

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține 50 mg fluorouracil.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

5-Fluorouracil poate fi utilizat singur sau în asociere pentru tratamentul cancerului de sân și carcinomul colorectal.

În plus s-a raportat eficacitate la pacienții cu cancer gastric, carcinom pancreatic, carcinoame epidermoide ale sferei ORL și esofagiene.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Selectarea dozelor corespunzătoare și schema de tratament depind de starea pacientului, de tipul de carcinom tratat și dacă 5-Fluorouracilul este administrat singur sau asociat cu altă terapie.

Inițial tratamentul trebuie administrat în spital și doza totală zilnică nu trebuie să depășească 1 gram.

Se recomandă monitorizarea zilnică a trombocitelor și leucocitelor și întreruperea tratamentului dacă trombocitele scad sub  $100000/\text{mm}^3$  sau numărul de leucocite scade sub  $3000/\text{mm}^3$ .

Este obligatorie calcularea dozelor în concordanță cu greutatea actuală a pacientului cu excepția cazurilor de obezitate, edem sau alte situații cu retenție de lichid cum este ascita. În acest caz, ca bază de calcul trebuie luată greutatea ideală.

5-Fluorouracil trebuie administrat prin injecții intravenoase sau perfuzii intravenoase sau intraarteriale.

Dozele recomandate în cele ce urmează sunt numai pentru ghidare.

#### Carcinom colorectal

Tratamentul inițial poate fi sub formă de perfuzie sau injecție, prima variantă fiind de obicei preferată datorită toxicității mai scăzute.

### *Perfuzie intravenoasă*

Doza zilnică este de 15 mg/kg corp greutate corporală (600 mg/m<sup>2</sup>), dar nu mai mult de 1 g pe perfuzie, este diluată în 300-500 ml de soluție de glucoză 5% sau în 300-500 ml soluție de clorură de sodiu și se administrează în cursul a 4 ore. Aceste doze se administrează zilnic consecutiv până ce apar manifestări de toxicitate sau până la o doză totală de 12-15 g. Unii pacienți au primit până la 30 g cu un maxim de 1 g administrat zilnic.

Tratamentul trebuie întrerupt până ce se rezolvă manifestările toxice hematologice și gastro-intestinale. Ca alternativă 5-Fluorouracil poate fi administrat ca perfuzie continuă timp de 24 de ore.

### *Injecție intravenoasă*

12 mg/kg corp (480 mg/m<sup>2</sup>) pot fi administrate zilnic, 3 zile prin injecții intravenoase. Dacă nu sunt semne de toxicitate, pacientul poate primi 6 mg/kg greutate corporală (240 mg/m<sup>2</sup>) în zilele 5, 7 și 9.

Tratamentul de întreținere constă în 5-10 mg/kg (200-400 mg/m<sup>2</sup>) prin injecții intravenoase o dată pe săptămână.

În toate cazurile, efectele secundare toxice trebuie să dispară înainte de începerea terapiei de întreținere.

### Cancer de sân

Pentru tratamentul cancerului de sân, 5-Fluorouracil poate fi utilizat în asocieri, de ex. cu metotrexat și ciclofosfamidă sau cu doxorubicină și ciclofosfamidă.

În această schemă, 10-15 mg/Kg (400-600 m<sup>2</sup>) se administrează intravenos în zilele 1 și 8 din cele 28 de zile de cură.

5-Fluorouracil poate fi de asemenea administrat prin perfuzii continue cu durată de 24 de ore, doza uzuală fiind de 8,25 mg/kg (350 mg/m<sup>2</sup>).

### Alte metode de administrare

#### *Perfuzii intraarteriale*

O doză zilnică de 5-7,5 mg/kg (200-300 mg/m<sup>2</sup>) poate fi administrată în 24 de ore pentru tratamentul tumorilor primare sau metastazelor.

Este recomandabilă reducerea dozelor la pacienții cu următoarele situații:

- cașexie;
- intervenții chirurgicale majore în cursul a 30 zile precedente;
- reducerea funcțiilor măduvei osoase;
- insuficiență hepatică sau renală.

