

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluorouracil medac, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg fluorouracylu (50 mg/ml)

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 500 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 1 000 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 5 000 mg fluorouracylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda mililitr zawiera 8,2 mg sodu.

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

Produkt leczniczy 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

Produkt Fluorouracil 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. Leczenie należy rozpoczynać w szpitalu i nie należy przekraczać dobowej dawki wynoszącej 0,8 – 1 g.

Dawkowanie należy dostosować do masy ciała pacjenta, chyba że pacjent jest otyły, ma obrzęki lub inne formy nieprawidłowego zatrzymywania płynów, np. wodobrzusze. Wówczas do obliczenia wymaganych dawek należy brać pod uwagę prawidłową masę ciała.

Zmniejszenie dawki jest wskazane u pacjentów:

1. z wyniszczeniem;
2. poddawanych rozległym 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 dla fluorouracylu podawanego w monoterapii:

Leczenie początkowe

Lek może być podawany we wlewie lub wstrzyknięciu. Wlew jest zwykle preferowany ze względu na mniejszą toksyczność.

Wlew dożylny

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.

Wstrzyknięcie dożylnie

12 mg/kg masy ciała może być podawane przez 3 dni, a następnie, jeśli nie ma objawów toksyczności można podać 3 następne dawki po 6 mg/kg masy ciała co drugi dzień. Alternatywny sposób dawkowania to 15 mg/kg masy ciała jako pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie raz w tygodniu przez cały cykl.

Wlew dotętniczy

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

Terapia podtrzymująca

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

We wszystkich przypadkach przed rozpoczęciem terapii podtrzymującej należy wyeliminować objawy toksyczności.

Wstępny cykl fluorouracylem może być powtórzony po 4 do 6 tygodniach od ostatniej dawki lub alternatywnie, leczenie może być kontynuowane we wstrzyknięciach dożylnych 5 – 15 mg/kg masy ciała z tygodniowymi przerwami.

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

Połączenie z naświetleniem

Naświetlanie 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 dotyczących stosowania fluorouracylu u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

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

4.3 Przeciwwskazania

Fluorouracyl jest przeciwwskazany do stosowania w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- zahamowanie czynności szpiku po radioterapii lub stosowanie innych leków przeciwnowotworowych;
- leczenie chorób niezłośliwych;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- ciężkie zakażenia (np. półpasiec, ospa wietrzna);
- pacjenci w ciężkim stanie ogólnym;
- kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6);
- rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4);
- niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną (patrz punkty 4.4 i 4.5 interakcje z innymi lekami).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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.

Toksyczność hematologiczna

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 mm³ lub gdy WBC ulegnie obniżeniu poniżej 3 500/mm³. Jeśli liczba komórek krwi jest mniejsza niż 2 000 na mm³, a zwłaszcza gdy występuje granulocytopenia, zaleca się umieszczenie pacjenta w izolowanych warunkach w szpitalu i zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego przeciw zakażeniom układowym.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

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.

Kardiotoksyczność

Z leczeniem fluoropirymidyną wiązano występowanie działań kardiotoksycznych, w tym zawału mięśnia sercowego, dławicy piersiowej, arytmii, zapalenia mięśnia sercowego, wstrząsu kardiogenego, nagłego zgonu, kardiomiopatii stresowej (zespół takotsubo) oraz zmian w wynikach badań EKG (w tym bardzo rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT). Te działania niepożądane występują częściej u pacjentów otrzymujących 5-FU w ciągłej infuzji dożylniej niż w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*). Dodatni wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca może być czynnikiem ryzyka wystąpienia niektórych działań niepożądanych związanych z sercem. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu pacjentów, u których w trakcie leczenia występuje ból w klatce piersiowej, lub pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. W trakcie leczenia 5-FU należy regularnie kontrolować czynność serca. W przypadku wystąpienia ciężkiej kardiotoksyczności należy przerwać leczenie.

Encefalopatia

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki encefalopatii (w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii [PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome]) związanych z leczeniem 5-fluorouracylem. Objawy przedmiotowe lub podmiotowe encefalopatii to zmiana stanu psychicznego, splątanie, dezorientacja, śpiączka lub ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast wstrzymać leczenie i oznaczyć stężenie amoniaku w surowicy. W przypadku podwyższonego stężenia amoniaku w surowicy należy rozpocząć leczenie obniżające stężenie amoniaku. Encefalopatia hiperamonemiczna często występuje wraz z kwasicą mleczanową. Należy zachować ostrożność podając fluorouracyl pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby ryzyko hiperamonemii i encefalopatii hiperamonemicznej może być zwiększone.

