

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg fluorouracylu (w postaci wytworzonej *in situ* soli sodowej).

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 250 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 500 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 1000 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 2500 g fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 5000 g fluorouracylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Przezroczysty i bezbarwny roztwór o pH w zakresie 8,6 – 9,4.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fluorouracyl wskazany jest w leczeniu niżej wymienionych nowotworów złośliwych i chorób:

- w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy,
- w leczeniu zaawansowanego raka żołądka,
- w leczeniu zaawansowanego raka dwunastnicy,
- w leczeniu zaawansowanego raka przełyku,
- w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi,
- w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych,
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fluorouracyl powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym.

Pacjenci muszą być ściśle i często monitorowani w trakcie leczenia. Ryzyko i korzyści wynikające z podania leku powinny być rozważone indywidualnie w stosunku do każdego pacjenta przed każdym podaniem leku.

Fluorouracyl można podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym trwającym do kilku dni.

Przedstawione zalecenia są ogólne. Przed podaniem leku należy odnieść się do obowiązujących lokalnych lub międzynarodowych wytycznych.

Podanie dożylnie:

Dawka fluorouracylu oraz schemat leczenia zależą od wybranego trybu leczenia, wskazań, stanu pacjenta oraz zastosowanego wcześniej leczenia. Schematy leczenia różnią się w zależności od faktu zastosowania fluorouracylu w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi lub zastosowania jednocześnie dawki kwasu folinowego.

Decyzja o liczbie zastosowanych cykli leczenia powinna zostać podjęta przez lekarza w oparciu o lokalnie obowiązujące protokoły leczenia i wytyczne biorąc pod uwagę powodzenie zastosowanego leczenia oraz indywidualną tolerancję pacjenta na lek.

Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów, u których występują którekolwiek z poniższych objawów:

- ciężkie wyniszczenie organizmu,
- pacjenci są po ciężkim zabiegu chirurgicznym przebytym w ciągu ostatnich 30 dni,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego,
- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku otrzymujący fluorouracyl powinni być monitorowani przed każdym podaniem leku w kierunku wystąpienia toksyczności hematologicznej (zmniejszenie ilości płytek krwi, leukocytów i granulocytów), toksyczności układu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub toksyczności neurologicznej oraz, jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawkę leku lub wstrzymać jego podawanie.

Konieczność dostosowania dawki leku lub przerwania leczenia zależą od wystąpienia działań niepożądanych. Wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej takich jak: zmniejszona liczba leukocytów ($\leq 3500/\text{mm}^3$) i (lub) płytek krwi ($\leq 100000/\text{mm}^3$) może wymagać przerwania leczenia. Decyzję o wznowieniu leczenia podejmuje lekarz w zależności od sytuacji klinicznej.

Rak jelita grubego:

Fluorouracyl stosuje się w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy w wielu schematach leczenia. Preferowane jest stosowanie fluorouracylu z kwasem folinowym. Powszechnie stosowane schematy leczenia również łączą podawanie fluorouracylu z kwasem folinowym oraz innymi lekami chemioterapeutycznymi takimi jak irinotekan (FOLFIRI I FLIRI), oksaliplatyną (FOLFOX) lub razem z irinotekaniem i oksaliplatyną (FOLFIRINOX).

Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu wynosi od 200 do 600 mg/m² powierzchni ciała. Dawkowanie różni się także w zależności od sposobu podania leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w ciągłym wlewie dożylnym.

Schematy dawkowania różnią się w zależności od zastosowanego trybu leczenia chemioterapeutycznego, podawanie fluorouracylu może być powtarzane co tydzień, co dwa miesiące lub raz na miesiąc.

Liczba cykli różni się w zależności od zastosowanego schematu leczenia oraz od oceny klinicznej opartej na powodzeniu zastosowanej terapii oraz tolerancji pacjenta na lek.

Rak piersi:

Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem i metotreksatem lub epirubicyną i cyklofosfamidem lub metotreksatem i leukoworyną.

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 500-600 mg/m² powierzchni ciała, podawana w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powtarzana w razie konieczności co 3-4 tygodnie.

W leczeniu uzupełniającym pierwotnego, inwazyjnego raka piersi leczenie zazwyczaj obejmuje

6 cykli.

