

Пред употреба на лекот внимателно прочитајте го упатството.

- Чувајте го упатството. Можеби ќе треба да го прочитате повторно.
- Ако имате дополнителни прашања, обратете се кај Вашиот лекар или фармацевт.
- Овој лек Ви е препишан Вам лично и не треба да им го давате на други лица, бидејќи може да им наштети дури и ако нивните симптоми се исти како Вашите.

Внатрешното упатство содржи:

1. Што претставува 5-Флуороурацил “Ебеве” и за што се употребува
2. Што мора да знаете пред да го употребите 5-Флуороурацил “Ебеве”
 3. Како да го употребувате 5-Флуороурацил “Ебеве”
 4. Мозни несакани дејства
5. Чување и рок на употреба на 5-Флуороурацил “Ебеве”

**5-Fluorouracil “Ebewe” / 5-Флуороурацил “Ебеве” 250 mg/5 ml
концентрат за раствор за инјектирање или инфузија**

**5-Fluorouracil “Ebewe” / 5-Флуороурацил “Ебеве” 500 mg/10 ml
концентрат за раствор за инјектирање или инфузија**

FLUOROURACIL

Активна супстанција е флуороурацил.

Помошни супстанции: натриум хидроксид, вода за инјекции.

Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет: Лек Скопје
ДООЕЛ, „Перо Наков“ бр. 33, Скопје, Република Македонија.

Име и адреса на производителот: Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG – Унтеррах,
Австрија.

**1.ШТО ПРЕТСТАВУВА 5-ФЛУОРОУРАЦИЛ “ЕБЕВЕ” И ЗА ШТО СЕ
УПОТРЕБУВА**

1 ml концентрат за раствор за инфузија или инјектирање содржи 50 mg 5-флуороурацил.

Содржина на пакувањето:

5-Флуороурацил “Ебеве” 250 mg/5 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 1 стаклена вијала x 5 ml/кутија.

5-Флуороурацил “Ебеве” 250 mg/5 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 5 стаклени вијали x 5 ml/кутија.

5-Флуороурацил “Ебеве” 500 mg/10 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 1 стаклена вијала x 10 ml/кутија.

5-Флуороурацил “Ебеве” 500 mg/10 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 5 стаклени вијали x 10 ml/кутија.



25

5-Флуороурацил “Ебеве” содржи активна супстанција флуороурацил. Тој е лек против канцер.

5-Флуороурацил “Ебеве” се користи за третман на најчестите канцери (малигни тумори), особено канцери на дебелото црево, желудникот, панкреасот, дојката, главата и вратот и цервиксот. Тој може да се користи во комбинација со други анти-канцер лекови и при радиотерапија.

2. ШТО ТРЕБА ДА ЗНАЕТЕ ПРЕД ДА УПОТРЕБИТЕ 5-ФЛУОРОУРАЦИЛ “ЕБЕВЕ”

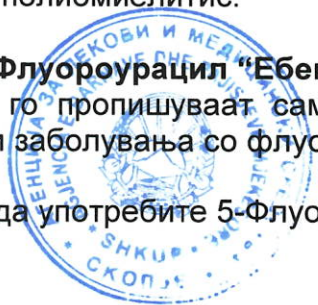
Немојте да употребувате 5-Флуороурацил “Ебеве” ако:

