

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluorouracyl VP, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml 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

1. Paliatywne leczenie nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworu odbytnicy, okrężnicy i piersi, a także nowotworu żołądka i trzustki, które nie mogą być zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego lub napromieniania.
2. Uzupełniające leczenie pooperacyjne raka gruczołowego okrężnicy, raka odbytnicy i piersi. Radio-chemioterapia przedoperacyjna raka odbytnicy.
3. W mniejszym stopniu jest również skuteczny w leczeniu nowotworów jajnika, szyjki macicy, oraz nowotworów wątroby i pęcherza moczowego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Fluorouracyl może być podawany w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub drogą infuzji. Całkowita dawka dobową fluorouracylu podawanego pozajelitowo nie może być większa niż 1 g.

Dawkowanie standardowe

1. Leczenie początkowe

Infuzje dożylne:

15 mg/kg mc. lub 600 mg/m² pow. ciała na dobę (nie więcej niż 800 mg, a w szczególnych przypadkach 1 g na dawkę) podawać drogą infuzji dożylnej trwającej 4 godziny.

Zawartość trzech fiolek po 5 ml należy rozcieńczyć w 250 ml jednego z następujących płynów:

0,9% wodnego roztworu chlorku sodowego,

5% roztworu glukozy,

10% roztworu glukozy,

2,5% roztworu glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodowego,

płynu Ringera,

płynu Hartmanna

lub 6% roztworu dekstranu 70 000 w 5% roztworze glukozy.

Przygotowany roztwór musi być wykorzystany w ciągu 8 godzin. Infuzję należy powtarzać codziennie aż do osiągnięcia dawki całkowitej 12-15 g. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów niepożądanych (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub trombocytopenia), podawanie leku należy przerwać.

Po ustąpieniu objawów ze strony przewodu pokarmowego, ustaleniu się liczby krwinek białych na poziomie $3-4 \times 10^9/l$ oraz płytek krwi na poziomie $80-100 \times 10^9/l$ można podjąć leczenie podtrzymujące (patrz niżej).

Wstrzyknięcie dożylnie: 12 mg/kg mc. lub 480 mg/m² pow. ciała na dobę w powolnym wstrzyknięciu dożylnym przez kolejne 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy niepożądane (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub trombocytopenia), lek należy podać w 5., 7. i 9. dniu leczenia w dawce 6 mg/kg mc. lub 240 mg/m² pow. ciała. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, należy podjąć leczenie podtrzymujące. W innym przypadku należy leczenie podtrzymujące opóźnić do chwili ustąpienia wymienionych objawów niepożądanych. Nie należy stosować fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Lek można też podawać we wstrzyknięciu dożylnym jeden raz w tygodniu w dawce 15 mg/kg mc. lub 600 mg/m² pow. ciała. U większości pacjentów ten sposób podawania prowadzi do niewielkiego nasilenia działań niepożądanych. Po wystąpieniu remisji należy podjąć leczenie podtrzymujące. Bezpośrednio po zakończeniu wstępnego kursu leczenia (powyżej), należy rozpocząć leczenie podtrzymujące (chyba, że u pacjenta występują działania niepożądane).

2. Leczenie podtrzymujące

5-10 mg/kg mc. lub 200-400 mg/m² pow. ciała we wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu. Mimo rzadkiego występowania działań niepożądanych, są one czynnikiem ograniczającym możliwość kontynuacji leczenia.

Specjalne wskazówki dotyczące dawkowania

Fluorouracyl może być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej, w ośrodkach, w których możliwe jest wykonanie wymaganych badań kontrolnych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (liczba leukocytów poniżej $4 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$), z niewydolnością wątroby lub nerek bądź z postępującą znaczną utratą masy ciała, dawkę należy zmniejszyć do wielkości od $\frac{1}{2}$ do $\frac{1}{3}$ dawki standardowej.

U pacjentów otyłych lub w przypadku przyrostu masy ciała wskutek obrzęków, wodobrzusza lub innych przypadków retencji wody w ustroju, dawkę należy ustalać na podstawie należnej masy lub powierzchni ciała pacjenta.

Leczenie skojarzone

W przypadku skojarzonego stosowania fluorouracylu z innymi lekami cytostatycznymi lub radioterapią, dawkę należy zwykle odpowiednio zmniejszyć.

