

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

5-FLUOROURACİL “EBEWE” 500 mg/10 ml enjektabl çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her flakon (10 ml için) 500 mg 5-Fluorourasil içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 147.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Şeffaf ve renksiz veya hemen hemen renksiz, partikülsüz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1.Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri ve kolorektal karsinoma tedavisinde tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Ek olarak mide kanseri, baş ve boyun kanserleri ve pankreatik karsinomalı hastalarda etkililiği bildirilmiştir.

#### 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Uygun doz ve tedavi rejimi seçimi hastanın genel durumuna, tedavi edilen karsinoma tipine ve 5-FLUOROURACİL “EBEWE”nin tek başına veya bir başka tedavi ile kombine verilmesine bağlıdır. Başlangıç tedavisi hastanede uygulanmalıdır ve toplam günlük doz 1 gramı aşmamalıdır. Trombosit ve lökosit sayılarının her gün izlenmesi önerilmektedir ve trombosit sayısı  $100.000/mm^3$  veya lökosit sayısı  $3.000/mm^3$ ’ün altına düşerse tedavi kesilmelidir.

Obezite, ödem veya karında asit gibi anormal sıvı birikmesi şekillerinden herhangi biri olmadıkça hastanın gerçek vücut ağırlığına göre doz hesaplanır. Bu durumda hesaplamada, ideal vücut ağırlığı baz alınır.

Aşağıdaki dozajların sadece bir rehber olması amaçlanmıştır.

- Kolorektal karsinom:

Başlangıç tedavisi infüzyon veya enjeksiyon şeklinde olabilir, daha az toksisite nedeniyle infüzyon şeklinde uygulama genelde tercih edilmektedir.

**İntravenöz infüzyon:**

Vücut ağırlığına göre 15 mg/kg'lık (600 mg/m<sup>2</sup>) günlük doz, her bir infüzyon için 1 g'dan fazla olmayacak şekilde, 300 – 500 ml %5'lik glukoz çözeltisinde veya %0.9'luk serum fizyolojik içinde sulandırılır ve 4 saatte verilir.

Bu doz, toksisite ortaya çıkıncaya kadar veya toplam doz 12-15 g'a ulaşıncaya kadar birbirini takip eden günlerde verilir. Günde en fazla 1 g ile bazı hastalar 30 g'a kadar ilaç almışlardır.

Hematolojik veya gastrointestinal toksisite iyileşinceye kadar tedaviye ara verilmelidir.

Alternatif olarak 5-FLUOROURACİL "EBEWE" 24 saat boyunca sürekli infüzyon şeklinde verilebilir.

**İntravenöz enjeksiyon:**

İntravenöz enjeksiyonla vücut ağırlığına göre günde 12 mg/kg (480 mg/m<sup>2</sup>), 3 gün süreyle verilebilir. Herhangi bir toksisite belirtisi olmazsa, hasta 5., 7. ve 9. günlerde ağırlığa göre 6 mg/kg (240 mg/m<sup>2</sup>) alabilir.

İdame tedavisi, haftada bir kez intravenöz enjeksiyonla verilen 5–10 mg/kg (200-400 mg/m<sup>2</sup>) dozundan oluşmaktadır.

Örneklemelerin hepsinde, idame tedavisi başlatılmadan önce toksik yan etkiler ortadan kalkmış olmalıdır.

- Meme kanseri

Meme kanseri tedavisinde 5-FLUOROURACİL "EBEWE" metotreksat ve siklofosfamid ile veya doksorubisin ve siklofosfamid ile kombine olarak kullanılabilir.

Bu şemada, 28 günlük bir tedavi kürünün 1. ve 8. günlerinde intravenöz olarak 10-15 mg/kg (400-600 mg/m<sup>2</sup>) uygulanır.

5-FLUOROURACİL "EBEWE" 24 saat sürekli infüzyonla da verilebilir, genel doz 8.25 mg/kg'dır (350 mg/m<sup>2</sup>).

- Diğer uygulama yöntemleri

**İntra-arteriyel infüzyon**

24 saat sürekli intra-arteriyel infüzyonla günlük 5-7.5 mg/kg (200-300 mg/m<sup>2</sup>) verilebilir. Özel durumlarda, primer tümörün veya metastazların tedavisi için bölgesel infüzyon uygulanabilir.