- сте алергични на флуороурацил или на било која друга помошна состојка на лекот;
- бројот на крвните клетки кај Вас е значајно променет или имате крвавење (хеморагија);
- имате тешки оштетувања на црниот дроб и/или бубрезите;
- имате тешки инфекции (на пр. херпес зостер или мали сипаници);
- имате тумор кој не е малигнен;
- имате воспаление на мукозните мембрани на устата (стоматитис) или желудникот;
- имате лоша општа состојба поради долготрајна болест;
- Вашата коскена срж е оштетена од други терапии (вклучувајќи радиотерапија);
- земате бривудин, соривудин и нивни деривати (антивирусни лекови за сипаници или хепрес зостер). Флуороурацил заедно со бривудин, соривудин и нивните деривати може да ги интензивира несаканите дејства на 5-Флуороурацил “Ебеве”. Оваа интеракција може да биде фатална. Поради тоа, не смеете да ги употребувате овие лекови за хемотерапија со флуороурацил. Можете да ја започнете хемотерапијата со 5-флуороурацил најрано 4 недели по завршувањето на терапијата за херпес зостер со бривудин, соривудин и нивните деривати. Ако примате третман за инфекција со херпес зостер или неодамна сте примале, Ве молиме кажете му на Вашиот лекар за лековите кои ги примате;
- сте бремени или ако доите;
- знаете дека немате било каква активност на ензимот дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD);
- сте пациент со дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), вообичаените дози на 5-флуороурацил може да ги интензивираат несаканите дејства. Ако се јават тешки несакани ефекти, препорачлив е скрининг на активноста на DPD. Пациентите со DPD дефицит не смеат да се третираат со 5-флуороурацил;
- Вакцинација со живи вакцини (пр. сипаници, заушки, рубеола) не смее да се спроведува во текот на третманот со 5-флуороурацил. Треба да се избегнува било каков контакт со вакцини за полиомиелитис.

Бидете посебно внимателни со 5-Флуороурацил “Ебеве”

5-Флуороурацил “Ебеве” треба да го пропишуваат само лекари со соодветно искуство во третманот на специјални заболувања со флуороурацил.

Разговарајте со Вашиот лекар пред да употребите 5-Флуороурацил “Ебеве”:



- ако бројот на крвните клетки кај Вас премногу се намали (треба да се направат крвни тестови за да се утврди тоа);
- ако имате улцери (ранички) во устата, треска, крвавење од било кое место или слабост (овие симптоми може да бидат последица на многу нискиот број на крвни клетки);
- ако имате проблеми со бубрезите;
- ако имате проблеми со црниот дроб, вклучувајќи жолтица (пожолтување на кожата);
- ако имате проблеми со срцето. Кажете му на Вашиот лекар ако почувствувате било каква градна болка во текот на третманот;
- ако знаете дека имате делумен дефицит на активноста на ензимот DPD (дихидропиримидин дехидрогеназа);
- ако сте имале високо дозажно зрачење на карлицата;
- ако имате гастроинтестинални несакани ефекти (воспаление на мукозните мембрани во устата, пролив, крвавење од гастроинтестиналниот тракт) или крвавење од било кое место.

Дефицит на DPD:

Дефицитот на DPD е ретка состојба која е присутна од раѓање и вообичаено не е поврзана со здравствени проблеми освен при земање на одредени лекови. Доколку имате неоткриен дефицит на DPD и земате 5-флуороурацил, Вие имате зголемен ризик од акутна и рана појава на тешки форми на несаканите дејства наведени во делот 4 „Можни несакани дејства“. Доколку сте загрижени за овие несакани дејства или доколку забележите било какви дополнителни несакани дејства кои не се наведени во ова упатство (видете дел 4 „Можни несакани дејства“) веднаш посоветувајте се со Вашиот лекар.

Веднаш информирајте го Вашиот лекар доколку забележите било кој од следните знаци или симптоми: појава на збунетост, дезориентираност или други промени на менталниот статус, нарушување на балансот или координацијата, нарушувања на видот. Тие може да бидат знаци на енцефалопатија (патолошка состојба на мозокот), што може да доведе до кома или смрт доколку не е третирана.

Ве молиме да се посоветувате со лекар и тогаш кога горенаведените укажувања се однесувале на Вас, било кога во минатото.

Деца и адолесценти

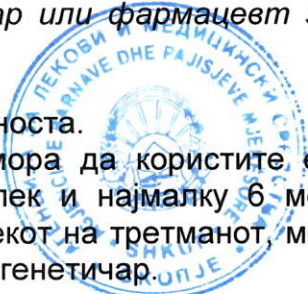
Нема доволно искуство од употребата на 5-флуороурацил кај деца и адолесценти.

Бременост, доење и фертилитет

Ако сте бремени или ако доите, ако мислите дека можеби сте бремени или планирате бременост, прашајте го Вашиот лекар или фармацевт за совет пред да го земете овој лек.

