

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

2009 -11- 18

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluorouracil 5000 medac, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z lekiem Fluorouracil 5000 medac zawiera 5000 mg fluorouracylu w 100 ml roztworu (50 mg/ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Preparat Fluorouracil medac jest wskazany w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i raka okrężnicy samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Preparat fluorouracylu medac może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym oraz we wlewie dożylnym lub dotętnicznym.

Dorośli:

Wybór odpowiedniej dawki i sposobu leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju guza oraz od tego czy fluorouracyl będzie stosowany sam czy w skojarzeniu z innymi lekami. Początkowa dawka powinna zostać podana w szpitalu, a dawka dobową nie powinna być większa niż 0,8 – 1 g.

Dawkowanie powinno być dostosowane w zależności od masy ciała pacjenta chyba, że pacjent cierpi na otyłość, obrzęki lub inne formy nieprawidłowego zatrzymywania płynów, np. wodobrzusze. Wówczas do obliczenia wielkości wymaganych dawek należy brać pod uwagę idealną masę ciała.

Zmniejszenie dawki jest wskazane u pacjentów:

1. z wyniszczeniem;
2. poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;
3. z osłabioną czynnością szpiku kostnego;
4. z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany plan leczenia jeśli fluorouracyl jest podawany w monoterapii:

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Leczenie początkowe:

Lek może być podawany we wlewie lub wstrzyknięciu. Infuzja jest zwykle preferowana z racji mniejszej toksyczności.

Wlewy dożylnie:

15 mg/kg masy ciała ale nie więcej niż 1 g na wlew, rozcieńczone w 500 ml 5% glukozy lub 0,9% chlorku sodu i podawane przez 4 godziny. Alternatywnie, dobową dawkę może być podawana przez 30-60 minut albo może być podawana jako ciągły wlew przez 24 godziny. Wlew może być powtarzany codziennie, aż do momentu oznak toksyczności lub do momentu, gdy pełna dawka 12-15 g zostanie osiągnięta.

Wstrzyknięcia dożylnie:

12 mg/kg masy ciała może być podawane przez 3 dni i wtedy, jeśli nie będzie objawów toksyczności 3 następne dawki po 6 mg/kg masy ciała co drugi dzień. Alternatywny plan to 15 mg/kg masy ciała jako pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie raz w tygodniu podczas kursu.

Wlew dotętniczy:

5 do 7,5 mg/kg masy ciała na dobę może być podawane jako 24-godzinny ciągły wlew dotętniczy.

Terapia podtrzymująca:

Intensywny kurs wstępny może poprzedzać terapię podtrzymującą pod warunkiem, że nie występują żadne znaczące objawy toksyczności.

We wszystkich przypadkach objawy toksyczności muszą zniknąć przed rozpoczęciem terapii podtrzymującej.

Wstępny kurs fluorouracylem może być powtórzony po przerwie 4 do 6 tygodni od daty ostatniej dawki lub alternatywnie leczenie może być kontynuowane jako wstrzyknięcia dożylnie 5-15 mg/kg masy ciała z tygodniowymi przerwami.

Taka sekwencja podań tworzy kurs terapii. Niektórzy pacjenci otrzymywali do 30 g leku, z dawką 1 g na dobę. Bardziej współczesną, alternatywną metodą jest dożylnie podawanie 15 mg/kg masy ciała raz w tygodniu podczas całego kursu. To zapobiega konieczności wprowadzania wstępnego okresu podawania raz na dobę.

Połączenie z naświetleniami:

Naświetlania w połączeniu z terapią fluorouracylem jest bardzo korzystne w leczeniu niektórych typów metastatycznych zmian w płucach i w zmniejszaniu bólu powodowanego przez nawracające, nieoperacyjne narośle. W tym przypadku należy podawać standardową dawkę fluorouracylu.

Dzieci

Brak danych na temat stosowania fluorouracylu u dzieci.

