

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

5-Fluorouracil-Ebewe, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg fluorouracylu (*Fluorouracilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

5-Fluorouracil-Ebewe może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i dotętniczego.

Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii.

Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g.

Zaleca się codzienne kontrolowanie liczby płytek krwi i białych krwinek, a leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej 100 000/mm³ lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/mm³.

Zazwyczaj dawkowanie ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta, jeśli nie jest on otyły, nie ma obrzęków lub innych postaci zatrzymania płynów, jak wodobrzusze. W tych przypadkach do obliczeń należy zastosować należną masę ciała.

5-Fluorouracil-Ebewe należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylny lub dotętniczej.

Niżej przedstawiono przykładowe dawkowanie.

Rak okrężnicy i odbytnicy

Dawkę początkową można podać w postaci infuzji lub wstrzyknięcia dożylnego, przy czym infuzja jest korzystniejsza ze względu na mniejszą toksyczność.

Infuzja dożylna

Dawkę dobową wynoszącą 15 mg/kg mc. (600 mg/m² pc.), lecz nie więcej niż 1 g na infuzję, należy rozcieńczyć w 300 do 500 ml 5% roztworu glukozy lub w 300 do 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać w infuzji trwającej 4 godziny.

Jeśli nie występują objawy niepożądane, infuzję należy podawać przez kolejne dni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 12 do 15 g. Niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę całkowitą do 30 g, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 1 g.

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i pokarmowego.

5-Fluorouracil-Ebewe można też podawać w ciągłej infuzji przez 24 godziny.

Wstrzyknięcie dożylnie

Dawkę 12 mg/kg mc. (480 mg/m² pc.) na dobę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym przez 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy niepożądane, w 5., 7. i 9. dniu należy podać produkt leczniczy w dawce 6 mg/kg mc. (240 mg/m² pc.).

W leczeniu podtrzymującym podaje się raz w tygodniu dawkę 5 do 10 mg/kg mc. (200 do 400 mg/m² pc.) we wstrzyknięciu dożylnym.

We wszystkich przypadkach leczenie podtrzymujące można podjąć dopiero po ustąpieniu objawów działań niepożądanych.

Rak piersi

W leczeniu raka piersi 5-fluorouracyl można stosować jednocześnie np. z metotreksatem i cyklofosfamidem lub z doksorubicyną i cyklofosfamidem.

W tym schemacie dawkę 10 do 15 mg/kg mc. (400 do 600 mg/m² pc.) podaje się dożylnie w 1. i 8. dniu 28-dniowego cyklu leczenia.

Produkt leczniczy można także podawać w postaci 24-godzinnej ciągłej infuzji dożylnej w dawce wynoszącej zwykle 8,25 mg/kg mc. (350 mg/m² pc.).

Inne metody podawania

Infuzja dotętnicza:

Dawkę dobową 5 do 7,5 mg/kg mc. (200 do 300 mg/m² pc.) można podawać w ciągłej 24-godzinnej infuzji dotętnicznej. Infuzję dotętniczną można też stosować miejscowo, zarówno w leczeniu nowotworów pierwotnych, jak i przerzutów.

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów:

- wyniszczonych;
- po ciężkim zabiegu chirurgicznym przebyłym w ciągu ostatnich 30 dni;
- z zahamowaniem czynności szpiku kostnego;
- z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Stosowanie u dzieci

Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania 5-fluorouracylu u dzieci.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku 5-fluorouracyl stosuje się w podobnych dawkach, jak u pacjentów dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na 5-fluorouracyl lub na substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1)
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi

- Znaczące zmiany w składzie krwi
- Krwotoki
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego
- Ciężka biegunka
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu
- Ciężkie wyniszczenie
- Stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$
- Cięża i karmienie piersią

Podczas leczenia 5-fluorouracyłem nie należy stosować szczepień żywymi szczepionkami. Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu ze szczepionkami przeciw wirusowi polio (w tym z osobami, którym ostatnio podano takie szczepionki).