Флуороурацил не смее да се дава во текот на бременоста.

Ако сте жена со потенцијал за забременување, мора да користите ефикасен метод за контрацепција додека го примате овој лек и најмалку 6 месеци по завршувањето на терапијата. Ако забремените во текот на третманот, мора да го информирате Вашиот лекар и да се консултирате со генетичар.



Бидејќи не е познато дали флуороурацил се излачува во мајчиното млеко, доењето мора да се прекине пред започнувањето на третманот со флуороурацил.

Флуороурацил може да предизвика генетски оштетувања.

Ако сте маж, треба да избегнувате потомство во текот на и 6 месеци по завршувањето на третманот со 5-Флуороурацил "Ебеве". Поради можноста од тешки оштетувања на сперматогенезата поради терапијата со 5-Флуороурацил "Ебеве", треба да побарате совет во однос на можноста од конзервација на сперма пред започнување на третманот.

Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини



Предупредување: овој лек може да влијае на Вашата способност за возење.

5-Флуороурацил може да предизвика мачнина, повраќање, несакани ефекти на централниот нервен систем и визуелни нарушувања кои може индиректно да влијаат на Вашата способност за возење или ракување со машини. Поради тоа, во текот на терапијата со 5-флуороурацил не треба да возите или да ракувате со машини.

Важни информации за некои составни компоненти на 5-Флуороурацил "Ебеве"

5-Флуороурацил "Ебеве" содржи натриум.

Овој лек содржи до 9,31 mg натриум (главна компонента на солта) во 1 ml, или 186,20 mg во максималната дневна доза. Ова е еквивалентно на 9,31% од максималниот диететски дневен внес на натриум кај возрасни.

Употреба на други лекови и 5-Флуороурацил "Ебеве"

Ве молиме да имате предвид дека овие укажувања можат да се однесуваат и на оние производи што сте ги земале во минатото или ќе ги земате во иднина.

Ве молиме да го информирате Вашиот лекар или фармацевт ако земате или ако неодамна сте земале кој било друг лек, дури и оние што не се на лекарски рецепт.

Не заборавајте да го информирате Вашиот лекар во однос на третманот со флуороурацил, ако лекарот Ви пропише било кој друг лек во текот на третманот.

Особено е важно да го информирате Вашиот лекар ако земате/користите некој од следните лекови:

- метотрексат, винорелбин, циклофосфамид, митомицин Ц, тамоксифен (анти-канцер лекови),
- метронидазол (антибиотик),
- калциум леуковорин (наречен и како калциум фолинат - се користи за намалување на штетните ефекти на анти-канцер лековите),
- алопуринол (се користи за третман на гихт),
- циметидин (се користи за третман на гастрични улцери),
- варфарин (се користи за третман на згрутчување на крвта),
- интерферон алфа-2a; бривудин, соривудин и аналозите (антивирусни лекови),
- цисплатин (анти-канцер лек),
- фенитоин (се користи за контрола на епилепсија/конвулзии и аритмии),
- вакцини,
- левамисол (лек за третман на инфекции предизвикани од паразити).



- хлордiazепоксид (транквилизатор), дисулфирам (во случај на зависност од алкохол), гризеофулвин (за третман на габични инфекции),
- аминофеназон (аналгетик), фенилбутазон (антиревматик) и сулфонамиди (антибиотици).

Горенаведените лекови може да влијаат на ефектот на флуороурацил.

Калциум фолинат не смее да се меша во иста IV инјекција или инфузија со 5-флуороурацил.

Флуороурацил може да ги зголеми токсичните ефекти на кожата индуцирани со радиотерапија.

3. КАКО ДА СЕ УПОТРЕБУВА 5-ФЛУОРОУРАЦИЛ “ЕБЕВЕ”

Строго придржувајте се кон упатствата на лекарот. Не смеете да ги менувате дозите или да го прекинувате лекувањето без да се посоветувате со лекар.