Fluorouracyl może być też podawany w ciągłym, 24-godzinnym wlewie kroplowym (5-7,5 mg/kg mc. lub 200-300 mg/m² pow. ciała), jednak z uwzględnieniem 8-godzinnej trwałości rozpuszczonego leku. Czas leczenia określa specjalista zależnie od rodzaju i przebiegu choroby.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych z grupy nukleozydów (np. brywudyny, sorywudyny i ich analogów).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na wysoką toksyczność leku oraz możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt: 4.8.) w początkowym okresie leczenia wszyscy pacjenci powinni być hospitalizowani. Decyzja o dalszej hospitalizacji powinna być podjęta w zależności od ciężkości działań niepożądanych występujących w ciągu pierwszego kursu chemioterapii.

Stosowanie fluorouracylu należy niezwłocznie przerwać w przypadku wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła, przełyku lub innych błon śluzowych, ciężkiej biegunki lub niepowściągliwych wymiotów, owrzodzeń lub krwawienia z przewodu pokarmowego, zmniejszenia liczby leukocytów poniżej $3 \times 10^9/l$ lub płytek krwi poniżej $80 \times 10^9/l$, ciężkiej niedokrwistości, objawów uszkodzenia ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego jak ataksja lub drżenie mięśniowe, a także objawów uszkodzenia mięśnia sercowego.

Leczenie można wznowić dopiero po ustąpieniu wymienionych objawów.

Nie zaleca się ponownego leczenia fluorouracylem pacjentów, u których lek spowodował ciężkie uszkodzenia przewodu pokarmowego, serca lub układu nerwowego.

W początkowym okresie leczenia konieczne jest wykonywanie częstych, (co 2-3 dni) badań morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczaniem liczby płytek krwi. Podczas leczenia podtrzymującego, badanie takie należy wykonać przed każdą kolejną dawką leku. Graniczne dopuszczalne wartości liczby krwinek i płytek krwi podano w punkcie 4.2.

U pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 30 dni przebyli zabieg chirurgiczny, wyniszczonych, w przypadku depresji szpiku (leukocyty poniżej $4 \times 10^9/l$, płytki krwi poniżej $100 \times 10^9/l$) oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek dawki powinny być zmniejszone do $1/3-1/2$ dawki przeciętnej.

Fluorouracyl ma działanie drażniące; należy unikać kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi. Środki ostrożności niezbędne podczas przygotowania leku do wstrzyknięcia podano w punkcie 6.6.

Dehydrogenaza dihydropirymidyny (DPD) jest enzymem pełniącym kluczową rolę w procesie metabolizowania i eliminacji fluorouracylu. Niedobór tego enzymu może prowadzić do zwiększenia stężenia i wystąpienia ogólnoustrojowej toksyczności fluorouracylu. U pacjentów, u których stwierdzono, bądź podejrzewa się wystąpienie ciężkich objawów ogólnoustrojowej toksyczności fluorouracylu można rozważyć wykonanie oznaczenia aktywności DPD.

W przypadku podejrzewania wystąpienia ogólnoustrojowego działania toksycznego leku, należy rozważyć odstawienie fluorouracylu.

Należy zachować, co najmniej czterotygodniowy odstęp pomiędzy zakończeniem stosowania brywudyny, sorywudyny lub ich analogów a rozpoczęciem podawania fluorouracylu.

U pacjentów leczonych jednocześnie fluorouracylem i fenytoiną należy regularnie oznaczać stężenie fenytoiny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Zarówno wykazujący aktywność seksualną mężczyźni, jak i kobiety, podczas leczenia (i co najmniej 6 miesięcy po leczeniu) powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnowotworowych, jak: interferon alfa-2a, cyklofosfamid, winkrystyna, metotreksat, cisplatyna, adriamycyna, lewamizol lub leukoworyna, może nasilać toksyczność fluorouracylu. Po długotrwałym skojarzonym stosowaniu fluorouracylu z mitomycyną opisywano zespół hemolityczno-mocznicowy.

U osób leczonych fluorouracylem testy oznaczające poziom bilirubiny oraz kwasu 5-hydroksyindoloocetowego mogą dawać wyniki zawyżone lub fałszywie dodatnie.

Z powodu swego działania na układ odpornościowy, fluorouracyl osłabia odpowiedź organizmu na stymulację antygenową. W związku z tym, szczepionek zawierających osłabione drobnoustroje nie należy stosować zarówno w trakcie leczenia fluorouracylem, jak również, zależnie od rodzaju szczepionki, w okresie od 3 miesięcy do 1 roku od odstawienia fluorouracylu.