**Uygulama şekli:**

5-FLUOROURACİL "EBEWE"; intravenöz enjeksiyonla, intravenöz veya intraarteriyel infüzyonla verilebilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz azaltılması önerilir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda 5-FLUOROURACİL "EBEWE" kullanımı için herhangi bir dozaj önerisi yoktur.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda 5-FLUOROURACİL "EBEWE" dozajı erişkinlerde kullanılanlara benzerdir.

### 4.3.Kontrendikasyonlar

- 5-FLUOROURACİL “EBEWE” daha önceden fluorourasile veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık göstermiş hastalarda kullanılmamalıdır.
- 5-FLUOROURACİL “EBEWE” ciddi şekilde güçsüz düşmüş hastalarda veya radyoterapiden veya diğer antineoplastik ajanlarla tedaviden sonra kemik iliği depresyonu geçirenlerde kontrendikedir.
- 5-FLUOROURACİL “EBEWE” gebelik ve emzirme döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır.
- 5-FLUOROURACİL “EBEWE” malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılmamalıdır.
- 5-FLUOROURACİL “EBEWE” dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) esklikliği durumunda kullanılmamalıdır. 5-Fluorourasili (5-FU) degrade eden kuvvetli DPD enzimi inhibitörleri olan brivudin, sorivudin ve analogları ile eş zamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

### 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

5-FLUOROURACİL “EBEWE”nin, antimetabolitlerin kullanımını iyi bilen uzman doktor tarafından - veya onun sıkı gözetimi altında - uygulanması önerilmektedir. Başlangıç tedavisi tüm hastalara hastanede uygulanmalıdır.

5-FLUOROURACİL “EBEWE” tedavisini genellikle lökopeni takip eder, en düşük lökosit sayısı genellikle ilk tedavi kürünün 7. ila 14. günleri arasında gözlenmektedir, fakat bazen 20. güne kadar uzayabilir.

Lökosit sayıları genelde 30. günde normale geri döner. Her gün trombosit ve lökosit sayılarının izlenmesi önerilmektedir. Trombosit sayısı  $100.000/mm^3$ 'ün ve lökosit sayısı  $3000/mm^3$ 'ün altına düşerse, tedavi kesilmelidir. Toplam lökosit sayısı  $2000/mm^3$ 'ten daha az ve özellikle granülositopeni var ise, hastanın hastanede izole, koruyucu bir yerde tutulması ve sistemik enfeksiyon gelişmesini önlemek için uygun bir şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir.

Stomatit veya ağız içi ülser, diyare, gastrointestinal ülserasyon, gastrointestinal kanama ve herhangi bir yerdeki kanamanın ilk belirtileri görüldüğünde tedavi kesilmelidir.

5-FLUOROURACİL “EBEWE” nin güvenlik aralığı dardır ve terapötik yanıt genellikle belli derecede toksisite olmadan ortaya çıkmaz. Bu nedenle hasta seçimine ve dozaj ayarlamasına dikkat edilmelidir.

Kaşeksi, tedaviden önceki 30 gün içinde önemli bir ameliyat, azalmış kemik iliği fonksiyonu durumlardan herhangi biri bulunan hastalarda doz azaltılması önerilebilir.

5-FLUOROURACİL “EBEWE”, azalmış böbrek veya karaciğer fonksiyonuna sahip ya da sarılıklı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. 5-Fluorourasil uygulamasını takiben izole vakalarda angina, anormal EKG değerleri ve nadiren miyokard infarktüsü bildirilmiştir. Tedavi kürü esnasında (veya öncesinde) göğüs ağrısı olan veya kalp rahatsızlığı hikayesi olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Ciddi kardiyak toksisite durumunda tedavi durdurulmalıdır.

Yüksek risk altındaki hastalara yüksek doz pelvik ışın tedavisi ve alkilleyici ajanlarla tedavi sonrası ve adrenalektomi veya hipofizektomi sonrası hastalara uygulanırken özel dikkat gösterilmelidir.