Nu sunt recomandări privind dozele pentru tratament la copii.

La vârstnici, 5-Fluorouracil se utilizează la fel ca la adulții tineri.

## **4.3 Contraindicații**

5-Fluorouracil Ebewe nu trebuie utilizat în caz de:

- hipersensibilitate la fluorouracil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- mielosupresie;
- modificări semnificative ale numărului elementelor sanguine;
- disfuncții hepatice severe;
- afecțiuni infecțioase severe (de exemplu herpes zoster, varicelă);
- pacienți cu afecțiuni psihice;
- în timpul sarcinii și alăptării.

5-Fluorouracil Ebewe (5-FU) nu trebuie utilizat concomitent cu brivudină, sorivudină și analogi ai acestora. Bivudina, sorivudina și analogii acestora sunt inhibitori puternici ai enzimei dihidropiridin dehidrogenază (DPD) care degradează 5-FU (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 4.5).

### Notă

La pacienții cu deficit de dihidropiridin dehidrogenază (DPD), dozele uzuale de fluorouracil determină creșterea frecvenței evenimentelor adverse.

Dacă apar reacții adverse severe, poate fi necesară monitorizarea activității DPD. Pacienții cu deficit de DPD nu trebuie tratați cu fluorouracil.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Măsuri de precauție**

Enzima dihidropiridin dehidrogenază (DPD) are un rol important în degradarea 5-FU.

Analogii nucleozidici, precum brivudina și sorivudina, pot determina o creștere severă a concentrațiilor plasmatiche de 5-FU sau a altor fluoropirimidine și, astfel, determină o creștere a toxicității.

Din acest motiv trebuie menținut un interval de cel puțin 4 săptămâni între administrarea de 5-FU și brivudină, sorivudină și analogii acestora.

Dacă este necesar, este indicată determinarea activității enzimei DPD înainte de inițierea tratamentului cu 5-fluoropirimidine. În caz de administrare accidentală de brivudină, trebuie luate măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea fluorouracilului în cazul pacienților tratați cu fluorouracil. Se recomandă spitalizarea imediată. Trebuie inițiate toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea.

Pacienții care utilizează concomitent fenitoină și fluorouracil trebuie examinați la intervale regulate pentru concentrații plasmatiche crescute de fenitoină.

5-Fluorouracil Ebewe poate determina cardiotoxicitate. Se recomandă prudența în cazul pacienților tratați, care în timpul tratamentului manifestă durere toracică sau la pacienții cu antecedente de boli cardiace.

Deteriorarea peretelui intestinal necesită tratament simptomatic în funcție de gradul de severitate, de exemplu substituție de lichide. Diareea ușoară poate răspunde la tratamentul cu antidiareice. Cu toate acestea, răspunsul terapeutic nu este suficient controlat în diareea de intensitate moderată până la severă.

Înainte de și în timpul tratamentului cu fluorouracil se recomandă următoarele examinări:

- monitorizarea zilnică a cavității bucale și a faringelui, având în vedere modificările mucoasei
- hemoleucograma, inclusiv hemoleucograma diferențială și numărul de trombocite înainte de fiecare administrare de fluorouracil
- valorile de retenție
- valorile hepatice

În utilizarea concomitentă de fluorouracil și anticoagulante orale trebuie monitorizată cu atenție valoarea Quick.

Nu trebuie efectuate vaccinări cu vaccinuri vii concomitent tratamentului cu fluorouracil. Orice contact cu vaccinurile poliomielitice trebuie evitat.

##### **Copii**

Nu este disponibilă suficientă experiență cu privire la eficacitatea și siguranța fluorouracilului la copii.

##### **Notă**

Datorită efectului mutagenic și carcinogen, se aplică reguli de siguranță crescută pentru asistente și medici. În timpul manipulării fluorouracilului, orice contact cu pielea și mucoasele trebuie evitat. Pregătirea trebuie efectuată cu ajutorul unei tehnici aseptice. Se recomandă utilizarea unei mese cu flux de aer laminar (FAL). În timpul manipulării fluorouracilului trebuie purtată îmbrăcămintea de protecție.