Fluorouracylu (5-FU) nie wolno stosować jednocześnie z brywudyną, sorywudyną i jej analogami. Są to silne inhibitory dehydrogenazy dihydropyrimidyny (DPD), enzymu metabolizującego 5-FU (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

Uwaga

U pacjentów z niedoborem DPD zwykle stosowane dawki fluorouracylu powodują nasilenie działań niepożądanych. Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane, wskazane może być kontrolowanie aktywności DPD. Fluorouracylu nie należy stosować u pacjentów z niedoborem DPD.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na możliwość mutagennego i rakotwórczego działania fluorouracylu należy zachować szczególną ostrożność w odniesieniu do lekarzy i pielęgniarek.

Podczas przygotowania produktu leczniczego do stosowania należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Produkt leczniczy musi być przygotowywany w ściśle jałowych warunkach. Zaleca się pracę przy stanowisku z przepływem laminarnym. Obowiązuje stosowanie odzieży ochronnej.

Z przygotowania i podawania fluorouracylu należy wykluczyć kobiety w ciąży.

Dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa istotną rolę w metabolizmie 5-FU. Analogi nukleozydów, takie jak brywudyna i sorywudyna, mogą spowodować znaczące zwiększenie stężenia w osoczu 5-FU lub innych fluoropirymidyn, zwiększając ich toksyczność. Z tego względu należy zachować co najmniej 4-tygodniową przerwę między podaniem 5-FU i brywudyny, sorywudyny i ich pochodnych.

Jeśli to konieczne, wskazane jest oznaczenie aktywności DPD przed rozpoczęciem leczenia 5-FU. W razie omyłkowego podania brywudyny pacjentom leczonym 5-FU, należy wdrożyć skuteczne postępowanie w celu zmniejszenia toksyczności 5-FU. Zalecana jest natychmiastowa hospitalizacja. Należy zastosować wszystkie metody zapobiegające zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie fenytoinę i 5-FU należy regularnie kontrolować, czy nie zwiększa się stężenie fenytoiny w osoczu.

Uszkodzenie ściany jelita wymaga leczenia objawowego, w zależności od nasilenia, np. podania płynów. Lekką biegunkę można zahamować lekami przeciwbiegunkowymi, ale mogą być one nieskuteczne w przypadku biegunki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Przed rozpoczęciem leczenia 5-fluorouracyłem i w trakcie jego trwania zaleca się następujące badania:

- codzienna kontrola, czy nie wystąpiły zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej i gardła
- przed każdym podaniem 5-FU ocena morfologii krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi

- ocena wskaźników retencji
- wskaźniki czynności wątroby

Jeśli pacjent otrzymuje 5-fluorouracyl i doustne leki przeciwzakrzepowe, należy ściśle kontrolować wartości wskaźnika Quicka.

Pacjentów należy również poinformować o możliwości wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/zapaleniu błon śluzowych, biegunki i krwawienia (zwłaszcza z przewodu pokarmowego). Należy im zalecić skonsultowanie się z lekarzem prowadzącym w razie wystąpienia pierwszych objawów wymienionych zaburzeń.

5-Fluorouracyl należy podawać jedynie pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty z doświadczeniem w stosowaniu silnych antymetabolitów. Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Właściwe leczenie 5-fluorouracylem powoduje zwykle leukopenię, przy czym najmniejsze liczby leukocytów występują między 7. i 14. dniem pierwszego cyklu; niekiedy nawet do 20. dnia. Powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w ciągu 30 dni. Zaleca się codzienne oznaczanie liczby płytek i krwinek białych; leczenie należy przerwać, gdy liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $100\,000/\text{mm}^3$ lub liczba leukocytów zmniejszy się poniżej $3000/\text{mm}^3$.

Jeśli całkowita liczba leukocytów jest mniejsza niż $2000/\text{mm}^3$, a zwłaszcza gdy wystąpi granulocytopenia, zaleca się umieszczenie pacjenta w izolatce szpitalnej i zastosowanie odpowiednich środków zapobiegających zakażeniu ogólnoustrojowemu.

Należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania, gdyż margines bezpieczeństwa 5-fluorouracylu jest wąski (tzn. różnica między dawką skuteczną a toksyczną jest mała). Oznacza to, że reakcji terapeutycznej prawie zawsze towarzyszą objawy niepożądane.

5-Fluorouracyl należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub z żółtaczką. Dotyczy to również chorych, u których występują bóle w klatce piersiowej w czasie leczenia lub przed nim oraz choroba serca w wywiadzie. Leczenie należy przerwać w przypadku objawów niepożądanych ze strony serca.