5-Fluorourasil alımı veya kullanımı ile brivudin, sorivudin ve analoglarının alımı veya kullanımı arasında en az 4 haftalık bir zaman geçmelidir. Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) enzim aktivitesi/yetersizliği azalması olan hastalarda toksisite artışı bildirilmiştir. DPD enzimi fluorourasil degradasyonunda önemli bir rol oynar. Brivudin ve sorivudin gibi nükleozid analogları 5-Fluorourasil veya diğer fluoropirimidinlerin plazma konsantrasyonunda şiddetli bir artış ile beraber toksik reaksiyonlara sebep olabilir.

Uygun olduğu durumlarda, 5-Fluoropirimidinlerle tedaviye başlamadan önce DPD enzim aktivitesi tespiti yapılmalıdır. 5-Fluorourasil tedavisi alan hastalara kazara brivudin uygulanması durumunda, 5-Fluorourasil toksisitesini azaltıcı etkili önlemler alınmalıdır. Derhal hastaneye başvurulması önerilir. Dehidrasyon ve sistemik enfeksiyonu önlemek amacıyla tüm önlemlere başlanmalıdır.

5-Fluorourasil ile birlikte fenitoin alan hastalar, fenitoin plazma seviyelerinde yükselme olasılığına karşı düzenli testlere tabi tutulmalıdır.

Tedavi durdurulduğunda erkek ve kadın hastalar 3 ay kadar uygun kontraseptif yöntemler kullanmalıdırlar.

Bu tıbbi ürün her flakonda 84,5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Çeşitli ilaçların 5-Fluorourasilin antitümör etkinliğini veya toksisitesini biyokimyasal olarak değiştirdiği bildirilmiştir. Bunların içinde en yaygın olanlar; aktif maddenin yararlanımını etkileyebilen metronidazol, lökovorin, allopurinol ve simetidindir.

5-Fluorourasil kürü başlangıcını takiben stabil varfarin tedavisi altında olan az sayıda hastada protrombin zamanı ve INR değerlerinde belirgin yükselmeler bildirilmiştir.

DPD enzimi 5-Fluorourasil degradasyonunda önemli bir rol oynar. Brivudin ve sorivudin gibi nükleozid analogları 5-Fluorourasil veya diğer fluoropirimidinlerin plazma konsantrasyonunda şiddetli bir artış ile beraber toksik reaksiyonlara sebep olabilir. Bu nedenle 5-Fluorourasil alımı veya kullanımı ile brivudin, sorivudin ve analoglarının alımı veya kullanımı arasında en az 4 haftalık bir zaman geçmelidir. Uygun olduğu durumlarda, 5-Fluoropirimidinlerle tedaviye başlamadan önce DPD enzim aktivitesi tespiti yapılmalıdır.

Fenitoin ve 5-Fluorourasil birlikte uygulandığında, fenitoin intoksikasyonu semptomları ile sonuçlanan fenitoinin plazma seviyelerinde yükselme bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Agranülositoz riskinde artış nedeniyle 5-Fluorourasilin klozapin ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Kalsiyumfolinat ile folinik asit kombinasyon tedavisi literatürde bildirilmiştir. Kalsiyum folinat ile kombinasyonda, 5-Fluorourasilin yan etkileri daha belirgin hale gelebilir ve ağır diyareye neden olabilir.

Diğer sitotoksik ilaçlarla (siklofosfamid, vinkristin, sisplatin, doksorubisin, metotreksat), interferon- $\alpha$  veya folinik asit ile kombinasyonda, 5-Fluorourasilin hem etkililiği hem de toksisitesi artabilir.

Diğer miyelosupresif ajanlarla kombinasyonda dozaj ayarlaması gerekmektedir. Ayrıca aynı anda veya daha önce yapılan radyoterapi varsa dozaj azaltılması gerekebilir. Antrasiklinlerin kardiyotoksisitesi artabilir.

5-Fluorourasil ile tedaviden önce veya tedavi sırasında, aminofenazon, fenilbutazon ve sülfonamidler uygulanmamalıdır.

Klordiazepoksit, disülfiram, griseofulvin ve izoniazid, 5-Fluorourasilin etkinliğini artırabilir.

Aşılar: 5-Fluorourasil ile genel savunma mekanizması azalır, bu nedenle de immünolojik cevap azalır. Canlı aşılar virüsün artan replikasyonuna neden olabilir.

5-Fluorourasilin mitomisin ile kombine kullanıldığı uzun süreli tedaviden sonra, hemolitik üremik sendromun ortaya çıktığı vakalar bulunmaktadır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **4.6.Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

5-FLUOROURACİL “EBEWE” ile tedavi edilen erkek ve kadınlar tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonraki 3. aya kadar uygun doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

5-Fluorourasilin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

5-FLUOROURACİL “EBEWE” gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Birlikte başka bir tedavinin (sitotoksik ilaçlar, radyasyon terapisi) olmadığı, tek başına 5-Fluorourasil ile tedavi edilen hamilelerdeki etkileri hakkındaki bilgiler yetersizdir. Hamileliğin ilk üç ayında 5-Fluorourasil uygulamasından sonra sağlıklı doğan çocuklar bildirilse bile, hamilelik sırasında diğer potansiyel olarak hasar veren tedavi şekilleriyle kombine olarak 5-Fluorourasil uygulamasından sonra anomalili doğan çocuklar bildirilmiştir.

Yapılan araştırmalarda 5-Fluorourasilin teratojenik ve fetus üzerine toksik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, fertiliteye zarar verici etkiler de oluşturmuştur.

Hamilelik sırasında, özellikle gebeliğin ilk üç ayında 5-Fluorourasil kullanımı sakıncalıdır. Her bir vakada, tedavinin beklenen yararları, fetus üzerine olası riskten üstün olmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

5-Fluorourasilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren anneler 5-FLUOROURACİL “EBEWE” ile tedavi sırasında anne sütü ile beslemeyi durdurmalıdır.

FLUOROURACİL “EBEWE” laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçanlarda 5-Fluorourasil spermatogoniumda kromozomal hatalar ve geçici kısırlık oluşturmuştur.

#### **4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

5-FLUOROURACİL “EBEWE” araç ve makine kullanımı üzerinde etki gösterebilecek bulantı ve kusma gibi yan etkileri indükleyebilir.

#### **4.8.İstenmeyen etkiler**

En yaygın bildirilen istenmeyen etkiler diyare ve bulantıdır. Lökopeni de oldukça yaygındır ve önceki bölümlerde belirtilen önlemler takip edilmelidir.

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görölme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Sepsis

#### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok yaygın: Lökopeni, mielosupresyon, nötropeni, granülositopeni, anemi, pansitopeni

Seyrek: Agranülositoz

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Çok yaygın: İmmunosupresyon

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok

#### **Endokrin bozukluklar**

Seyrek: T4 (total tiroksin) ve T3 (total triiyodotironin) artışı

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın olmayan: Hiperürisemi

#### **Psikiyatrik bozukluklar**

Seyrek: Konfüzyon

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Seyrek: Ataksi, ekstrapiramidal motor bozukluklar, serebellar bozukluklar, kortikal bozukluklar, nistagmus, baş ağrısı, vertigo, parkinson benzeri semptomlar, piramid işaretler, öfori, löko-ensefalopati, konuşma bozuklukları, afazi, konvülsiyonlar, koma, optik nevrit, periferik nöropati

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Konjonktivit

Yaygın olmayan: Aşırı lakrimasyon, dakriyostenoz, görme değişiklikleri, fotofobi, diplopi, görme azalması, blefarit, ektropiyon

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın: Göğüs ağrısı, taşikardi, EKG değişiklikleri, angina pektoris

Seyrek: Aritmi, miyokard infarktüsü, miyokardit, kalp yetmezliği, dilatativ kardiyomiyopati, kardiyak şok, kalp durması, ani kardiyak ölüm

### **Vasküler bozukluklar**

Seyrek: Vaskülit, Raynaud fenomeni, serebral iskemi, intestinal iskemi, periferik iskemi, tromboemboli

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Burun kanaması, dispne, bronkospazm

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, mukozit, stomatit

Yaygın olmayan: Gastrointestinal ülserasyon, gastrointestinal hemoraji

### **Hepatobilier bozukluklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer hücre hasarı

Seyrek: Karaciğer nekrozu

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Çok yaygın: Alopesi, el-ayak sendromu

Yaygın olmayan: Dermatit, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, tırnak renk değişikliği, tırnak hiperpigmentasyonu, tırnak distrofisi, tırnak yatağı ağrısı, tırnak yatağı enflamasyonu, onkoliz, eksantem, deri kuruluğu, ürtiker, ışığa duyarlılık, recall fenomeni

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Ateş, bitkinlik

Yaygın olmayan: Tromboflebit, venöz kord, dehidrasyon

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

5-Fluorourasil doz aşımı, bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal ülserasyon ve kanama, kemik iliği depresyonu (trombositopeni, lökopeni ve agranülositoz dahil) şeklinde ortaya çıkabilir. Spesifik bir antidot tedavisi yoktur. 5-Fluorourasil doz aşımına maruz kalmış hastalar en az dört hafta hematolojik olarak izlenmelidir. Anormallikler görülürse uygun tedaviye başlanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimetabolit

ATC kodu: L01B C02

5-Fluorourasil bir antimetabolittir ve pirimidin antagonisti olarak, timidilat sentetaz enzimi aracılığıyla deoksiüridilik asidin timidilik aside dönüşümünü bloke etmek suretiyle DNA sentezi ile etkileşerek hücre bölünmesini inhibe eder. 5-FU'nun kendisi antineoplastik aktiviteden yoksundur. Bu aktivite 5-FU'nun vücutta fosforillenmiş 5-Fluorouridin ve 5-Fluorodeoksiuridin formlarına enzimatik dönüşümünden sonra ortaya çıkar.

### 5.2.Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

5-Fluorourasil beyaz veya neredeyse beyaz kristal tozdur. Suda az, % 96'lık etanolde çok az çözünür.

#### Emilim:

Oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan 5-Fluorourasilin emilimi bireyler arasında ve aynı bireyde büyük değişkenlikler gösterir. Ayrıca karaciğerde ilk-geçiş eliminasyonuna uğrar. Biyoyararlanımı %0 ila %80 arasındadır.

Sadece i.v. ve i.a. olarak uygulanır.

#### Dağılım:

İntravenöz 5-Fluorourasil uygulamasından sonra tüm vücuda dağılır ve özellikle kemik iliği, intestinal mukoza ve neoplazm gibi hızlı çoğalan dokularda bulunur; 5-Fluorourasil kan beyin bariyerini ve plasentayı geçer.

Bu madde vücut ağırlığına göre 0.12 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir, plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %10'dur.

#### Biyotransformasyon:

5-Fluorourasil karaciğerde metabolize olur ve metabolizması urasilinkine benzer. 5-Fluorourasil enzimlerle, daha uzun yarılanma ömrüne sahip olan aktif metaboliti dihidro-5-Fluorourasile dönüştürülür. Diğer non-toksik parçalanma ürünleri karbondioksit ve üredir.

#### Eliminasyon:

Ortalama plazma yarılanma ömrü yaklaşık 10 ila 20 dakikadır ve doza bağımlıdır. İntravenöz uygulamadan 3 saat sonra plazmada değişmemiş ilaç saptanamaz.

5-Fluorourasil başlıca (%60-80) akciğerlerden karbondioksit şeklinde dışarı atılır. İkincil olarak, 5-Fluorourasil böbreklerden değişmemiş ana ilaç olarak atılır (% 7-20), böylece ilacın yaklaşık %90'ı bir saat içinde atılmış olur. Renal klirens yaklaşık 170-180 ml/dakikadır. Böbrek fonksiyonu azalmışsa, yavaş bir şekilde atılır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### 5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarından elde edilen raporlar maddenin farmakolojik etkisiyle bağlantılı görülmektedir. Sıçanlarda 5-Fluorourasil spermatogoniumda kromozomal hatalar ve geçici



kısırlık oluşturmuştur. Bazı türlerde (rneğin sıçan, fare, tavşan ve maymun gibi), mg/kg bazında insanlardaki dozlarla karşılaştırılabilir dozajlarda (laboratuvar hayvanlarında, hastalardakinden olası bir şekilde daha düşük sistemik olarak ilaca maruz kalma için bir düzeltme olmaksızın) teratojenik ve fetotoksik etkiler bildirilmiştir. 5-Fluorourasilin bazı test sistemlerinde mutajenik olduğunu kanıtlamıştır. Karsinojenik etkiler üzerine kullanılabilir bir verinin olmamasına rağmen, 5-Fluorourasilin etki mekanizması ve bilinen mutajenisitesi nedeniyle karsinojenik potansiyel beklenmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1.Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