Femeile gravide nu trebuie să participe la manipularea fluorouracilului.

Conține sodiu.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Vă rugăm să luați în considerare că aceste date se aplică și medicamentelor utilizate recent.

Toate măsurile terapeutice care agravează statusul fizic al pacientului și afectează funcțiile mieloide (de exemplu alte citostatice) pot crește toxicitatea fluorouracilului.

Fluorouracilul poate potența toxicitatea cutanată a radioterapiilor.

Enzima dihidropiridin dehidrogenază (DPD) are un rol important în degradarea 5-FU. Analogii nucleozidici, precum brivudina și sorivudina, pot determina o creștere severă a concentrațiilor plasmatice de 5-FU sau a altor fluoropirimidine și, astfel, determină o creștere a toxicității.

Din acest motiv trebuie menținut un interval de cel puțin 4 săptămâni între administrarea de 5-FU și brivudină, sorivudină și analogii acestora. Dacă este necesar, este indicată determinarea activității enzimei DPD înainte de inițierea tratamentului cu 5-fluoropirimidine.

În cazul administrării concomitente de fenitoină și fluorouracil, s-a raportat o creștere a concentrațiilor plasmatice de fenitoină, care a determinat simptome de intoxicație la fenitoină.

Folinatul de calciu crește efectul fluorouracilului. Ca urmare a acestei interacțiuni clinice poate să apară diareea severă, parțial letală. Astfel de decese au fost raportate mai ales în urma unei scheme de administrare intravenoasă *in bolus* cu 600 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală de fluorouracil o dată pe săptămână și folinat de calciu.

Cimetidina, metronidazolul și interferonii pot crește concentrația plasmatică de fluorouracil. Acest lucru poate potența efectele toxice ale fluorouracilului.

La pacientele care au primit un diuretic de tip tiazidic, suplimentar la ciclofosfamidă, metotrexat și fluorouracil, numărul de granulocite a fost mai redus decât în urma ciclurilor egale de citostatice, fără tiazidice.

Au fost observate cazuri izolate de scădere a valorii Quick la pacienții tratați cu warfarină concomitent cu fluorouracil în monoterapie sau în asociere cu levamisol.

Au fost observate frecvente efecte hepatotoxice (creșterea fosfatazei alcaline, transaminazelor sau bilirubinei) în timpul tratamentului cu fluorouracil și levamisol.

Pacienții cu carcinom mamar care primesc tratament asociat cu ciclofosfamidă, metotrexat, fluorouracil și tamoxifen au prezentat un risc agravat de apariție a evenimentelor tromboembolice.

În cazul administrării concomitente de vinorelbina și fluorouracil/acid folic poate să apară mucozita severă care determină decesul.

Tehnicile de analiză ale bilirubinei și acidului 5-hidroxi-indol acetic pot determina valori ridicate sau fals pozitive.

#### Note generale

Citostaticele pot reduce formarea anticorpilor după vaccinarea împotriva gripei. Citostaticele pot crește riscul unei infecții după administrarea de vaccinuri vii.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Fluorouracilul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să se asigure că utilizează măsuri contraceptive eficiente. Dacă în timpul tratamentului sarcina este diagnosticată trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.

### Alăptarea

Fluorouracilul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Fluorouracilul poate fi dăunător din punct de vedere genetic. Prin urmare, bărbaților tratați cu fluorouracil li se recomandă să nu procreze în timpul tratamentului și până la 6 luni după aceea. Trebuie solicitat sfatul cu privire la conservarea spermei înainte de inițierea tratamentului deoarece există posibilitatea de infertilitate ireversibilă în urma tratamentului cu fluorouracil.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

În funcție de sensibilitatea individuală, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje a pacienților poate fi afectată.

## **4.8 Reacții adverse**

Categoriile de frecvență sunt următoarele:

Foarte frecvente  $\geq 1/10$ ;

Frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ;

Mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$

Rare  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$

Foarte rare  $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

### Tulburări hematologice și limfatice

*Foarte frecvente:* Mielosupresie (una dintre reacțiile adverse de reducere a dozei), neutropenie și trombocitopenie (ambele de intensitate ușoară până la severă), leucopenie, agranulocitoză, anemie, epistaxis și pancitopenie.

