

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*).

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

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 $100\ 000/\text{mm}^3$ lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej $3000/\text{mm}^3$.

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 dożylny 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-Fluorouracil-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 kursu leczenia.

Produkt leczniczy można także podawać w postaci 24-godzinnej ciągłej infuzji dożylnej 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 przebyłym 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 dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na 5-fluorouracyl
- 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 $\mu\text{mol/l}$

Podczas leczenia 5-fluorouracylem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Leczenie należy także przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, ciężkiej biegunki, owrzodzenia przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek krwotoku.

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.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W piśmiennictwie opisano leczenie skojarzone 5-fluorouracylem z folinianem wapnia (kwasem folinowym). Może ono nasilać działania niepożądane 5-fluorouracylu i powodować ciężkie biegunki.

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.

Cymetydyna może zwiększać stężenie 5-fluorouracylu w osoczu.

Metronidazol może zwiększać stężenie 5-fluorouracylu w osoczu i jego toksyczność.

Lewamizol może zwiększać toksyczne działanie 5-fluorouracylu na wątrobę.

Tiazydy mogą zwiększać toksyczne działanie leków przeciwnowotworowych na szpik kostny.

Winorelbina stosowana jednocześnie z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym może powodować ciężkie zapalenie błon śluzowych.

Gemcytabina może nasilać układowe działanie 5-fluorouracylu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych na temat wpływu 5-fluorouracylu stosowanego w monoterapii na przebieg ciąży. U dzieci kobiet, które otrzymały 5-fluorouracyl w czasie ciąży jednocześnie z innymi potencjalnie szkodliwymi formami leczenia, stwierdzano przypadki wad wrodzonych, ale też notowano brak takich wad (nawet jeśli 5-fluorouracyl podawano w pierwszym trymestrze ciąży).

Nie zaleca się stosowania 5-fluorouracylu w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć oczekiwane korzyści w odniesieniu do potencjalnego zagrożenia dla płodu.

Płodność

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. Kobiety i mężczyźni leczeni 5-fluorouracylem powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat przenikania 5-fluorouracylu do mleka kobiecego. Podczas leczenia należy zrezygnować z karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zależności od indywidualnej wrażliwości pacjenta produkt leczniczy może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Gorączka

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

Zakażenie, posocznica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Leukopenia i małopłytkowość

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Agranulocytoza, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku kostnego

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Ryzyko rozwinięcia się ciężkich i długotrwałych działań niepożądanych wkrótce po rozpoczęciu leczenia 5-fluorouracylem największe jest u pacjentów z małą aktywnością dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD). Przyczyna małej aktywności enzymu, np. stosowanie inhibitorów DPD, jak enyluracyl czy lek przeciwwirusowy sorywudyna, nie ma znaczenia. Zaleca się oznaczenie aktywności DPD na początku leczenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący beład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu.

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

Senność

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Zgłoszono przypadek leukodystrofii, która ustąpiła po natychmiastowym odstawieniu produktu.

W grupie zwiększonego ryzyka mogą być pacjenci z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej. W rozpoznawaniu leukodystrofii pomocne bywa obrazowanie dyfuzyjne (DWI – Diffusion-Weighted Imaging).

Zgłaszano też o niedokrwinnym udarze mózgu związanym ze stosowaniem terapii skojarzonej (na przykład: 5-fluorouracyl + mitomycyna C lub cisplatina).

Zaburzenia oka

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

Zapalenie spojówek, nadmierne łzawienie, zwężenie kanalików łzowych, zaburzenia widzenia, światłowstręt, zapalenie nerwu wzrokowego

Zaburzenia serca

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

Ból w klatce piersiowej, niedokrwienie, zmiany w zapisie EKG, zaburzenia czynności lewej komory serca

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

Zawał mięśnia sercowego

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Wstrząs kardiogeny

Zaburzenia naczyniowe

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

Krwawienie z nosa, niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej, przełyku, gardła, odbytnicy

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Biegunka, nudności i wymioty, jadłowstręt

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

Owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienia

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Uszkodzenie komórek wątroby, martwica wątroby prowadząca do zgonu

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Łysienie (odwracalne)

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

Zapalenie skóry, zmiany skórne (np. przesuszenie skóry, pęknięcia, nadżerki, rumień, wysypka), świąd, nadwrażliwość na światło, skórne odczyny uczuleniowe, przebarwienia, pasmowe przebarwienia lub odbarwienia w okolicach żył, uszkodzenie płytek paznokciowych z utratą paznokci włącznie.

Jako niezwykle powikłanie po wstrzyknięciu lub infuzji (ciąglej) dużych dawek 5-fluorouracylu opisano zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Martwica kości nosa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

Zaburzenia spermatogenezy i owulacji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Zmęczenie

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Wydłużenie czasu protrombinowego po podaniu 5-fluorouracylu i warfaryny

Zaburzenia endokrynologiczne

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

Zwiększenie stężenia całkowitej tyroksyny (T4) i całkowitej trójiodotyroniny (T3) bez zwiększenia wolnej T4 i TSH i bez objawów klinicznych nadczynności tarczycy.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ostre: reakcje psychotyczne, senność, nasilenie działania leków uspokajających, nasilona 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.

Przewlekłe: zahamowanie czynności szpiku kostnego aż do agranulocytozy i krytycznej małopłytkowości, skłonność do krwotoków, owrzodzenia przewodu pokarmowego, biegunka, wypadanie włosów.

Leczenie:

Nie ma swoistego leczenia. 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. Następnie należy wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi puryn.

Kod ATC: L01BC02

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

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 wychwytyją 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 szybko przekształcany do czynnego metabolitu, dihydro-5-fluorouracylu, którego okres półtrwania jest znacznie dłuższy niż 5-fluorouracylu. Ponadto nietoksycznymi produktami degradacji są dwutlenek węgla i mocznik.

Wydalenie:

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 wydalenie 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 prawdopodobnie 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 mutageną.

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.

5-Fluorouracil-Ebewe i Calciumfolinat-Ebewe

Stabilność mieszaniny 5000 mg produktu 5-Fluorouracil-Ebewe (100 ml do 50 mg/ml) z 1000 mg produktu Calciumfolinat-Ebewe (100 ml produktu Calciumfolinat-Ebewe 10 mg/ml) i 40 ml 0,9% roztworu chlorku sodu w pompie infuzyjnej w temperaturze pokojowej wynosiła 48 godzin.

Nie ma danych na temat stabilności innych mieszanin, dlatego produktu 5-Fluorouracil-Ebewe nie należy mieszać z innymi produktami.

Produktu 5-Fluorouracil-Ebewe nie wolno mieszać z innymi niż ww. roztworami (np. z folinianem wapnia innych producentów) w tym samym roztworze do infuzji.

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 w 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.

5 ampulek po 5 ml zawierających po 250 mg fluorouracylu.

5 ampulek po 10 ml zawierających po 500 mg fluorouracylu.

1 fiołka po 5 ml zawierająca 250 mg fluorouracylu.

1 fiołka po 10 ml zawierająca 500 mg fluorouracylu.

1 fiołka po 20 ml zawierająca 1000 mg fluorouracylu.

1 fiołka 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 /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6.11.2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**