Дозата од лекот што ќе Ви биде дадена зависи од Вашата болест, Вашата телесна тежина, дали сте имале претходна хируршка интервенција и од тоа каква е функцијата на Вашиот црн дроб и бубрезите. Исто така, зависи и од резултатите од крвните тестови. Дозата не треба да надминува 1 g на ден. Првиот тераписки циклус може да Ви биде даден во дневни или неделни интервали.

Може да Ви биде дадена дополнителна администрација во зависност од одговорот на терапијата. Исто така, може да го примате третманот во комбинација со радиотерапија.

Лекот може да се дилуира со раствор на глукоза или физиолошки раствор пред да Ви биде даден.

Лекот ќе Ви биде даден во вена (интравенска апликација).

Тој може да се администрира или како обична инјекција или како спора инјекција преку инфузија.

Ако примите повеќе 5- Флуороурацил “Ебеве” отколку што треба

Бидејќи лекот ќе Ви биде даден во болница, малку е веројатно дека ќе примите поголема или помала доза отколку што е потребно. Разговарајте со Вашиот лекар или фармацевт ако се уште имате некаква нејаснотија.

Во текот и после третманот со 5-Флуороурацил “Ебеве” потребни се крвни тестови за да се провери нивото на Вашите крвни клетки. Ако нивото на белите крвни клетки премногу се намали, третманот можеби ќе треба да се прекине.

Ако примите премногу флуороурацил може да се јават мачнина, повраќање, пролив, тежок мукозитис како и гастроинтестинални улцерации и крвање.

Ако имате било какви други прашања во однос на употребата на овој лек, обратете се кај Вашиот лекар или фармацевт.

4. МОЖНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА



Како и сите лекови, и 5-Флуороурацил “Ебеве” може да има несакани дејства, иако истите не се јавуваат кај сите пациенти.

Веднаш известете го Вашиот лекар доколку забележите било што од долунаведеното:

- сериозна алергиска реакција – може да имате појава на ненадеен исип кој предизвикува чешање (уртикарија), отекување на дланките, стапалата, зглобовите, лицето, усните, устата или грлото (што може да предизвика потешкотии во голтањето или дишењето) и може да имате чувство дека ќе се онесвестите;
- сериозна градна болка која се појавува при напор;
- крвава или темна столица, рани или улцери во устата, воспаление на ректумот или анусот, губиток на апетит, водена дијареа, чувство на нелагодност;
- зашеметеност, чувство на морници или треперење на дланките и стапалата;
- забрзано срцебиене и губиток на здив, кои може да бидат знаци на срцев застој;
- чувство на збунетост или нестабилност при стоење, проблеми со координацијата на рацете и нозете, потешкотии со мислењето/зборувањето, проблеми со видот/помнењето;
- испрекинат здив.

Многу чести (може да се појават кај повеќе од 1 од 10 лекувани пациенти):

- оштетување на коскената срж, на пр. создавање на премногу мал број на црвени и/или бели крвни клетки или тромбоцити (леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, анемија);
- грчеви на мускулите на дишните патишта (bronхоспазам);
- имуносупресија со зголемен ризик од инфекции;
- зголемено ниво на мочна киселина (хиперурикемија);
- промени во ЕКГ (електричен запис на срцевата активност);
- гастроинтестинални нарушувања (делумно животозагрозувачки), како воспаление на оралната мукоза, грлото, езофагусот и ректумот;
- тешка (водена) дијареа (пролив), мачнина, повраќање;
- губиток на апетитот (анорексија);
- паѓање на косата;
- “рака-нога синдром” (токсична кожна реакција со соматосензорни нарушувања, црвенило, оток, болка и луштење на кожата на дланките и стапалата);
- одложено зараснување на рани;
- крвавење од носот;
- замор, слабост, недостаток на енергија;
- треска;
- инфекции.

Чести (може да се појават до кај 1 од 10 лекувани пациенти):

- сериозна градна болка (како ангина пекторис);
- намален број на одредени бели крвни клетки со треска (фебрилна неутропенија).