Osoby w wieku podeszłym

Fluorouracyl należy podawać u osób w wieku podeszłym z uwzględnieniem tych samych czynników co u młodych dorosłych osób.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

- poważne osłabienie, zahamowanie czynności szpiku po radioterapii lub stosowanie innych leków przeciwnowotworowych;
- ciąża i okres karmienia piersią;
- niezłośliwe zmiany nowotworowe;
- przyjmowanie brywudyny, sorywudyny i pochodnych. Brywudyna, sorywudyna i pochodne są potencjalnymi inhibitorami enzymów dehydrogenazy dihydropirymidyny DPD, które degradują fluorouracyl (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fluorouracyl powinno się podawać pod ścisłym nadzorem lekarza wyspecjalizowanego w stosowaniu silnych antymetabolitów.

We wstępnym okresie leczenia wszyscy pacjenci powinni być przyjęci do szpitala.

Właściwe leczenie fluorouracylem jest zwykle związane z występowaniem leukopenii. Najniższe wartości liczby białych krwinek we krwi (WBC) zwykle obserwuje się między 7. a 14. dniem pierwszego cyklu, ale sporadycznie może być opóźnione i pojawić się dopiero po 20 dniach.

Liczba krwinek powraca do normy zwykle około 30. dnia. Zaleca się codzienne monitorowanie liczby płytek krwi oraz WBC, a leczenie należy przerwać gdy liczba płytek krwi ulegnie obniżeniu poniżej $100\ 000$ na mm^3 lub gdy WBC ulegnie obniżeniu poniżej $3\ 500/\text{mm}^3$. Jeśli liczba komórek krwi jest mniejsza niż $2\ 000$ na mm^3 , a zwłaszcza gdy występuje granulocytopenia, zaleca się aby pacjent był hospitalizowany w warunkach zapobiegających powstaniu zakażeń i leczony profilaktycznie przeciw tym zakażeniom.

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów owrzodzeń jamy ustnej lub objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak: zapalenie jamy ustnej, ciężka biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek innego miejsca, należy przerwać leczenie. Ponieważ różnica pomiędzy skuteczną a toksyczną dawką fluorouracylu jest mała, reakcja terapeutyczna nie jest możliwa bez wystąpienia objawów niepożądanych. Należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorouracylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby lub z żółtaczką. W pojedynczych przypadkach obserwowano bóle dławicowe, nieprawidłowości w obrazie EKG oraz, bardzo rzadko, zawał mięśnia sercowego. Należy zachować ostrożność i prowadzić regularną kontrolę kardiologiczną u pacjentów z bólem w klatce piersiowej lub chorobami serca w wywiadzie.

Donoszono o nasileniu toksyczności preparatu u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnowotworowe modulują biochemicznie skuteczność przeciwnowotworową i toksyczność fluorouracylu. Metotreksat, metronidazol, leukoworyna, oraz allopurinol i cymetydyna mogą wpływać dostępność substancji czynnej.

Znaczące wydłużenie czasu protrombinowego i zwiększenie wskaźnika INR (ang. international normalized ratio) obserwowano u kilku pacjentów, u których powyższe

wskaźniki były ustabilizowane w wyniku leczenia warfaryną przed stosowaniem schematów leczenia fluorouracyłem.

Enzymy dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) odgrywają ważną rolę w redukcji fluorouracylu. Nukleozydy pochodne, takie jak brywudyna i sorywudyna, mogą powodować ostry wzrost stężenia fluorouracylu i innych fluoropirymidyn w osoczu, czemu towarzyszą toksyczne objawy toksyczności. Z tego powodu, między przyjęciem lub użyciem fluorouracylu a przyjęciem lub użyciem brywudyny, sorywudyny i pochodnych powinno upłynąć minimum 4 tygodnie. Określenie aktywności enzymów DPD jest wskazane przed rozpoczęciem leczenia fluorouracyłem, jeśli właściwe. W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom będącym w trakcie leczenia fluorouracyłem, należy natychmiast podjąć działania mające na celu zredukowanie toksyczności fluorouracylu. Wskazana jest natychmiastowa hospitalizacja pacjenta. Wszystkie działania powinny zostać zainicjowane aby zapobiec infekcjom układowym i odwodnieniu.

Pacjenci przyjmujący fenytoinę równocześnie z fluorouracyłem powinni podlegać regularnym badaniom, gdyż istnieje możliwość wystąpienia podwyższonego stężenia fenytoiny w osoczu.

Należy unikać leczenia fluorouracyłem w skojarzeniu z kłozapiną, gdyż powoduje to zwiększone ryzyko agranulocytozy.