Gradul (gradele NCI I-IV) de mielosupresie depinde de modul de administrare (injecție i.v. *in bolus* sau perfuzie continuă i.v.) și doză.

Neutropenia apare după fiecare ciclu terapeutic cu injecție i.v. *in bolus* la doza adecvată (Nadir: zilele 9-14 (20) de tratament, valori normale: de obicei după ziua 30).

### Tulburări ale sistemului imunitar

*Foarte frecvente:* Imunosupresie cu rată crescută de infecție.

*Rare:* Pot apărea reacții alergice generalizate până la șoc anafilactic.

### Tulburări endocrine

*Cu frecvență necunoscută:* Creșterea tiroxinei totale (T4) și triiodotiroxinei totale (T3) în plasmă fără creșterea T4 libere și TSH și fără semne clinice de hipertiroidism.

### Tulburări metabolice și de nutriție

*Foarte frecvente:* Hiperuricemie.

### Tulburări la nivelul sistemului nervos

*Frecvente:* Nistagmus, cefalee, vertij, simptome parkinsoniene, semne corticospinale și euforie

*Foarte rare:* (Leuco-) encefalopatie cu simptome precum ataxie, tulburări de vorbire, confuzie, tulburări de orientare, miastenii, afazie, convulsii sau comă după perfuzia unor doze mari de fluorouracil sau la pacienții cu deficit de dihidropirimidin dehidrogenază.

### Tulburări oculare

*Mai puțin frecvente:* sinteză lacrimală excesivă, vedere încețoșată, tulburări de motilitate oculară, nevroză optică, diplopie, scăderea acuității vizuale, fotofobie, conjunctivită, blefarită, ectropion din cauza cicatricelor, fibroze lacrimale.

### Tulburări cardiace

*Foarte frecvente:* Modificări tipice ale ECG pentru ischemie.

*Frecvente:* Angină pectorală.

*Mai puțin frecvente:* Aritmii, infarct miocardic, ischemie miocardică, miocardită, insuficiență cardiacă, cardiomiopatie dilatativă și șoc cardiogen.

*Foarte rare:* Stop cardiac și moarte bruscă de cauză cardiacă

Cele mai frecvente reacții adverse cardiotoxice apar în timpul sau la câteva ore după primul ciclu terapeutic.

Pacienții cu boală coronariană preexistentă sau cardiomiopatie prezintă un risc crescut de a dezvolta efecte adverse cardiotoxice.

### Tulburări vasculare

*Mai puțin frecvente:* Hipotensiune arterială.

*Rare:* Ischemie cerebrală, intestinală și periferică, sindrom Raynaud, tromboembolism, tromboflebită.

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale.

*Foarte frecvente:* Bronhospasm.

### Tulburări gastro-intestinale

*Foarte frecvente:* Reacții adverse gastro-intestinale (cu potențial letal), precum mucozită (stomatită, faringită, esofagită, proctită), anorexie, diaree severă, greață și vărsături.

*Frecvente:* Deshidratare, sepsis, precum și ulceratii și hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal, descumare.

Severitatea (gradul INC, I-IV) reacțiilor adverse gastro-intestinale depinde de doză și de metoda administrării. În cazul perfuziei i.v. continue, stomatita este mai dependentă de doză decât mielosupresia.

### Tulburări hepatobiliare

*Mai puțin frecvente:* Afectarea celulelor hepatice

*Foarte rare:* Necroză hepatică (parțial letală), colecistită

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Foarte frecvente:* Alopecie, vindecare întârziată a rănilor, sindrom mână-picior asociat cu eritem, tumefiere, algie și descumarea tegumentelor de la nivelul palmelor și plantar.