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów po napromienianiu dużymi dawkami okolic miednicy i leczonych środkami alkilującymi oraz u pacjentów po usunięciu nadnerczy lub przysadki.

Dzieci

Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fluorouracylu u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wszystkie metody leczenia, które pogarszają status fizyczny pacjenta lub upośledzają czynność szpiku kostnego (np. inne cytostatyki) mogą zwiększać toksyczność fluorouracylu.

Fluorouracyl może nasilać toksyczne działanie radioterapii na skórę.

Folinian wapnia nasila działanie fluorouracylu. Skutkiem tej interakcji może być ciężka, również śmiertelna biegunka. Przypadki zgonów opisywano zwłaszcza w związku ze schematem leczenia obejmującym fluorouracyl podawany raz na tydzień dożylnie w bolusie, w dawce $600\text{ mg}/\text{m}^2$ pc. razem z folinianem wapnia.

Dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa istotną rolę w metabolizmie 5-fluorouracylu. Analogi nukleozydów, takie jak brywudyna i sorywudyna, mogą spowodować znaczące zwiększenie stężenia w osoczu 5-FU lub innych fluoropirymidyn, zwiększając w ten sposób ich toksyczność. Z tego względu należy zachować co najmniej 4-tygodniową przerwę między podaniem 5-FU i brywudyny, sorywudyny oraz ich pochodnych.

W razie konieczności, przed rozpoczęciem leczenia 5-FU wskazane jest oznaczenie aktywności DPD.

Podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny i 5-fluorouracylu notowano zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, co prowadziło do objawów zatrucia fenytoiną.

Cymetydyna, metronidazol i interferony mogą zwiększać stężenie 5-fluorouracylu w osoczu i jego toksyczność.

Tiazydy mogą zwiększać toksyczne działanie leków przeciwnowotworowych na szpik kostny. U kobiet otrzymujących oprócz cyklofosfamidu, metotreksatu i fluorouracylu dodatkowo tiazydowy lek moczopędny, liczba granulocytów była mniejsza niż u kobiet, które otrzymywały leki cytostatyczne bez diuretyku.

U pacjentów leczonych warfaryną sporadycznie obserwowano zmniejszenie wartości wskaźnika Quicka po podaniu fluorouracylu lub fluorouracylu z lewamizolem.

Lewamizol może zwiększać toksyczne działanie 5-fluorouracylu na wątrobę. Podczas skojarzonego stosowania często obserwowano działania hepatotoksyczne (zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferaz lub stężenia bilirubiny).

U pacjentów z rakiem sutka otrzymującym leczenie skojarzone cyklofosfamidem, metotreksatem, fluorouracylem i tamoksyfenem zwiększone jest ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Winorelbina stosowana jednocześnie z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym może spowodować ciężkie zapalenie błon śluzowych prowadzące do zgonu.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami cytotoksycznymi (cyklofosfamidem, winkrystyną, metotreksatem, cisplatyną, doksorubicyną), interferonem- α lub kwasem folinowym może nasilić skuteczność jak i toksyczność 5-fluorouracylu.

Podczas jednoczesnego stosowania innych leków hamujących czynność szpiku kostnego konieczne jest dostosowanie dawkowania; jednoczesne lub uprzednie napromienianie może wymagać zmniejszenia dawek.

5-Fluorouracyl może nasilić toksyczne działanie antracyklin na serce.

Jednoczesne stosowanie allopurynolu może zmniejszać toksyczność i skuteczność 5-fluorouracylu.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia nie należy stosować aminofenazonu, fenylobutazonu i sulfonamidów.

Chlorodiazepoksyd, disulfiram, gryzeofulwina i izoniazyd mogą zwiększać skuteczność 5-fluorouracylu.

Szczepionki: 5-fluorouracyl osłabia naturalny mechanizm odporności i odpowiedź immunologiczną organizmu. Stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może prowadzić do nasilonego namnażania wirusa.

Po długotrwałym stosowaniu 5-fluorouracylu jednocześnie z mitomycyną odnotowano wystąpienie zespołu hemolityczno-mocznicowego.

Gemcytabina może nasilać układowe działanie 5-fluorouracylu.

Fluorouracyl może powodować zwiększone lub fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń bilirubiny i kwasu 5-hydroksyindolowego w moczu.

Uwagi ogólne

Leki cytostatyczne mogą osłabiać wytwarzanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie. Mogą

też zwiększać ryzyko zakażenia po zastosowaniu żywych szczepionek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ze względu na możliwość mutagennego działania fluorouracylu nie wolno go stosować w czasie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia fluorouracylem i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, powinna zostać skierowana do poradni genetycznej.

Karmienie piersią

Nie wolno stosować 5-fluorouracylu w okresie karmienia piersią.

Płodność

5-fluorouracyl może działać genotoksycznie. W badaniach na różnych gatunkach zwierząt (patrz punkt 5.3) wykazano teratogenne i toksyczne dla płodu działanie 5-fluorouracylu. Ponadto stwierdzono szkodliwy wpływ na płodność.

Mężczyźni otrzymujący 5-FU powinni unikać spółnienia dziecka w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą przechowywania nasienia ze względu na możliwość zaburzeń spermatogenezy na skutek stosowania 5-FU.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

5-fluorouracyl może wywoływać nudności i wymioty, zaburzając w ten sposób zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego w czasie leczenia nie należy podejmować tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi i ciężkimi działaniami niepożądanymi fluorouracylu są objawy toksycznego działania na szpik kostny i przewód pokarmowy.

Ocena działań niepożądanych opiera się na następująco określonych częstościach:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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 (leukopenia, neutropenia i małopłytkowość), niedokrwistość, krwawienie z nosa.

Często: gorączka neutropeniczna

Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo często: zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Rzadko: uogólnione reakcje nadwrażliwości włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia całkowitej tyroksyny (T4) i całkowitej trijodotyroniny (T3) bez zwiększenia wolnej T4 i TSH i bez objawów klinicznych nadczynności tarczycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperurykemia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący bezład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu.

Niezbyt często: oczopląs, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, objawy parkinsonizmu, objawy piramidowe i euforia, senność

Rzadko: neuropatia obwodowa (u pacjentów poddawanych radioterapii)

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, (leuko-)encefalopatia z takimi objawami, jak ataksja, utrudnienie mowy, splątanie, zaburzenia orientacji, miastenia, afazja, napady drgawek lub śpiączka po podaniu dużych dawek fluorouracylu w infuzji lub u pacjentów z niedoborem DPD

Zaburzenia oka

Niezbyt często: nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia ruchu gałek ocznych, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku, światłowstręt, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, odwinięcie powieki na skutek zbliżowacenia, niedrożność kanalików łzowych

Zaburzenia serca

Bardzo często: zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia

Często: dławicowy ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: zaburzenia rytmu, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa i wstrząs kardiogeny, zaburzenia czynności lewej komory serca

Bardzo rzadko: zatrzymanie akcji serca i nagły zgon sercowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Rzadko: zakrzepowe zapalenie żył

Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu, jelit i niedokrwienie obwodowe, objaw Raynauda, zakrzep z zatorami

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: działa niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (mogące zagrażać życiu), takie jak zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), jadłowstręt, (wodnista) biegunka, nudności i wymioty (patrz także punkt 4.4)

Niezbyt często: odwodnienie, posocznica, owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, złuszczenie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego bez kamicy

Bardzo rzadko: martwica wątroby (czasami prowadząca do zgonu)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie, opóźnione gojenie się ran, zespół dłoniowo-podeszwy z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podszewkach stóp

Niezbyt często: wykwity, zmiany skórne (suchość skóry, pęknięcia, nadżerki, rumień, swędząca wysypka plamisto-grudkowa), zapalenie skóry, pokrzywka i nadwrażliwość na światło, skórne odczyny uczuleniowe, przebarwienia skóry, pasmowe przebarwienia lub odbarwienia w okolicach żył, zmiany w obrębie paznokci (np. rozsiana powierzchowna niebieska pigmentacja, nadmierna pigmentacja, uszkodzenie płytek paznokciowych, ból i pogrubienie łożyska paznokci) i oddzielanie się płytki paznokciowej, z utratą paznokci włącznie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: martwica kości nosa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia spermatogenezy i owulacji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: wydłużenie czasu protrombinowego po podaniu 5-fluorouracylu i warfaryny

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest jednym z działań ograniczających dawkę (patrz także punkty 4.2 i 4.4).