Brywudyna, sorywudyna oraz ich analogi są silnymi inhibitorami DPD – enzymu odpowiedzialnego za metabolizm fluorouracylu (patrz punkt 4.4), dlatego jednoczesne stosowanie tych leków z fluorouracylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę i fluorouracyl (dożylnie) stwierdzono zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, prowadzące do wystąpienia objawów zatrucia fenytoiną.

4.6. Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fluorouracylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Fluorouracyl VP nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie stwierdzono czy fluorouracyl przechodzi przez barierę łożyskową. Mimo, że nie ma danych na temat czy fluorouracyl przechodzi do mleka matki, kobiety przyjmujące ten lek nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych została zdefiniowana w oparciu o następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, biegunka.

Niezbyt często: krwawienia z przewodu pokarmowego.

Nie znana: uszkodzenie przełyku, biegunka krwotoczna, ból brzucha (związane z ogólnoustrojowym działaniem toksycznym fluorouracylu – patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: martwica wątroby (mogąca prowadzić do zgonu).

Niezbyt często: uszkodzenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: łysienie, rumień dłoni i stóp.

Niezbyt często: zapalenie skóry, przebarwienia skóry, pokrzywka, nadwrażliwość skóry na światło, uszkodzenie płytek paznokciowych włącznie z utratą paznokci.

Nieznana: wysypka plamisto-grudkowa.

Zaburzenia serca:

Często: ból przedsercowy, niedokrwienie mięśnia sercowego.

Rzadko: zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego (mogąca prowadzić do zgonu).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: brak łaknienia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: ataksja, mowa bełkotliwa, oczopląs, ból głowy, zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia mózdkowe, pozapiramidowe i korowe (zwykle odwracalne), leukoencefalopatia.

Nieznana: dezorientacja.

Zaburzenia psychiczne:

Rzadko: euforia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo często: niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, pancytopenia.

Rzadko: agranulocytoza.

Nieznana: leukopenia z neutropenią, niedokrwistość hemolityczna.

Takie zaburzenia, jak pancytopenia, neutropenia czy trombocytopenia związane są z ogólnoustrojowym działaniem toksycznym fluorouracylu – patrz punkt 4.4.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: nadmierne łzawienie jako pierwszy objaw zwężenia kanalików łzowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: skurcz oskrzeli.

Nieznana: uszkodzenie gardła.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często: zakażenia, niekiedy o ciężkim przebiegu.

W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować typowe postępowanie.

Jeśli wystąpi biegunka, należy zastosować typowe leczenie przeciwbiegunkowe, zaś nudności i wymioty należy łagodzić za pomocą leków przeciwwymiotnych.

Przerwanie leczenia fluorouracylem zwykle prowadzi w ciągu 5-7 dni do stopniowego cofania się rumienia dłoni i stóp. Aby zapobiec wystąpieniu rumienia, jednocześnie z fluorouracylem należy podawać doustnie pirydoksynę w dawce 100 mg do 150 mg na dobę.

4.9. Przedawkowanie

Głównymi objawami przedawkowania są nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, krwawienia, leukopenia i/lub trombocytopenia. Zalecane postępowanie obejmuje przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku oraz – zależnie od objawów – przetaczanie krwi, krwinek białych lub płytek krwi oraz podanie leków przeciwdrobnoustrojowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01B C02.

Fluorouracyl jest lekiem cytostatycznym hamującym podział komórek przez hamowanie syntezy DNA oraz tworzenie nieprawidłowego RNA. U zwierząt wykazano wyraźne hamowanie wzrostu różnych przeszczepialnych nowotworów. U osób chorych na niektóre nowotwory fluorouracyl powoduje

czasową i zwykle częściową remisję, połączoną z subiektywną poprawą i zmniejszeniem dolegliwości bólowych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność fluorouracylu u ludzi jest w znacznym stopniu zmienna indywidualnie.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,2-0,5 l/kg. Stopień wiązania z białkami 10%. Po wstrzyknięciu dożylnym fluorouracyl przenika do guza, błony śluzowej jelita, szpiku kostnego, wątroby i innych tkanek w całym ustroju. Pomimo ograniczonej rozpuszczalności w tłuszczach, fluorouracyl przechodzi łatwo przez barierę krew-mózg i jest obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgowej. Stężenie fluorouracylu w tkance guza i płynie mózgowo-rdzeniowym może być wyższe, niż w osoczu krwi.