*Mai puțin frecvente:* Exantem, modificări cutanate (xerodermie, eroziuni/fisuri, eritem, erupții cutanate pruriginoase maculopapulare), dermatită, urticarie și fotosensibilitate, hiperpigmentare cutanată și hiperpigmentare cu striatii sau depigmentare la nivelul locului perfuzării, alterare a unghiei (de exemplu pigmentare superficială difuză de culoare albastră, hiperpigmentare, onicodistrofie, durere și hipertrofie a unghiei, paronichie) și onicoliză.

Sindromul mână-picior asociat cu înroșirea, umflarea, durerea și descumarea tegumentelor de la nivelul palmelor și plantar este foarte frecvent după perfuzarea i.v. continuă și frecvent după injectarea i.v. în bolus.

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Foarte frecvente:* epuizare, astenie generală, fatigabilitate și lipsa impulsului, febră.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptomele intoxicației

Următoarele reacții adverse apar mai frecvent, într-o proporție crescută, ca urmare a supradozajului:

- Greață
- Vărsături
- Diaree
- Mucozită severă
- Ulcerații și hemoragii în tractul gastro-intestinal
- Mielosupresie (trombocitopenie, leucopenie, agranulozitoză)

#### Terapia intoxicației

Nu este cunoscut un antidot specific. Dacă apar simptome ale intoxicației, administrarea fluorouracilului trebuie întreruptă imediat. Trebuie inițiate măsurile terapeutice simptomatice.

Mielosupresia severă trebuie tratată în condiții de spitalizare. Aceasta implică – dacă este necesar – înlocuirea elementelor sanguine care lipsesc și tratamentul cu antibiotice. Poate fi necesar transferul pacientului într-o cameră aseptică.

Trebuie efectuată monitorizarea hematologică timp de până la 4 săptămâni după supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, antimetaboliți, analogi ai bazelor pirimidinice, codul ATC: L01B C02.

5-Fluorouracil este un antimetabolit și ca antagonist pirimidinic, inhibă diviziunea celulelor prin interferarea sintezei de ADN. 5-Fluorouracilul nu are activitate antineoplazică proprie. Această activitate apare în organism după conversia enzimatică a 5-Fluorouracilului în forma fosforilată de 5-Fluorouridină și 5-Fluorodeoxiuridină.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

Absorbția 5-Fluorouracilului din tractul gastro-intestinal după administrarea pe cale orală se face cu diferențe mari intraindividuale și inter-individuale. 5-Fluorouracilul este, de asemenea, supus extracției în cadrul primului pasaj hepatic.

Biodisponibilitatea este între 0% și 80%.

5-Fluorouracil "EBEWE" se administrează numai intravenos sau intraarterial.

#### *Distribuție*

După administrarea intravenoasă 5-Fluorouracilul este distribuit în organism și se găsește în special în țesuturile cu proliferare rapidă cum sunt cele din măduva osoasă, mucoasa intestinală și neoplasme. 5-Fluorouracilul traversează bariera hematoencefalică și placentă.

S-a demonstrat că volumul de distribuție al substanței este de 0,12 l/kg greutate corporală și legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 10%.

#### *Biotransformare*

Metabolizarea 5-Fluorouracil se face la nivel hepatic și este similar metabolismului uracilului. 5-Fluorouracil este convertit enzimatic rapid la metaboliții săi activi, dihidro-5-Fluorouracil, a cărui timp de înjumătățire este semnificativ mai lung decât cel al 5-Fluorouracilului. În plus, produșii rezultați netoxici sunt dioxidul de carbon și uree.

#### *Eliminare*

Timpul plasmatic de înjumătățire prin eliminare este în medie de aproximativ 10 până la 20 minute și este dependent de doză. Nu a fost detectat medicament intact în plasmă după trei ore de la administrare pe cale intravenoasă.