### **6.2.Geçimsizlikler**

5-Fluorourasil; kalsiyum folinat, karboplatin, sisplatin, sitarabin, diazepam, doksorubisin, droperidol, filgrastim, gallium nitrat, metotreksat, metoklopramid, morfin, ondansetron, parenteral beslenme, vinorelbin, diğer antrasiklinler ile geçimsizdir.

5-FLUOROURACİL "EBEWE" sadece % 0.9 fizyolojik sodyum klorür çözeltisi veya % 5 glukoz çözeltisi içinde çözülür.

5-FLUOROURACİL "EBEWE" bir infüzyon içinde diğer maddeler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3.Raf mr**

24 ay

### **6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır. Kullanımdan hemen önce çözelti şişeden çekilmelidir.

5-FLUOROURACİL "EBEWE" yi dondurmayınız ya da soğutmayınız.

Eğer rn düşük ısıya maruz kalırsa çökeltiler görülebilir. Bu keltiler 60°C'de hafif ısıtma ve alkamayla çözülebilir. Bu durumda kullanmadan önce vücut sıcaklığına gelecek şekilde soğutulmalıdır.

### **6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği**

şişe: 10 ml, bal rengi, şişe.

Tıpa: Fluoropolimer kaplı, gri, kauçuk tıpa.

### **6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

5-FLUOROURACİL "EBEWE", kanser kemoterapötik ajanları kullanımında tecrübeli uzman bir doktor tarafından veya onun sıkı gözetimi altında uygulanmalıdır.

5-FLUOROURACİL "EBEWE", preperatın güvenli kullanımı konusunda eğitimli profesyoneller tarafından hazırlanmalıdır. Hazırlama işlemi yalnızca aseptik bir kabinde veya sitotoksikler için ayrılmış bir odada yapılmalıdır.

Preperatın dökülmesi olasılığına karşı personel, eldiven, yüz maskesi, göz koruyucusu ve atılabilir önlük giymeli ve dökülen materyali bu alanda muhafaza edebilen absorban bir madde ile süpürmelidir. Daha sonra alan temizlenmeli ve kontamine madde sitotoksik atık torbası veya kutusuna aktarılmalı ve insinerasyon için mühürlenmelidir. Gebeler 5-FLUOROURACİL “EBEWE” ye dokunmamalıdır.

#### Kontaminasyon

5-FLUOROURACİL “EBEWE”, iritan bir maddedir, deri ve mukoz membranla temasından kaçınılmalıdır. Deri ve göz ile teması halinde, temas eden alan bol suyla yıkanmalıdır. Derinin acısını iyileştirmek için yumuşak bir krem kullanılabilir. Gözler etkilenirse veya preperat solunur veya yutulursa medikal tavsiye alınmalıdır.

#### Hazırlama talimatları

- Kemoterapötik ilaçlar yalnızca preperatın güvenli kullanımını konusunda eğitimli uzmanlar tarafından uygulanmalıdır.
- Hazırlama işlemi yalnızca aseptik bir kabinde veya sitotoksikler için ayrılmış bir odada yapılmalıdır.
- İşlemi gerçekleştiren personel koruyucu elbise, eldiven ve yüz maskesi kullanmalıdır.
- Hamile olan hastane personeli kemoterapötik ilaçlara dokunmamalıdır.

#### Çözücüler

5-FLUOROURACİL “EBEWE” parenteral kullanımdan hemen önce %5’lik glukoz çözeltisinde veya %0.9’luk serum fizyolojik içinde sulandırılır. Kalan çözelti kullanımdan sonra atılmalıdır, çoklu doz yapılmamalıdır.

#### Atılım

Sitostatiklerin atıkları konusundaki talimatlar geçerlidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

EBV Sağlık Ürünleri Sanayi ve Tic. A. Ş.  
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad. No:2  
34750 Kadıköy / İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

25.02.2010 - 129/72

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**

-