Zespół rozpadu guza

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza, związanego z leczeniem fluorouracylem. Należy ściśle obserwować pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, hiperkaliemią, dużym obciążeniem nowotworowym, szybko postępującą chorobą). Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych (np. nawodnienie, korekta wysokiego stężenia kwasu moczowego).

Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD)

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności.

Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego Fluorouracil medac (patrz punkt 4.3).

Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fluorouracil medac zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml oraz < 150 ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu może poprawić wyniki kliniczne u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w infuzjach ciągłych w skutek zmniejszenia toksyczności i poprawy skuteczności. Wartość AUC powinna znajdować się w zakresie od 20 do 30 mg x h/l.

Brywudyna

Brywudyny nie wolno podawać jednocześnie z 5-fluorouracylem. Po wystąpieniu tej interakcji lekowej zgłaszano przypadki śmiertelne. Konieczne jest zachowanie przynajmniej 4-tygodniowego odstępu między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem terapii 5-fluorouracylem. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom leczonym 5-fluorouracylem należy podjąć skuteczne działania zmniejszające toksyczność 5-fluorouracylu. Zaleca się natychmiastowe przyjęcie pacjenta do szpitala. Należy rozpocząć wszelkie działania zapobiegające wystąpieniu zakażeń ogólnoustrojowych i odwodnienia.

Fenytoina

Podczas leczenia fluorouracylem pacjenci przyjmujący fenytoinę powinni mieć regularnie kontrolowane stężenia fenytoiny w osoczu (ze względu na możliwe większe stężenia fenytoiny podczas jednoczesnego podawania fluorouracylu).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować ostrożność podczas podawania fluorouracylu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także z żółtaczką.

Wrażliwość na światło

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

Napromienianie miednicy

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

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

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

Połączenie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego

Profil toksyczności 5-fluorouracylu może być wzmocniony lub zmieniony przez kwas folinowy. Najczęstszymi objawami toksyczności są: leukopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, które mogą ograniczać dawkę. W przypadku jednoczesnego stosowania 5-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 5-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 5-fluorouracylu i kwasu folinowego i włączyć dożylne leczenie podtrzymujące. Pacjentów należy poinformować, aby natychmiast zgłosili się do lekarza prowadzącego leczenie, jeśli wystąpi u nich zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia łagodne do umiarkowanych) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) dwa razy na dobę. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, gdyż pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej toksyczności.

Sód

Fiolka 10 ml

Produkt zawiera 82,37 mg sodu w każdej 10 ml fiołce, co odpowiada 4,12% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Fiolka 20 ml

Produkt zawiera 164,75 mg sodu w każdej 20 ml fiołce, co odpowiada 8,24% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Fiolka 100 ml

Produkt zawiera 823,75 mg sodu w każdej 100 ml fiołce, co odpowiada 41,19% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej

zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brywudyna

Opisano istotną klinicznie interakcję między brywudyną a fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-fluorouracylem, tegafurem), wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez brywudynę.

Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn może spowodować zgon. Dlatego też brywudyny nie wolno stosować jednocześnie z 5-fluorouracylem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem leczenia 5-fluorouracylem. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki 5-fluorouracylu.

Istnieją różne produkty lecznicze mogące modulować biochemiczną skuteczność przeciwnowotworową lub toksyczne działanie fluorouracylu. Do często stosowanych produktów leczniczych, które mogą wpływać na dostępność substancji czynnej należą: metotreksat, metronidazol, leukoworyna, interferon alfa, allopurinol i cymetydyna.

Cytotoksyczne produkty lecznicze

Fluorouracyl nasila działanie innych leków cytostatycznych oraz leczenia napromienianiem (patrz punkt 4.2). W skojarzeniu z innymi substancjami mielosupresyjnymi dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Radioterapia

Jednoczesna lub uprzednio zastosowana radioterapia może wymagać zmniejszenia dawki.

Kwas folinowy

Zarówno skuteczność jak i toksyczność 5-fluorouracylu może być zwiększona w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym. Działania niepożądane mogą być bardziej widoczne; może wystąpić ciężka biegunka. Obserwowano występowanie 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.

Fenytoina

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

Cymetydyna, metronidazol lub interferon

Cymetydyna, metronidazol i interferon mogą zwiększać stężenie 5-fluorouracylu w osoczu i w konsekwencji nasilać jego toksyczność.

Tiazydowe leki moczopędne, cyklofosfamid i metotreksat

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych powodowało bardziej wyraźny spadek liczby granulocytów w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali tiazydów.

Warfaryna

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

Lewamizol

U pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w połączeniu z lewamizolem często obserwowano wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz lub stężenia bilirubiny).

Klozapina

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

Antracykliny

Kardiotoksyczność antracyklin może wzrosnąć.

Tamoksyfen

U pacjentów z rakiem piersi zastosowanie skojarzonej terapii cyklofosfamidu, metotreksatu, 5-fluorouracylu i tamoksyfenu zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Winorelbina

Podczas jednoczesnego podawania winorelbiny i 5-fluorouracylu/kwasu folinowego może wystąpić poważne, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

Należy unikać szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje u pacjentów z obniżoną odpornością.

Cisplatyna

Zgłoszono zwiększoną częstość występowania zawału mózgu u pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła leczonych fluorouracyłem i cisplatyną.

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 fluorouracyłem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. 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. Fluorouracyl może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy fluorouracyl przenika do mleka ludzkiego, dlatego w przypadku rozpoczęcia terapii fluorouracyłem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie planowali mieć dzieci podczas i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia fluorouracylem. Powinni oni zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z uwagi na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia fluorouracylem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Fluorouracyl może powodować objawy 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych objawów niepożądanych należą objawy żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka, nudności i zapalenie błony śluzowej. Leukopenia jest również bardzo częstym objawem niepożądanym 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (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: zahamowanie czynności szpiku kostnego (początek: 7-10 dni, nadir: 9-14 dni, powrót do zdrowia: 21-28 dni), neutropenia, leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza, anemia, pancytopenia Często: gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: immunosupresja Rzadko: uogólnione reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko: zwiększenie T4 (tyroksyna), zwiększenie T3 (trójjodotyronina)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: hiperurykemia Niezbyt często: odwodnienie Nieznana: kwasica mleczanowa, zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: euforia Rzadko: splątanie Bardzo rzadko: dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: oczopląs, bóle głowy, zawroty głowy, objawy przypominające chorobę Parkinsona, objawy piramidowe, senność, zapalenie nerwów wzrokowych Rzadko: zaburzenia motoryki pozapiramidowej, zaburzenia pracy mózdzku, zaburzenia korowe, neuropatia obwodowa Bardzo rzadko: leukoencefalopatia, w tym ataksja, ostry zespół mózdkowy, dyzartria, splątanie, dezorientacja, miastenia, afazja, drgawki lub śpiączka Nieznana: encefalopatia hiperamonemiczna, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)
Zaburzenia oka	Często: zapalenie spojówek Niezbyt często: nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia ruchu gałek ocznych, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, światłowstręt, zapalenie powiek, wywinięcie powiek, zwężenie dróg łzowych
Zaburzenia serca	Bardzo często: nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia Często: ból w klatce piersiowej podobny do dławicy piersiowej, tachykardia Niezbyt często: arytmia, zapalenie mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wstrząs pochodzenia sercowego Bardzo rzadko: nagłe zatrzymanie krążenia, nagły zgon sercowy Nieznana: zapalenie osierdzia, kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: niedociśnienie Rzadko: zapalenie naczyń, niedokrwienie mózgowie, niedokrwienie jelit, niedokrwienie obwodowe, zespół Raynauda, zakrzep z zatorami, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często: skurcze oskrzeli, krwawienie z nosa Niezbyt często: duszność
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: owrzodzenie układu pokarmowego, krwawienia z układu pokarmowego Nieznana: podśluzówkowe pęcherze gazu
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 ręka-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. Niezbyst 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 Nieznana: skórna postać tocznia rumieniowatego
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko: niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyst często: zaburzenia spermatogenezy i owulacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: gorączka, opóźnione gojenie się ran, zmęczenie, złe samopoczucie, osłabienie

Opis wybranych działań niepożądanych

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.