Помалку чести (може да се појават до кај 1 од 100 лекувани пациенти):

- нистагмус;



- главоболка;
- замаеност;
- поспаност;
- еуфорија;
- симптоми слични на Паркинсоновата болест, пирамидални знаци;
- прекумерно солзење и стеснување на солзниот канал;
- замаглен вид, нарушување на движењето на очите, двојно гледање, намалена острина на видот, сензитивност на светлина (фотофобија), воспаление на оптичкиот нерв/конјуктивата/очните капаци, нарушена положба на долниот очен капак (ектропија) поради формирање на лузна, појава на лузни на солзните канали;
- неправилна срцева работа;
- срцев напад, оштетена срцева функција (срцева инсуфициенција);
- недоволен доток на крв до срцевиот мускул;
- воспаление на срцевиот мускул;
- патолошко зголемување на едната или двете срцеви комори;
- застој во активноста на срцето за испумпување на крв (кардиоген шок);
- низок крвен притисок;
- дехидратација;
- затруеност на крвта;
- создавање на гастроинтестинални улцери и крвавење;
- оштетување на клетките на црниот дроб;
- воспаление на кожата, нарушување на кожата (сува испукана кожа, црвенило, исип), уртикарија, сензитивност на светлина, хиперпигментација на кожата, пругасти пигментациски промени по должината на вените, промени на ноктите, болка, задебелување или воспаление на лежиштето на ноктите, губиток на нокти;
- нарушување на продукцијата на сперма или јајце клетки;
- (не-калкулозно) воспаление на жолчката.

Ретки (може да се појават до кај 1 од 1000 лекувани пациенти):

- општи алергиски реакции, алергиски шок;
- конфузија;
- воспаление на вените;
- оштетување на периферните нерви (во комбинација со радиотерапија).

Многу ретки (може да се појават до кај 1 од 10000 лекувани пациенти):

- сериозно намалување на гранулоцитите, подгрупа на бели крвни клетки или сериозно намалување на крвни клетки во сите системи (многу мал број на црвени и бели крвни клетки и тромбоцити);
- нарушен вкус;
- патолошки промени на белата мозочна маса (леукоенцефалопатија) со нарушена координација во движењата;
- церебрални оштетувања;
- нарушен говор (афазиа, дизартрија);
- дезориентација;
- конфузија;
- мускулна слабост;
- конвулзија или кома;



- срцев застој, ненадејна кардијална смрт;
- колапс на црниот дроб.

Непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци)

- зголемување на тиреоидните ензими;
- хиперамонемична енцефалопатија (функционално нарушување на мозокот предизвикано од зголемени вредности на амонијак);
- воспаление на перикардиумот;
- намалена крвна, цревна и периферна перфузија, Raunaud-ов синдром (епизодно бледило на прстите на рацете и нозете поради стеснување на крвните садови како грч), блокада на крвните садови поради тромби (тромбоемболизам).

Пријавување на несакани дејства

Ако забележите какво било несакано дејство, треба да го известите Вашиот лекар или фармацевт. Тоа го вклучува и секое можно несакано дејство кое не е наведено во ова упатство. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

5. ЧУВАЊЕ НА 5-ФЛУОРОУРАЦИЛ “ЕБЕВЕ”

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува на места недостапни за деца.

Да не се чува во фрижидер и да не се замрзнува.

Шишенцето да се чува во надворешната амбалажа (кутија) заштитено од светло. Земете од растворот од шишенцето веднаш пред употреба.

Само за еднократна употреба.

Да се користат само бистри и безбојни до светло жолти раствори.

Доколку се формираат преципитати како резултат на изложување на пониска температура, потребно е да се загрее до 60°C придружено со силно протресување. Пред употреба да се остави да се олади.

Хемиската и физичката стабилност на припремениот раствор за инфузија е докажана во тек на 28 дена. Од микробиолошка гледна точка, припремениот раствор треба веднаш да се искористи. Ако не се искористи веднаш, времето и условите на чување на припремениот раствор пред употреба се одговорност на корисникот и нормално не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2°C-8°C, освен ако дилуцијата е направена во контролирани и валидирани асептични услови.

Мора да се почитува регулативата за ракување и диспозиција на цитостатици.



Рок на употреба

Лекот не смее да се употребува по истекот на рокот на употреба, односно по датумот што е наведен на пакувањето.