Stopień mielosupresji (od I do IV wg NCI) zależy od sposobu podawania (wstrzyknięcie dożylnie (*bolus*) lub ciągła infuzja dożylna) i dawki.

Neutropenia występuje po każdym cyklu leczenia po podaniu 5-FU w bolusie w odpowiedniej dawce (nadir: w dniach 9.- 14. (- 20.); powrót do wartości prawidłowych zwykle po dniu 30.)

Zaburzenia układu nerwowego

Zgłoszono przypadek leukodystrofii, która ustąpiła po natychmiastowym odstawieniu produktu.

W grupie zwiększonego ryzyka mogą być pacjenci z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej. W rozpoznawaniu leukodystrofii pomocne bywa obrazowanie dyfuzyjne (DWI – Diffusion-Weighted Imaging). Zgłaszano też niedokrwienny udar mózgu związany ze stosowaniem terapii skojarzonej (na przykład: 5-fluorouracyl + mitomycyna C lub cisplatylna).

Zaburzenia serca

Kardiotoksyczne działania niepożądane występują najczęściej w trakcie lub w kilka godzin po pierwszym cyklu leczenia. Ryzyko takich działań jest większe u pacjentów z istniejącą chorobą niedokrwienną serca lub kardiomiopatią.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nasilenie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (stopnia od I do IV wg NCI) zależy od dawki i sposobu podawania. Po podaniu w ciągłej infuzji dożylny bardziej prawdopodobnym działaniem ograniczającym dawkę jest zapalenie błony śluzowej jamy ustnej niż zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej (z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry dłoni i podeszew stóp) występuje **bardzo często** po podaniu fluorouracylu w ciągłej infuzji i **często** po podaniu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

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, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Następujące działania niepożądane nasilają się najczęściej na skutek przedawkowania: nudności, wymioty, biegunka, ciężkie zapalenie błon śluzowych, owrzodzenie i krwawienia z przewodu pokarmowego, zahamowanie czynności szpiku kostnego (małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza).

Objawy ostre: reakcje psychotyczne, senność, nasilenie działania leków uspokajających, nasiloną toksyczność alkoholu.

Jeśli konieczne jest stosowanie leków uspokajających, można podać dożylnie diazepam w małych dawkach (np. rozpoczynając od dawki 5 mg), monitorując jednocześnie układ krążenia i oddechowy.

Leczenie zatrucia

W razie wystąpienia objawów zatrucia należy natychmiast przerwać podawanie 5-fluorouracylu i wdrożyć leczenie objawowe.

Profilaktycznie należy podać koncentrat granulocytów lub płytek krwi w infuzji. Należy zwrócić uwagę na odpowiednie nawodnienie i diurezę; konieczne jest przywrócenie równowagi elektrolitowej. Zwykle hemodializa nie jest konieczna. Pacjenta należy obserwować, aby jak najszybciej wykryć późne powikłania hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Znaczącą mielosupresję należy leczyć w warunkach szpitalnych, m.in. uzupełniając niedobór elementów morfotycznych krwi i stosując antybiotykoterapię. Może być konieczne umieszczenie pacjenta w sterylnym pomieszczeniu.

Nie ma swoistej odtrutki.

Kontrolowanie parametrów hematologicznych należy prowadzić do 4 tygodni od przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi puryn
Kod ATC: L01BC02

5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistą pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouracydyl i 5-fluorodezoksyuracydyl.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie 5-fluorouracylu z przewodu pokarmowego charakteryzuje duża zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza. 5-Fluorouracyl podlega także metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie.

Biodostępność wynosi między 0-80%.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym 5-fluorouracyl rozmieszczany jest w całym organizmie. Szczególnie

wychwytują go komórki szybko dzielące się, takie jak szpiku kostnego, błon śluzowych jelit i tkanek nowotworowych. 5-Fluorouracyl przenika przez barierę krew-mózg i łożysko. Objętość dystrybucji wynosi 0,12 l/kg mc., wiązanie z białkami osocza około 10%.