Rak żołądka oraz połączenia żołądkowo-przelykowego:

Zalecana okołooperacyjna chemioterapia obejmuje schemat ECF czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m² powierzchni ciała/dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie. Zaleca się zastosowanie 6 cykli leczenia, w zależności od powodzenia leczenia i tolerancji pacjenta na lek.

Rak przełyku:

Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cisplatyną, lub cisplatyną i epirubicyną lub epirubicyną i oksaliplatyną. Dawka waha się w granicach 200-1000 mg/m² powierzchni ciała/ dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

W przypadku nowotworu dolnej części przełyku zaleca się okołooperacyjną chemioterapię obejmującą schemat ECF czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m² powierzchni ciała/dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie powtarzana cyklicznie.

W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze.

Rak trzustki:

Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z kwasem folinowym lub gemcytabiną. Dawka waha się w granicach 200-500 mg/m² powierzchni ciała/ dobę podawana we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub wlewie dożylnym w zależności od zastosowanego schematu leczenia i powtarzana cyklicznie.

Rak głowy i szyi:

Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną. Dawka waha się w granicach 600-1200 mg/m² powierzchni ciała/ dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze.

Szczególne grupy pacjentów

ZABURZENIA CZYNNOŚCI NEREK LUB WĄTROBY

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby zaleca się zachowanie ostrożności, a także może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego.

DZIECI

Fluorouracyl Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

Nie jest konieczna zmiana dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Fluorouracyl Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:

- Ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna)
- U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym
- U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych

leków przeciwnowotworowych

- Leczenia chorób niezłośliwych
- Poważne zaburzenia czynności wątroby
- 5-fluorouracylu (5-FU) nie wolno podawać w skojarzeniu z brywudyną, sorywudyną i innymi analogami nukleozydowymi. Brywudyna, sorywudyna i inne analogi nukleozydowe są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU - dehydrogenazy dihydropyrimidyny (ang. dihydropyrimidine dehydrogenase – DPD) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Fluorouracylu nie wolno podawać pacjentom homozygotycznym względem dehydrogenazy dihydropyrimidyny.
- Fluorouracyl jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fluorouracil Accord wyłącznie przez lub pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu silnie działających leków przeciwmiejących i mającego sprzęt, który pozwoli na regularne kontrolowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie i po podaniu produktu leczniczego.

Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Właściwe leczenie produktem leczniczym Fluorouracil Accord zazwyczaj prowadzi do wystąpienia leukopenii, najmniejsza liczba krwinek białych (ang. white blood cells – WBC) najczęściej występuje między 7. a 14. dniem pierwszego cyklu leczenia, a w sporadycznych przypadkach nawet do 20. dnia. Powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w ciągu 30 dni. Zaleca się codzienną kontrolę liczby płytek krwi i WBC. Należy przerwać stosowanie leku, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej wartości $100\ 000/\text{mm}^3$ lub WBC poniżej $3500/\text{mm}^3$. Zaleca się umieszczenie pacjenta w izolowanych warunkach w szpitalu i zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego przeciw zakażeniom układowym, jeżeli całkowita liczba WBC jest mniejsza niż $2000/\text{mm}^3$, a zwłaszcza gdy wystąpi granulocytopenia.

Należy przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia pierwszych objawów owrzodzeń jamy ustnej lub działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek innego miejsca. Ze względu na małą różnicę między dawką skuteczną a toksyczną, reakcja terapeutyczna jest mało prawdopodobna bez wystąpienia pewnych objawów toksyczności. Dlatego należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia toksyczności ostrej.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fluorouracil Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także z żółtaczką. Po podaniu produktu leczniczego Fluorouracil Accord zgłoszono wystąpienie pojedynczych przypadków dławicy piersiowej, nieprawidłowości w obrazie EKG oraz rzadko, zawału mięśnia sercowego. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z bólem w klatce piersiowej w trakcie cykli leczenia, a także u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie.

Dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Zgłaszano nasilenie toksyczności fluorouracylu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością i (lub) niedoborem DPD. Jeśli jest to właściwe, zaleca się określenie aktywności enzymu DPD przed zastosowaniem leczenia 5-fluoropirymidynami.