Начин на издавање

Лекот се употребува само во здравствена установа (3).

Датум на последна ревизија на внатрешното упатство

Внатрешното упатство е одобрено:

Број на одобрение за ставање на лекот во промет

250 mg/5 ml x 5 вијали: 11-999/2

500 mg/10 ml x 5 вијали: 11-998/6

250 mg/5 ml x 1 вијала: 11-4464/2

500 mg/10 ml x 1 вијала: 11-4465/2

СЛЕДНИТЕ ИНФОРМАЦИИ СЕ НАМЕНЕТИ САМО ЗА ПРОФЕСИОНАЛНИТЕ ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ

Специјални мерки на претпазливост за диспозиција и ракување

Напомена за корисникот:

Како и со другите цитотоксични лекови, мора да се превземат специјални мерки при ракување со 5-флуороурацил: да се носат заштитни ракавици, маска за лице и заштитна облека, и ако е можно припремата да се врши во соба која е специјално наменета за тоа.

Посебно важно е да се избегнува контакт со кожата и слузокожата; во случај да дојде до контакт, внимателно да се испере со вода и сапун. Во случај на контакт со очите, обилно да се исперат со голема количина на вода и веднаш да се побара медицинска помош. Бремените жени не смеат да ракуваат со 5-флуороурацил.

Инактивација:

- 700°C,
- Натриум хипохлорит (течен натриум хипохлорит) разреден со 10 дела на вода,
- Концентриран NaOH во тек на неколку часа.

Само за еднократна употреба.

Да се користат само свежо припремени раствори.

Да се користат само бистри и безбојни до светло жолти раствори.

Да се ракува претпазливо и да се избегнува контакт со кожата.

При ракување и диспозиција мора да се почитува регулативата за цитостатици.

Било која количина на неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно со локалните барања.

Инкомпатибилност

5-Флуороурацил "Ебеве" може да се дилуира само со нормален физиолошки раствор или 5% раствор на глукоза.



5-Флуороурацил не смее да се меша во иста инфузија со други супстанции.

5-Флуороурацил не смее да се меша со раствори кои се јаки пуфери со $\text{pH} < 8$, бидејќи 5-флуороурацил преципитира во овие услови. Да не се меша со други хемотераписки раствори.

Пријавени се инкомпатибилности со следните активни агенси:

Флуороурацил е инкомпатибилен со фолинска киселина, карбоплатин, цисплатин, цитарабин, диазепам, доксорубицин, дроперидол, филграстим, галиум нитрат, метотрексат, метоклопрамид, морфин, ондансетрон, парентерална нутриција, винорелбин, други антрациклини.

Калциум фолинат

Калциум фолинат не смее да се меша во иста инфузија со 5-флуороурацил поради тоа што може да се формираат преципитати. За 5-флуороурацил 50 mg/ml со калциум фолинат 20 mg/ml со или без декстроза 5% во вода е покажано дека е инкомпатибилен кога се меша во различни количини и се чува на 4°C , 23°C или 32°C во поливинил хлорид контејнери.

5-Флуороурацил "Ебеве" концентрат за раствор за инјектирање или инфузија не смее да се меша со други лекови, вклучувајќи го оксалиплатин или иринотекан.

Начин на администрација

За интравенска администрација.

5-Флуороурацил мора да се аплицира исклучиво интравенски. Тој може да се инјектира или инфундира после дилуција со 0.9% раствор на NaCl или 5% глюкоза.

Екстравакуларната апликација мора да се избегнува.

Рок на употреба

2 години.

Специјални предупредувања за чување

Рок на употреба после дилуција

Производот може да се дилуира со 0.9% раствор на натриум хлорид или 5% раствор на глюкоза. Податоците за стабилност на концентрациите од 0.35 mg/ml и 15 mg/ml покажале дека максималниот рок на употреба на припремениот 5-флуороурацил раствор за инфузија изнесува 28 дена.

Рокот на употреба се однесува и за чување во фрижидер (2°C - 8°C) вклучувајќи и заштита од светлина и за чување на собна температура (20°C - 25°C) со или без заштита од светлина.