5-Fluorouracilul este eliminat în principal (60- 80%) sub formă de bioxid de carbon prin plămâni. Secundar, 5-Fluorouracil este eliminat pe cale renală ca medicament nemodificat (7–20%),aproximativ 90% din acesta în prima oră. Clearance-ul renal este de aproximativ 170-180 ml/min. Dacă funcționarea rinichiului este redusă, substanța se elimină lent.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Raportările din studiile pe animale trebuie interpretate în legătură cu efectul farmacologic al substanței. La șobolan 5-Fluorouracilul induce aberații cromozomiale la nivelul spermatozoidului și infertilitate temporară. La anumite specii (de exemplu șobolan, șoarece, iepure și maimuță) efectele teratogene și fetotoxice au fost raportate la doze comparabile cu dozele utilizate la om pe baza mg/kg (fără o corecție a unei expuneri sistemice posibil mai mică la animalele de laborator decât la om). În anumite sisteme de testare s-a dovedit că 5-Fluorouracil are activitate mutagenă. Deși sunt date utilizabile puține privind efectele carcinogene, este de așteptat un potențial carcinogen al 5-Fluorouracilului datorită mecanismului acestuia de acțiune și mutagenității lui cunoscute.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu,  
Apă pentru preparate injectabile.

### 6.2 Incompatibilități

5-Fluorouracil trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5%. Perfuzia de soluție 5-Fluorouracil în glucoză 5% și în clorură de sodiu 0,9% cu o concentrație de 0,35 și 15,0 mg/ml rămâne stabilă timp de 28 zile la frigider, la temperatura camerei sub protecție de lumină și, de asemenea, sub influența luminii.

Nu au fost incompatibilități cu niciun vehicul testat.

În conformitate cu Notă privind Ghidul pentru termenul de valabilitate maxim pentru produse sterile după prima deschidere a recipientului sau după reconstituire, publicat de Agenția Europeană Pentru Evaluarea Medicamentelor, din punct de vedere microbiologic perfuziile nu trebuie păstrate mai mult de 24 de ore cu excepția situațiilor în care diluarea s-a făcut în condiții de asepsie controlate și validate.

#### *Calciumfolinat "EBEWE"*

Un amestec de 1000 mg Calciumfolinat „EBEWE” (100 ml Calciumfolinat EBEW 10 mg/ml) cu 5000 mg 5-Fluorouracil “EBEWE” (100 mg la 50 mg/ml) și 40 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% în pompă de perfuzie (exemplu Tip Easy pump) a fost stabilă la temperatura camerei timp de 48 de ore.

Nu sunt date privind alte amestecuri.

De aceea soluția de 5-Fluorouracil “EBEWE” pentru injecții/perfuzii nu poate fi amestecată cu alte medicamente.

5-Fluorouracil nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași perfuzie, cu excepția soluției menționate mai înainte.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

A nu se păstra la frigider sau congela.

A se păstra recipientul în ambalajul exterior, pentru a fi protejat de lumină. Extrageți soluția din flacon imediat înainte de utilizare.



Dacă s-a format precipitat ca rezultat al expunerii la temperaturi joase, se poate redizolva prin încălzire la temperatura de 60<sup>0</sup> C însoțindu-se de agitarea viguroasă a recipientului. Soluția trebuie răcită apoi la temperatura corpului înainte de a fi utilizată.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună a 5 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Cutie cu 5 flacoane din sticlă brună a 5 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Cutie cu un flacon din sticlă brună a 10 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Cutie cu 5 flacoane din sticlă brună a 10 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Cutie cu un flacon din sticlă brună a 20 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Cutie cu un flacon din sticlă brună a 100 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Ca oricare medicament citotoxic, este necesară acordarea unei precauții speciale în manipularea 5-Fluorouracil.

A se purta mănuși de protecție, mască și îmbrăcăminte protectoare și dacă este posibil a se lucra într-o cameră special amenajată pentru acest scop. Trebuie evitat contactul cu tegumentele și mucoasele. Dacă a avut loc un astfel de contact, trebuie spălată zona cu multă apă și săpun.

În cazul contactului cu ochii, aceștia trebuie clătiți cu multă apă și acordat consult medical imediat.

Gravidele nu trebuie să manipuleze 5-Fluorouracil.

A se utiliza imediat după diluare.

A se manipula conform ghidurilor privind citostaticele.

A se manipula cu atenție, pentru a se evita contactul cu pielea.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EBEWE PHARMA Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondeseestrasse 11, A-4866, Unterach, Austria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7321/2015/01-06

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2015.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2015.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .