

## 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 1000 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 5000 mg fluorouracylu.

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 rozpocząć 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 dożylne:***

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 dożylne 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 dożylne 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**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkie osłabienie, zahamowanie czynności szpiku po radioterapii lub stosowanie innych leków przeciwnowotworowych;
- ciąża i okres karmienia piersią;
- niezłśliwe zmiany nowotworowe;
- przyjmowanie brywudyny, sorywudyny i pochodnych. Brywudyna, sorywudyna i pochodne są potencjalnymi inhibitorami enzymów dehydrogenazy dihydropyrimidyny DPD, które degradują fluorouracyl (patrz punkt 4.4 i 4.5);
- u pacjentów z całkowitym brakiem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidyny (DPD) (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Fluorouracyl należy 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<sup>3</sup> lub gdy WBC ulegnie obniżeniu poniżej 3 500/mm<sup>3</sup>. Jeśli liczba komórek krwi jest mniejsza niż 2 000 na mm<sup>3</sup>, 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.

#### Kardiotoksyczność

Przypadki działania kardiotoksycznego miały związek z leczeniem fluoropirymidynami i obejmowały: zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, nagłą śmierć i zmiany w elektrokardiogramie (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Te działania niepożądane występują częściej u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracylu w ciągłej infuzji zamiast w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*). Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie może być czynnikiem ryzyka działań niepożądanych dotyczących serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił ból w klatce piersiowej oraz u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Podczas leczenia fluorouracylem należy regularnie kontrolować czynność serca. Jeśli wystąpią objawy ciężkiej kardiotoksyczności, leczenie należy przerwać.

#### Encefalopatia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki encefalopatii (w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii) związanej z leczeniem 5-fluorouracylem. Do objawów encefalopatii należą: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka i ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy przerwać leczenie i natychmiast oznaczyć stężenie amoniaku w surowicy. Jeśli stwierdzi się jego podwyższoną wartość, należy rozpocząć leczenie zmniejszające stężenie amoniaku w surowicy.

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.

#### Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD)

Nieoczekiwane, ciężkie objawy toksyczności (np. zapalenie jamy ustnej, biegunka, zapalenie błony śluzowej, neutropenia i neurotoksyczność) związane z 5-fluorouracylem rzadko przypisywano niedoborowi aktywności DPD.

U pacjentów z małą lub zerową aktywnością DPD, enzymu biorącego udział w rozpadzie fluorouracylu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych działań niepożądanych wywołanych przez fluorouracyl. Chociaż niedoboru DPD nie można dokładnie zdefiniować, wiadomo, że u pacjentów ze szczególnymi homozygotycznymi lub szczególnymi złożonymi heterozygotycznymi mutacjami w locus genu DPYD (np. DPYD\*2A, c.1679T> G, c.2846A> T i c.1236G> A/warianty HapB3), mogącymi powodować całkowity lub prawie całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD (jak ustalono na podstawie testów laboratoryjnych), występuje największe ryzyko zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie należy ich leczyć 5-fluorouracylem (patrz punkt 4.3). Nie wykazano bezpieczeństwa żadnej wielkości dawki u pacjentów z całkowitym brakiem aktywności DPD.

Wykazano, że u pacjentów z niektórymi heterozygotycznymi wariantami DPYD (w tym warianty DPYD\*2A, c.1679T> G, c.2846A> T i c.1236G> A/HapB3) ryzyko ciężkiej toksyczności po leczeniu fluoropirymidynami jest zwiększone.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu DPYD\*2A w genie DPYD u pacjentów rasy białej wynosi około 1%; 1,1% dla c2846A> T; 2,6-6,3% dla wariantów c.1236G> A/HapB3 i 0,07 do 0,1% dla c.1679T> G. Genotypowanie tych alleli jest zalecane w celu identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku ciężkiej toksyczności. Dane dotyczące częstości tych

wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Nie można wykluczyć, że inne rzadkie warianty mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej toksyczności. Pacjentów z częściowym niedoborem DPD (np. z mutacjami heterozygotycznymi w genie DPYD), gdy korzyści wynikające z zastosowania 5-fluorouracylu przewyższają ryzyko (biorąc pod uwagę przydatność alternatywnego schematu chemioterapii bez fluoropirymidyn), należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności oraz często kontrolować i modyfikować dawkę w zależności od toksyczności. Aby uniknąć ciężkiej toksyczności można u tych pacjentów rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić określoną dawkę u pacjentów z częściową aktywnością DPD oznaczaną za pomocą swoistego testu. Zgłaszano, że warianty DPYD\*2A i c.1679T> G prowadzą do większego zmniejszenia aktywności enzymatycznej w porównaniu z innymi wariantami o większym ryzyku działań niepożądanych. Wpływ zmniejszonej dawki na skuteczność jest obecnie nieokreślony. Dlatego, jeśli u pacjenta nie występują objawy ciężkiej toksyczności, dawkę można zwiększyć, uważnie monitorując pacjenta.

Pacjenci, którzy uzyskali negatywny wynik testu dla wyżej wymienionych alleli, nadal mogą być narażeni na ciężkie działania niepożądane.

U pacjentów z nierozpoznanym niedoborem DPD leczonych 5-fluorouracylem, jak również u pacjentów, u których wynik testu jest ujemny w odniesieniu do swoistych zmian DPYD, mogą wystąpić zagrażające życiu objawy toksyczności, takie jak podczas ostrego przedawkowania (patrz punkt 4.9). Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności stopnia 2-4, należy natychmiast przerwać leczenie. Trwałe przerwanie leczenia należy rozważyć w oparciu o kliniczną ocenę czasu wystąpienia, czasu trwania i ciężkości zaobserwowanych objawów toksyczności.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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, allopurinol i cymetydyna.

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 fluorouracylem.

Enzymy dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) odgrywają ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Nukleozydy pochodne, takie jak brywudyna i sorywudyna, mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia fluorouracylu w osoczu, a w konsekwencji nasilać toksyczność. Z tego powodu należy zachować co najmniej 4-tygodniowy odstęp między podaniem fluorouracylu a brywudyny, sorywudyny i pochodnych. W niektórych przypadkach, wskazane jest kreślenie aktywności enzymów DPD przed rozpoczęciem leczenia fluorouracylem. W razie przypadkowego podania brywudyny, pacjentom będącym w trakcie leczenia fluorouracylem, należy natychmiast podjąć działania mające na celu zredukowanie toksyczności fluorouracylu. Wskazana jest natychmiastowa hospitalizacja pacjenta. Należy wdrożyć działania mające na celu przeciwdziałanie infekcjom układowym i odwodnieniu.

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

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Fluorouracyl jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęstszych objawów niepożądanych należą biegunka i nudności. 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 ( $\geq 1/1000$  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).

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 Często: gorączka neutropeniczna 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: zaburzenia motoryki pozapiramidowej, zaburzenia pracy mózdku, zaburzenia korowe, oczopląs, bóle głowy, zawroty głowy, objawy przypominające chorobę Parkinsona, euforia, zapalenie nerwów wzrokowych, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, w tym ataksja, ostry zespół mózdkowy, dyzartria, splątanie, dezorientacja, miastenia, afazja, drgawki lub śpiączka Nieznana: encefalopatia hiperamonemiczna
Zaburzenia oka	Często: zapalenie spojówek Niezbędnie 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 Bardzo rzadko: nagłe zatrzymanie krążenia, nagły zgon sercowy Nieznana: zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko: zapalenie naczyń, zespół Raynauda, niedokrwienie mózgowie, niedokrwienie jelit, niedokrwienie obwodowe, zakrzepy z zatorami
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbędnie często: krwawienie z nosa, duszności, skurcze oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej Niezbędnie często: owrzodzenie układu pokarmowego, krwawienia z układu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbędnie często: uszkodzenie komórek wątroby Rzadko: martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy Niezbędnie 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 produkt, odwodnienie

#### 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 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **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). 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 (FUH<sub>2</sub>). 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:*

LD<sub>50</sub> 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 i aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania: 1 fiolka, 10 fiolek.

Fluorouracil medac 1000 mg:

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 25 ml z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania: 1 fiolka, 10 fiolek.

Fluorouracil medac 5000 mg:

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 119 ml z gumowym korkiem 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 spalania.

#### **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**

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**

05/2019