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: Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania są jakościowo podobne do działań niepożądanych, jednak zwykle są bardziej nasilone. Mogą wystąpić następujące działania niepożądane: nudności, wymioty, biegunka, wrzody układu pokarmowego z krwawieniem, zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym trombocytopenia, leukopenia i agranulocytoza).

Leczenie

Postępowanie obejmuje przerwanie podawania leku i zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4). 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 przeciwmetabolicznie. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. 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.

5-fluorouracyl jest katabolizowany przez enzym dehydrogenazę dihydropyrimidyny (DPD) do znacznie mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH2). Dihydropyrimidynaza rozszczepia pierścień pirymidynowy z wytworzeniem kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β -ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α -fluoro- β -alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy dihydropyrimidyny (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększonej toksyczności 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Po podaniu dożylnym okres połowicznej eliminacji z osocza wynosi około 16 minut i zależy od wielkości dawki. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki ok. 15% fluorouracylu wydalane jest z moczem 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.

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 substancja ta 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 może wpływać niekorzystnie na płodność i zdolność do rozrodu.

Właściwości rakotwórcze

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, cisplatiną, cytarabiną, diazepamem, doksorubicyną, innymi antracyklinami i z metotreksatem.

Przygotowane roztwory mają odczyn zasadowy i nie należy ich mieszać z produktami o odczynie 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, produkt należy zużyć natychmiast, w przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik, a produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2 – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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 należy schłodzić do temperatury ciała.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fluorouracil medac 500 mg:

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 13,5 ml z gumowym korkiem powlekanym polimerem fluorowym (z gumy chlorobutyłowej) i aluminiowym kapslem. Wielkość opakowania: 1 fiolka, 10 fiolek.

Fluorouracil medac 1 000 mg:

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 25 ml z gumowym korkiem powlekanym polimerem fluorowym (z gumy chlorobutyłowej) i aluminiowym kapslem. Wielkość opakowania: 1 fiolka, 10 fiolek.

Fluorouracil medac 5 000 mg:

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 119 ml z gumowym korkiem powlekanym polimerem fluorowym (z gumy chlorobutyłowej) i aluminiowym kapslem. Wielkość opakowania: 1 fiolka, 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Fluorouracil medac powinien być przygotowywany, w tym rozcieńczany i podawany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów chemioterapeutycznych. Ostrożność powinna być zachowana szczególnie przez personel w ciąży.

Roztwór do podania powinien być przygotowywany w aseptycznym, przeznaczonym do tego celu miejscu, przy użyciu narzędzi nadających się do mycia lub jednorazowych, plastikowych z papierem chłonnym (bibułą). Strzykawki i zestawy do infuzji powinny być składane ostrożnie, aby uniknąć jakichkolwiek wycieków. Należy używać okularów ochronnych, rękawiczek, maski oraz fartucha.

Fluorouracyl jest środkiem drażniącym. Należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Po sporządzeniu roztworu jakakolwiek odkryta powierzchnia ciała powinna zostać dokładnie umyta, tak jak ręce i twarz.

W przypadku rozlania, osoby przygotowujące produkt powinny nałożyć rękawiczki i maskę na twarz, zabezpieczyć oczy, założyć fartuch jednorazowego użytku oraz zetrzeć rozlany płyn za pomocą dobrze absorbującego materiału, który powinien znajdować się w miejscu do tego przeznaczonym.

Powierzchnie należy oczyścić, a wszelkie skażone materiały umieścić w worku lub pojemniku przeznaczonym na rozlane środki cytotoksyczne, szczelnie zamknąć i przekazać do spalenia.

Usuwanie

Wszystkie materiały użyte do rozpuszczania i podawania produktu należy zniszczyć 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

Fluorouracyl jest środkiem drażniącym. Należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami:

Kontakt z oczami: skażone miejsce należy przemyć obficie wodą lub roztworem soli fizjologicznej i zwrócić się o poradę medyczną.

Kontakt ze skórą: skażone miejsce należy dokładnie przemyć wodą z mydłem i usunąć zanieczyszczoną odzież. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować łagodny krem.

Inhalacja lub spożycie: zwrócić się o poradę medyczną.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4778

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.02.2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.05.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2022