Analogi nukleozydowe, np. brywudyna i sorywudyna, które wpływają na aktywność DPD, mogą prowadzić do zwiększenia stężenia fluoropirymidyn w osoczu i ich toksyczności (patrz punkt 4.5). Dlatego, należy zastosować odstęp 4-tygodniowy między podaniem fluorouracylu, brywudyny, sorywudyny i innych analogów nukleozydowych. W razie pomyłkowego przyjęcia analogów nukleozydowych u pacjentów leczonych fluorouracylem, należy zastosować skuteczne środki mające

na celu zmniejszenie toksyczności fluorouracylu. Zaleca się natychmiastową hospitalizację. Należy podjąć wszelkie środki zapobiegające zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu.

Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zakażeń, które mogą prowadzić do zgonu. Należy unikać kontaktu z osobami, którym ostatnio podano szczepionkę przeciw wirusowi polio.

Nie zaleca się długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia wrażliwości na światło.

Należy postępować ostrożnie z pacjentami, u których zastosowano napromienianie miednicy dużymi dawkami.

Połączenie fluorouracylu i kwasu folinowego

Profil toksyczności fluorouracylu może być wzmocniony lub zmieniony przez kwas folinowy. Najczęstszymi objawami toksyczności są: leukopenia, zapalenie śluzówki jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, które mogą ograniczać dawkę. W przypadku jednoczesnego stosowania fluorouracylu i kwasu folinowego, dawka fluorouracylu musi być bardziej zredukowana jeśli wystąpią objawy toksyczności niż w przypadku monoterapii fluorouracylem. Objawy toksyczności u pacjentów leczonych fluorouracylem w skojarzeniu z kwasem folinowym są podobne jak u tych leczonych tylko fluorouracylem.

Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego obserwuje się częściej, mogą one być cięższe, a nawet zagrażające życiu (zwłaszcza zapalenie jamy ustnej i biegunka). W ciężkich przypadkach należy przerwać podawanie fluorouracylu i kwasu folinowego i włączyć dożylne leczenie podtrzymujące. Pacjenci zostaną poinformowani, aby natychmiast zgłaszać lekarzowi jeśli zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia łagodne do umiarkowanych) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) wystąpią dwa razy na dobę.

Szczególne ostrożności należy zachować w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej toksyczności.

Zarówno kobiety w wieku rozrodczym, jak i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Pacjenci przyjmujący fenytoinę jednocześnie z fluorouracylem powinni być poddawani regularnym badaniom ze względu na możliwość zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu.

Sód

Fluorouracyl Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 7,78 mmola (178,2 mg) sodu w maksymalnej dobowej dawce (600 mg/m² powierzchni ciała). Należy wziąć to pod uwagę przez pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zgłaszano różne produkty lecznicze mogące modulować biochemiczną skuteczność przeciwnowotworową lub toksyczne działanie fluorouracylu. Do często stosowanych produktów leczniczych należą: metotreksat, metronidazol, leukoworyna, interferon alfa i allopuryinol.

Zarówno skuteczność jak i toksyczność fluorouracylu może być zwiększona w przypadku stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym. Działania niepożądane mogą być bardziej widoczne; może wystąpić ciężka biegunka. Obserwowano występowanie ciężkich, zagrażających życiu biegunek w przypadku podawania fluorouracylu w dawce 600 mg/m² powierzchni ciała (podanie dożylnie (bolus) raz w tygodniu) w skojarzeniu z kwasem folinowym.

W skojarzeniu z innymi substancjami mielosupresyjnymi dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednoczesna lub uprzednio zastosowana radioterapia może wymagać zmniejszenia dawki. Kardiotoksyczność antracyklin może wzrosnąć.

Należy unikać jednoczesnego stosowania fluorouracylu z klozapiną ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy.

Zgłoszono zwiększoną częstość występowania zawału mózgu u pacjentów z rakiem części ustnej leczonych 5-fluorouracylem i cisplatiną.

U kilku pacjentów z ustabilizowanym leczeniem warfaryną po rozpoczęciu leczenia fluorouracylem zgłoszono znaczne wydłużenie czasu protrombinowego i zwiększenie Międzynarodowego Wskaźnika Znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio – INR).

Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Analogi nukleozydów np. brywudyna, sorywudyna mogą powodować zwiększenie stężenia fluorouracylu lub innych fluoropirymidyn w osoczu oraz wystąpienie reakcji toksyczności. Dlatego też należy zastosować 4-tygodniowy odstęp między podaniem fluorouracylu, brywudyny, sorywudyny i innych analogów nukleozydowych (patrz punkt 4.4).

W uzasadnionych przypadkach należy oznaczyć aktywność enzymatyczną dehydrogenazy dihydropirymidyny przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami.

Cymetydyna, metronidazol i interferon mogą zwiększać stężenie fluorouracylu w osoczu i w konsekwencji nasilać jego toksyczność.

U pacjentów jednocześnie przyjmujących fenytoinę i fluorouracyl zgłoszono zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, co prowadziło do objawów toksyczności fenytoiny.

Fluorouracyl nasila działanie innych leków cytostatycznych oraz leczenia napromienianiem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych powodowało bardziej wyraźny spadek liczby granulocytów w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali tiazydów.

U pacjentów otrzymujących fluorouracyl w połączeniu z lewamizolem często obserwowano wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz (AspAT, AlAT), bilirubiny).

U pacjentów z rakiem piersi zastosowanie skojarzonej terapii cyklofosfamidu, metotreksatu, fluorouracylu i tamoksyfenu zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Podczas jednoczesnego podawania winorelbiny i fluorouracylu/kwasu folinowego może wystąpić poważne, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów z obniżoną odpornością.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży, jednakże zgłaszano wady płodu i poronienia.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę i stosowały skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord i do 6 miesięcy po zakończeniu (patrz punkt 4.4). Pacjentki w ciąży lub które zachodzą w ciążę podczas przyjmowania leku, powinno się w pełni poinformować o potencjalnym szkodliwym wpływie leku na płód i zalecić konsultacje genetyczne.

Płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie planowali mieć dzieci podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord (patrz punkt 4.4). Powinni oni zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z uwagi na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord.

Karmienie piersią

Ponieważ nie wiadomo czy Fluorouracil Accord przenika do mleka matki, w przypadku rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Fluorouracil Accord należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Fluorouracil Accord może wywoływać działania niepożądane, takie jak nudności i wymioty. Może również mieć działanie niepożądane na układ nerwowy i prowadzić do zmian widzenia, które mogłyby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie ciężkich maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo często

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (początek: 7-10 dni, nadir: 9-14 dni, powrót do zdrowia: 21-28 dni), neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość i pancytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo często

Skurcz oskrzeli, immunosupresja z nasilonym ryzykiem zakażeń.

Rzadko

Uogólnione reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Rzadko

Zwiększenie stężenia T4 (tyroksyny) oraz T3 (trójiodotyroniny).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często

Hiperurykemia.

Zaburzenia psychiczne:

Rzadko

Dezorientacja.

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często

Oczopląs, ból głowy, zawroty głowy, objawy choroby Parkinsona, objawy piramidowe, euforia, senność.

Bardzo rzadko

Objawy leukoencefalopatii, w tym ataksja, ostry zespół mózdkowy, zaburzenia mowy, splątanie, dezorientacja, miastenia, afazja, drgawki lub śpiączka u pacjentów przyjmujących duże dawki fluorouracylu oraz u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej, zaburzenia czynności nerek.

Częstość nieznana: neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka:

Niezbyt często

Nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia ruchu gałek ocznych, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, światłowstręt, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, wywrócenie powieki, zablokowany kanalik łzowy.

Zaburzenia serca:

Bardzo często

Nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia.

Często

Ból w klatce piersiowej podobny do dławicy piersiowej.

Niezbyt często

Arytmia, zawal mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wstrząs sercowy.

Bardzo rzadko

Zatrzymanie czynności serca, nagły zgon sercowy.

Kardiotoksyczne działania niepożądane zazwyczaj występują podczas lub w ciągu kilku godzin po pierwszym cyklu leczenia. U pacjentów z uprzednią chorobą wieńcową serca lub kardiomiopatią istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko

Niedokrwienie mózgu, jelit i obwodowe, zespół Raynauda, zakrzep z zatorami, zakrzepowe zapalenie żył.