4.6. Ciąża i laktacja

Fluorouracyl jest przeciwwskazany u kobiet ciężarnych i karmiących piersią.

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

Fluorouracyl może powodować objawy niepożądane, takie jak nudności i wymioty, które mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

Do najczęstszych objawów niepożądanych należą biegunka, nudności. Leukopenia jest również częstym objawem niepożądany i dlatego należy zachowywać środki ostrożności omówione powyżej.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstości występowania wg MedDRA:

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 ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenia Niezbyt często: posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: leukopenia, zahamowanie czynności szpiku, granulocytopenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia

	Rzadko: agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: immunosupresja Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko: zwiększenie T4 (tyroksyna), zwiększenie T3 (trójiodotyronina)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia psychiczne	Rzadko: splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko: ataksja, zaburzenia motoryki pozapiramidowej, zaburzenia pracy mózdzku, zaburzenia korowe, oczopląs, bóle głowy, zawroty głowy, objawy przypominające chorobę Parkinsona, euforia, leukoencefalopatia, zaburzenia mowy, afazja, konwulsje, śpiączka, zapalenie nerwów wzrokowych, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Często: zapalenie spojówek Niezbyt często: nadmierne łzawienie, zwężenie dróg łzowych, zmiany w widzeniu, światłowstręt, podwójne widzenie, ograniczone widzenie, zapalenie powiek, wywinięcie powiek
Zaburzenia serca	Często: bóle w klatce piersiowej, tachykardia, zmiany w obrazie EKG, dławica piersiowa Rzadko: arytmia, zawał mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wstrząs pochodzenia sercowego, zatrzymanie serca, nagły zgon sercowy
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko: zapalenie naczyń, zjawisko Raynaud'a, niedokrwienie mózgowe, niedokrwienie jelit, niedokrwienie obwodowe, zakrzepy z zatorami
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: krwawienie z nosa, duszności, skurcze oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej Niezbyt często: owrzodzenie układu pokarmowego, krwawienia z układu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często: uszkodzenie komórek wątroby Rzadko: martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy Niezbyt często: zapalenie skóry, przebarwienia skóry, przebarwienia

	paznokci, dystrofia paznokci, bóle łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, oddzielanie się paznokcia od łożyska, wysypka, sucha skóra, pokrzywka, światłoczułość.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: gorączka, zmęczenie Niezbędnie często: zakrzepowe zapalenie żył, zmiany występujące wzdłuż żyły, do której podano dawkę, odwodnienie

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania fluorouracylu to nudności, wymioty, biegunka, wrzody układu pokarmowego z krwawieniem, zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym trombocytopenia, leukopenia i agranulocytoza). Nie ma specyficznego antidotum w przypadku zatrucia. Pacjenci, którzy byli narażeni na przedawkowanie fluorouracylu powinni być monitorowani hematologicznie przez 4 tygodnie. Jeśli występują nieprawidłowości, należy podjąć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antymetabolity.
Kod ATC: L01B C02

Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu nukleinowego. Lek działa przeciwnowotworowo. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntezę tymidynową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Fluorouracyl, podany dożylnie ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i w ciągu 3 godzin eliminowany jest z krwi krążącej. Po konwersji do nukleotydu, wychwytywany jest szczególnie przez komórki szybko dzielące się i komórki guza. Fluorouracyl przenika przez barierę krew-mózg.

Po podaniu dożylnym okres połowicznej eliminacji z osocza wynosi około 16 minut i zależy od wielkości dawki. Po podaniu pojedynczej dawki ok. 15 % fluorouracylu wydala się w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 6 godzin, z czego ponad 90% w ciągu pierwszej godziny. Pozostała ilość metabolizowana jest głównie w wątrobie do uracylu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność:

LD₅₀ u myszy wynosi > 250 mg/kg dożylnie, a u szczurów wynosi 520 mg/kg mc dożylnie.

