Unutrašnje pakovanje leka je boca od tamnog stakla (staklo tip I) sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i "*flip-off*" poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 boca i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Zbog mogućeg mutagenog i karcinogenog efekta, neophodne su pojačane mere zaštite za bolničko osoblje i lekare.

Treba izbegavati kontakt leka sa kožom i sluzokožom. Ukoliko dođe do kontakta sa kožom ili sluzokožom, neophodno je zahvaćenu površinu dobro oprati vodom i sapunom. U slučaju kontakta sa očima obilno isprati vodom i odmah potražiti medicinsku pomoć. Moraju biti sprovedeni svi postupci koji omogućavaju rad u potpuno aseptičnim uslovima. Preporučuje se rad u prostoru s laminarnim protokom vazduha. Tokom pripreme i primene fluorouracila mora se nositi zaštitna odeća.

Trudnice ne smeju rukovati fluorouracilom.

Inaktivacija: - 700°C

- natrijum-hipohlorit razblažen sa 10 delova vode

- koncentrovani NaOH tokom nekoliko sati.

Pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah neposredno nakon razblaživanja.

Ako dođe do formiranja precipitata kao rezultata izlaganju niskim temperaturama, ponovo rastvoriti zagrevanjem na temperaturi od 60°C uz snažno mešanje. Pre upotrebe ostaviti da se ohladi do temperature tela.

U literaturi je opisan gubitak efikasnosti leka usled adsorpcije 5-fluorouracila u staklenoj infuzionoj boci.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.