Niezbyt często

Niedociśnienie.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często

Objawy niepożądane ze strony żołądka i jelit są bardzo częste i mogą stanowić zagrożenie dla życia. Zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku gardła i odbytnicy), jadłowstręt, wodnista biegunka, nudności, wymioty.

Niezbyt często

Odwodnienie, posocznica, owrzodzenia i krwawienie z żołądka i jelit, martwica.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często

Uszkodzenie komórek wątroby.

Bardzo rzadko

Martwica wątroby (zgłoszono przypadki zgonu), twardniejące zapalenie dróg żółciowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często

Łysienie.

Erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (zespół ręką-stopą) obserwowano po długotrwałych wlewach ciągłych z dużymi dawkami.

Zespół rozpoczyna się upośledzeniem czucia bodźców w dłoniach i podeszwach, które przekształca się w ból i tkliwość. Objawom towarzyszą symetryczne obrzęki i rumień dłoni i stóp.

Niezbyt często

Zapalenie skóry, zmiany skórne (np. suchość skóry, obecność nadżerek i szczelin, rumień, swędząca wysypka grudkowo-plamista), wysypka, pokrzywka, wrażliwość skóry na światło, przebarwienie skóry, nierówne przebarwienia lub odbarwienia w okolicy żył. Zmiany w płytkach paznokciowych (np. nietypowo powiększająca się zmiana zabarwienia płytki paznokcia na niebieską, przebarwienie, dystrofia paznokcia, ból i pogrubianie się macierzy paznokcia, zanokcica) i oddzielanie się płytki paznokciowej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często

Opóźnione gojenie się ran, krwawienie z nosa, zmęczenie, ogólne osłabienie, zmęczenie, brak energii.

Częstość nieznana: gorączka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często

Zaburzenia spermatogenezy i owulacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania są jakościowo podobne do działań niepożądanych, jednak zwykle są bardziej nasilone. Mogą wystąpić następujące działania niepożądane: nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenia i krwawienie z żołądka i jelit, zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza). Zalecane postępowanie obejmuje przerwanie podawania leku i zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4).

Brak swoistego antidotum.

Pacjenci, którzy zostali narażeni na przedawkowanie fluorouracylu powinny być monitorowani hematologicznie przez okres co najmniej czterech tygodni. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości, należy podjąć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC02.

Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa jako antymetabolit. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym fluorouracyl ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i w ciągu 3 godzin jest eliminowany z krwi krążącej. Po przemianie do nukleotydu, wychwytywany jest preferencyjnie przez komórki szybko dzielące się i komórki guza. Fluorouracyl łatwo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i tkanki mózgowej.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania w osoczu wynosi około 16 minut i zależy od dawki. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki fluorouracylu około 15% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 6 godzin, z czego ponad 90% w ciągu pierwszej godziny. Pozostała część metabolizowana jest głównie w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, w sposób typowy dla uracylu. Zaburzenia wątroby mogą prowadzić do spowolnienia metabolizmu fluorouracylu; może być niezbędna zmiana dawkowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Danych nieklinicznych nie umieszczono, jako że kliniczny profil toksyczności fluorouracylu ustalono w wyniku długoletniego stosowania klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Kwas solny (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Fluorouracyl wykazuje niezgodność farmaceutyczną z kwasem folinowym, karboplatiną, cisplatiną, cytarabiną, diazepamem, doksorubicyną, droperydolem, filgrastymem, azotanem galu, metotreksatem, metoklopramidem, morfiną, ondansetronem, żywieniem pozajelitowym, winorelbiną i innymi antracyklinami.

Przygotowane roztwory są zasadowe i nie zaleca się ich mieszania z lekami lub produktami o pH kwaśnym.

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności fiolki nieotwartej:
2 lata.

Fiolka po otwarciu: zawartość zużyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności po rozcieńczeniu

W użyciu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub wody do wstrzykiwań. Stężenie fluorouracylu wynosiło 0,98 mg/ml.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny

w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

W przypadku powstania osadu na skutek działania niskiej temperatury, należy osad rozpuścić, podgrzewając zawartość fiołki do temperatury 60°C przy jednoczesnym energicznym wstrząsaniu. Należy pozostawić roztwór do ochłodzenia do temperatury ciała przed użyciem. Produkt leczniczy należy wyrzucić, jeśli okaże się, iż roztwór ma brązowe lub ciemnożółte zabarwienie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 5 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 10 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 20 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50mg/ml, 50 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 100 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 5 ml

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 10 ml

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 20 ml

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 50 ml

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wartość pH produktu leczniczego Fluorouracil Accord do wstrzykiwań wynosi 8,9. Zakres pH, dla których wykazano maksymalną stabilność produktu leczniczego to 8,6 – 9,4.

Ze względu na to, że fluorouracyl powoduje podrażnienia, należy unikać jego kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

Procedury wymagane dla produktów cytotoksycznych

Fluorouracil Accord powinien być podawany wyłącznie przez lub pod bezpośrednim nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków chemioterapeutycznych w leczeniu nowotworów złośliwych.

Sposób podawania

Instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 4.2.

Przygotowanie (wytyczne):

Skażenie

W razie kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami, skażone miejsce należy przemyć obfitą ilością wody lub roztworem soli fizjologicznej. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować hydrokortyzon w kremie 1%. Jeżeli roztwór dostał się do oczu, dróg oddechowych lub został połknięty, konieczne jest zasięgnięcie porady medycznej.

W przypadku rozlania, osoby przygotowujące produkt powinny nałożyć rękawiczki i maskę na twarz, zabezpieczyć oczy, ubrać fartuch jednorazowego użytku oraz zetrzeć rozlany płyn za pomocą dobrze absorbującego materiału, który powinien znajdować się w miejscu do tego przeznaczonym. Powierzchnię należy oczyścić, a wszelkie skażone materiały należy umieścić w worku lub pojemniku przeznaczonym na rozlane środki cytotoksyczne i zamknąć do spalania.

Pierwsza pomoc

Kontakt produktu leczniczego z oczami: natychmiast przepłukać wodą i zgłosić się po poradę medyczną.

Kontakt produktu leczniczego ze skórą: starannie przemyć wodą z mydłem. Skażoną odzież należy zdjąć.

Inhalacja, połknięcie: zgłosić się po poradę medyczną.

Usuwanie pozostałości produktu leczniczego

Strzykawki, pojemniki, materiały chłonne, roztwór oraz jakiegokolwiek inne skażone materiały należy umieścić w grubym plastikowym worku lub innym nieprzepuszczalnym pojemniku oznakowanym jako odpady cytotoksyczne, po czym je spalić w temperaturze nie mniejszej niż 700°C.

Inaktywację chemiczną można uzyskać w 5% roztworze podchlorynu sodu przez 24 godziny.

- a) Środki chemioterapeutyczne powinny być przygotowywane do podania wyłącznie przez osoby, które zostały przeszkolone w zakresie bezpiecznego przygotowywania produktu.
- b) Zabiegi, takie jak rozpuszczanie proszku oraz przeniesienie do strzykawek powinny się odbyć wyłącznie w miejscu do tego wyznaczonym.
- c) Personel wykonujący te czynności powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne, dwie pary rękawiczek: jedne lateksowe, drugie ochronne z PCW (PCW należy nałożyć na lateksowe), co zapobiega przenikaniu różnych środków przeciwnowotworowych oraz chronić oczy. Należy zawsze stosować strzykawki i złączki typu Luer Lock podczas sporządzania i podawania produktów cytotoksycznych.
- d) Kobietom w ciąży zaleca się, aby unikały kontaktu z produktami chemioterapeutycznymi.
- e) Przed przystąpieniem do usuwania pozostałości produktu leczniczego należy zapoznać się z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca stosowania

Rozpuszczalniki

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub wody do wstrzykiwań dla stężenia roztworu Fluorouracil Accord 0,98 mg/ml.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

W przypadku pojawienia się brązowego lub ciemnożółtego zabarwienia roztwór należy wyrzucić.

Pozostałości roztworu należy wyrzucić po użyciu: nie wolno przygotowywać dawek wielokrotnych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16642

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

24.03.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.02.2014