Toksyczność przewlekła:

Po długotrwałym podawaniu, obserwowano nieprawidłowości w obrazie histologicznym szpiku kostnego, tkanki limfatycznej i tkanek błony śluzowej, jak również utratę masy ciała.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Właściwości mutagenne:

Nie zaobserwowano żadnych właściwości mutagennych u kilku szczepów *Salmonella typhimurium*. Wykazano, że fluorouracyl w stężeniach cytotoksycznych był przyczyną transformacji morfologicznych u zarodków myszy. Postuluje się, że ta substancja może także wywierać efekt mutageny u człowieka.

Właściwości teratogenne i toksyczny wpływ na zdolność do rozrodu

Badania nad wpływem na płodność oraz właściwościami powodującymi wady rozwojowe u różnych gatunków zwierząt dostarczyły dowodów, że fluorouracyl wykazuje potencjał embriotoksyczny i teratogeny oraz, że może wpływać niekorzystnie na płodność i zdolność do rozrodu.

Potencjał rakotwórczy:

Na podstawie badań na zwierzętach nie ma dowodów, że fluorouracyl wykazuje właściwości warunkujące rozwój nowotworu, chociaż fluorouracyl należy do klasy substancji, które są zwykle związane z działaniem rakotwórczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Fluorouracyl wykazuje niezgodności z karboplatiną, cisplatyną, cytarabiną, diazepamem, doksorubicyną, innymi antracyklinami i być może z metotreksatem. Przygotowane roztwory mają odczyn zasadowy i należy unikać stosowania domieszek w postaci leków o charakterze kwaśnym.

6.3. Okres ważności

2 lata

Fluorouracyl medac jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Chemiczna i fizyczna stabilność roztworu rozcieńczonego 5% glukozą lub 0,9% chlorkiem sodu została wykazana przez 24 godziny, przy przechowywaniu w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast odpowiedzialność za dalsze przechowywanie ponosi użytkownik a produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2° - 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w tekturowym pudełku.

Jeżeli powstanie osad w wyniku ekspozycji na niską temperaturę, należy ponownie rozpuścić go przez podgrzanie roztworu do temperatury 40°C, jednocześnie energicznie potrząsając.

Przed zastosowaniem, roztwór powinien ostygnąć do temperatury ciała.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła (typ I) z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.
Wielkość opakowania: 1 fiołka, 10 fiolek.

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

Fluorouracyl medac powinien być otwierany jedynie przez przeszkolony personel i jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, ostrożność powinna być zachowana szczególnie przez personel w ciąży. Przygotowanie roztworu do podania powinno nastąpić w miejscu do tego przeznaczonym, używając narzędzi nadających się do mycia lub jednorazowych plastikowych z papierem chłonnym (bibułą). Należy używać okularów ochronnych, rękawiczek, maski oraz fartucha. Strzykawki i zestawy do infuzji powinny być składane ostrożnie, aby uniknąć jakiegokolwiek wycieku.

Po sporządzeniu jakakolwiek odkryta powierzchnia powinna być dokładnie umyta, tak jak ręce i twarz.

Fluorouracyl jest środkiem drażniącym. Należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

W przypadku rozlania, obsługujący powinien założyć rękawiczki i maskę na twarz, zabezpieczyć oczy, ubrać fartuch jednorazowy i zebrać rozlany płyn za pomocą dobrze absorbującego materiału, przygotowanego na taki wypadek. Powierzchnię należy wyczyścić, skażony materiał umieścić w specjalnej torbie lub pojemniku i przekazać do spalenia.

Usuwanie:

Wszystkie materiały użyte do rozpuszczania i podawania leku powinny być zniszczone zgodnie z obowiązującą procedurą.

Rozpuszczalniki:

Fluorouracyl medac, roztwór do wstrzykiwań, może być rozcieńczony 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, bezpośrednio przed podaniem pozajelitowym. Pozostałą część roztworu należy usunąć. Nie wykorzystywać do uzupełniania preparatów do wielokrotnego dawkowania.

Pierwsza pomoc:

Kontakt z oczami: natychmiast przepłukać wodą i zwrócić się o poradę medyczną.

Kontakt ze skórą: umyć dokładnie mydłem i wodą i usunąć zanieczyszczoną odzież.

Inhalacja lub spożycie: zwrócić się o poradę medyczną.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH
Fehlandtstraße 3
D-20354 Hamburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA

4780

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

24.02.2000 / 15.03.2006

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

2008-12-10

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15