Metabolizm

Fluorouracyl jest metabolizowany głównie w wątrobie, gdzie unieczynniany jest do dwutlenku węgla, mocznika i α -fluoro- β -alaniny.

Wydalenie

Mniej niż 15% podanej dawki wydala się z moczem, w postaci nie zmienionej, w ciągu 6 godzin: z czego 90% w ciągu pierwszej godziny. Z wydychanym dwutlenkiem węgla wydala się 60-90% fluorouracylu. Okres półtrwania fluorouracylu wynosi 5-20 minut i zależy od wielkości podanej dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

Tylko niewielki procent (15%) fluorouracylu wydala się przez nerki. Niemniej jednak, z powodu niewydolności szpiku kostnego w azotemii (jako rezultat niewydolności nerek), powinna być rozważona modyfikacja dawki, odpowiednia do stopnia niewydolności i indywidualnej reakcji pacjenta.

Fluorouracyl jest metabolizowany głównie w wątrobie, należy, więc uwzględnić możliwość zmniejszenia dawki leku w przypadku niewydolności wątroby.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fluorouracyl, podobnie jak większość leków cytostatycznych, wywiera u zwierząt działanie hematotoksyczne, teratogenne i embriotoksyczne oraz uszkadza błony śluzowe.

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* u samców szczura stwierdzono obecność aberracji chromosomowych oraz zmian w spermatogenezie do niepłodności włącznie. Natomiast w badaniu przeprowadzonym u samic tego zwierzęcia fluorouracyl zmniejszał płodność i indukował aberracje chromosomowe u embrionów. W badaniu przeprowadzonym u królików obserwowano mniej nasilone objawy.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach leki z grupy antymetabolitów wykazują się działaniem rakotwórczym, jednak u ludzi ryzyko związane z ich działaniem rakotwórczym wydaje się być mniejsze, niż w przypadku leków alkilujących.

Zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* wykazano, że fluorouracyl działa mutagenie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek.
Woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

2 lata.

Nie stosować po upływie terminu ważności na opakowaniu.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Osad, pojawiający się w wyniku przechowywania w niskiej temperaturze, można rozpuścić ostrożnie podgrzewając ampulkę do 60°C i wstrząsając.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

5 fiolek po 5 ml z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowaniem fluorouracylu do iniekcji powinien zajmować się wyłącznie przeszkolony personel. Nie należy narażać personelu, a szczególnie kobiet w ciąży na ekspozycję leku.

Roztwór do infuzji należy przygotowywać w specjalnie wyznaczonych miejscach, na łatwozmywalnej tacce lub specjalnej bibule jednorazowego użytku, pokrytej jednostronnie plastikiem. Podczas przygotowania roztworu należy stosować ochronę na oczy, rękawiczki jednorazowego użytku, maski na twarz i fartuch jednorazowego użytku. Strzykawki i zestawy do infuzji należy montować tak, aby uniknąć nieszczelności. Zaleca się używanie zestawów ze złączami typu Luer.

Po zakończeniu pracy należy dokładnie oczyścić wszystkie narażone na ekspozycję powierzchnie, a ręce i twarz umyć.

Roztwór do infuzji dożylnych należy przed podaniem rozcieńczyć w jednym z następujących płynów:

0,9% wodnym roztworze chlorku sodowego,
5% roztworze glukozy,
10% roztworze glukozy,
2,5% roztworze glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodowego,
płynie Ringera,
płynie Hartmanna
lub 6% roztworze dekstranu 70 000 w 5% roztworze glukozy.

Postępowanie ze użytym materiałem i wyposażeniem

Igły używane do wstrzyknięć fluorouracylu należy umieszczać w odpowiednim pojemniku. Inne przedmioty jednorazowego użytku należy umieścić w plastikowych torbach i spalić z innymi odpadami szpitalnymi.

Nie zużyty roztwór należy wylać na watę, którą należy umieścić w podwójnych zamkniętych torbach polietylenowych i spalić.

Pierwsza pomoc

W przypadku skażenia oczu należy je natychmiast przemyć wodą i skontaktować się z lekarzem.

Skażoną skórę umyć dokładnie wodą i mydłem, skażoną odzież zdjąć tak, aby nie zwiększyć skażonej powierzchni (najlepiej pod strumieniem wody).

W przypadku wdychania lub połknięcia fluorouracylu natychmiast zwrócić się o pomoc do lekarza.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3356

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

31.12.1999

03.02.2005

08.02.2006

04.11.2008

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