Metabolizm

5-Fluorouracyl jest metabolizowany w wątrobie, podobnie jak uracyl. 5-Fluorouracyl jest szybko przekształcany do czynnego metabolitu, dihydro-5-fluorouracylu, którego okres półtrwania jest znacznie dłuższy niż 5-fluorouracylu. Ponadto nietoksycznymi produktami degradacji są dwutlenek węgla i mocznik.

Wydalenie

Średni okres półtrwania wynosi 10-20 minut i zależy od dawki. Po trzech godzinach od podania dożylnego nie wykrywa się w osoczu leku macierzystego. 5-Fluorouracyl jest przede wszystkim (60-80%) wydychany przez płuca w postaci dwutlenku węgla. Poza tym jest również wydalany przez nerki w postaci niezmienionej (7-20%), z czego w około 90% w ciągu pierwszej godziny. Klirens nerkowy wynosi 170-180 ml/min. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wydalanie leku zachodzi wolniej.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Dane z badań na zwierzętach należy rozpatrywać z uwzględnieniem działania farmakologicznego 5-fluorouracylu.

U szczurów 5-fluorouracyl powodował aberracje chromosomowe w spermatogoniach i przemijającą niepłodność. U niektórych gatunków (tj. szczury, myszy, króliki i małpy) po podaniu dawek porównywalnych (mg/kg mc.) do stosowanych u człowieka (bez poprawki na prawdopodobnie mniejsze narażenie układowe u zwierząt laboratoryjnych niż u ludzi), stwierdzono działanie teratogenne i toksyczne dla płodu.

5-Fluorouracyl wykazał działanie mutagenne w niektórych testach. Choć brak odpowiednich danych na temat działania rakotwórczego 5-fluorouracylu, można się go spodziewać biorąc pod uwagę mechanizm działania, a także aktywność mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

5-Fluorouracyl-Ebewe należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Nie stwierdzono niezgodności z badanymi środkami rozcieńczającymi.

Folinian wapnia

Produktu 5-Fluorouracyl-Ebewe nie wolno mieszać w tym samym roztworze do infuzji z folinianem wapnia ze względu na możliwość wytrącania się osadu. Wykazano niezgodność roztworu fluorouracylu o stężeniu 50 mg/ml z roztworem folinianu wapnia o stężeniu 20 mg/ml, z dodatkiem 5% dekstrozy (lub bez niej), po zmieszaniu w różnych ilościach i przechowywaniu w pojemnikach z polichlorku winylu w temperaturze 4°C, 23°C lub 32°C.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

2 lata

Po otwarciu

Roztwór pobrać z ampułki/fiolki bezpośrednio przed użyciem. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu ponosi użytkownik. Roztworu pozostałego w ampułce/fiolce po pierwszym podaniu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wówczas roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej z dostępem i bez dostępu światła zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu ponosi użytkownik. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu w stężeniu 0,35 mg/ml i 15 mg/ml rozcieńczonego w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze glukozy, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej z dostępem i bez dostępu światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 15°C - 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Roztwór pobierać z ampułki/fiolki bezpośrednio przed zastosowaniem.

Jeśli w wyniku działania zbyt niskich temperatur pojawi się osad, należy go rozpuścić przez podgrzanie do temperatury 60°C, z jednoczesnym energicznym mieszaniem. Przed zastosowaniem ochłodzić do temperatury ciała.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki lub ampułki z bezbarwnego szkła (typu I) w pudełkach tekturowych.

5 ampulek po 5 ml zawierających po 250 mg fluorouracylu.

5 ampulek po 10 ml zawierających po 500 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 5 ml zawierająca 250 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 10 ml zawierająca 500 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 20 ml zawierająca 1000 mg fluorouracylu.

1 fiolka po 100 ml zawierająca 5000 mg fluorouracylu.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, podczas przygotowania produktu 5-Fluorouracil-Ebewe do stosowania konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy używać rękawic i okularów ochronnych oraz ochronnego ubrania, a lek przygotowywać w pomieszczeniu do tego przeznaczonym.

Konieczne jest unikanie kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Jeśli do niego dojdzie, miejsce należy dokładnie zmyć wodą z mydłem. Jeśli lek dostanie się do oka, należy wypłukać je dużą ilością wody i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Kobiety w ciąży nie mogą pracować z 5-fluorouracylem.

Roztwór należy stosować bezpośrednio po rozcieńczeniu.

Postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi cytostatyków.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4506

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9.01.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO