

5-Fluorouracil "Ebewe" 50 mg/ml

## Кратка характеристика на продукта

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

5-Fluorouracil "EBEWE" – 50 mg/ml - 5 ml, 10 ml, 20 ml.

5-Флуороурацил "Ебеве" - 50 mg/ml - 5 ml, 10 ml, 20 ml.

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 5-Fluorouracil 50 mg.

За помощни вещества: виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтични показания

5-Fluorouracil се използва самостоятелно или в комбинирана терапия при лечение на рак на гърдата и колоректални карциноми.

5-Fluorouracil е ефективен при рак на стомаха, главата и шията, карцином на панкреаса.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Изборът на подходящо дозиране и лечебен режим зависи от състоянието на пациента, тип карцином и от прилагане на 5-Fluorouracil самостоятелно или в комбинирана терапия.

Първоначалното лечение трябва да бъде проведено в болница и максималната дневна доза не трябва да надвишава 1 gram.

По време на лечение трябва да се извършва всекидневен контрол на броя на тромбоцитите и белите кръвни клетки. Лечението трябва да се преустанови при стойности за левкоцити  $< 3\ 000/\text{mm}^3$  и стойности за тромбоцити  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ .

Прието е, дозата 5-Fluorouracil да се изчисляване на база действително телесно тегло на пациента, освен в случаи на затлъстяване, едем или някаква друга форма на абнормално задържане на течности, като например асцит. В този случай, идеалното телесно тегло трябва да се използва като основа за изчисляване на дозата.

5-Fluorouracil може да се прилага интравенозно или чрез интравенозна или интраартериална инфузия.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13712/26.10.05	
683/11.10.05	<i>[Signature]</i>



5-Fluorouracil "Ebewe" 50 mg/ml

Дозите, посочен по-долу, са препоръчителни:

### Колоректален карцином

Първоначалното лечение може да бъде под формата на инфузия или инжекция, като се предпочита инфузия поради по-ниската токсичност.

Интравенозна инфузия:

Дневната доза от 15 mg/kg телесно тегло или (600 mg/m<sup>2</sup>), но не повече от 1 грам, се разрежда с 300 - 500 ml 5% глюкоза или 300 - 500 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид и се прилага в продължение на 4 часа. Посочената доза се прилага в последователни дни до появата на токсичност или до достигане на доза от 12-15 g. При някои пациенти е прилагано до 30 g при максимална дневна доза от 1 g.

Лечението с 5-Fluorouracil трябва да се преустанови до пълно отзвучаване на хематологичната и гастроинтестиналната токсичност.

5-Fluorouracil може да се прилага и като 24-часова инфузия.

Интравенозна инжекция:

12 mg/kg телесно тегло (480 mg/m<sup>2</sup>) дневно в продължение на 3 дни. При липса на токсични признаци, пациентът може да бъде третиран с 6 mg/kg телесно тегло (240 mg/m<sup>2</sup>) на 5-ти, 7-ми и 9-ти ден.

Поддържащо лечение:

с доза 5-10 mg/kg (200 - 400 mg/m<sup>2</sup>) чрез интравенозна инжекция веднъж седмично.

Поддържащо лечение трябва да започне само при пълно отзвучаване на токсичните симптоми!

### Рак на гърдата

При лечение на рак на гърдата, 5-Fluorouracil може да се използва в комбинация, например с Methotrexate и Cyclophosphamide или с Doxorubicin и Cyclophosphamide. По тази схема, 5-Fluorouracil се прилага в доза 10 - 15 mg/kg (400 - 600 mg/m<sup>2</sup>) интравенозно на ден 1-и и 8-и ден от 28-дневния терапевтичен курс.

5-Fluorouracil може да се прилага и като 24-часова инфузия, като обичайната доза е 8,25 mg/kg (350 mg/m<sup>2</sup>).

### Други начини на приложение

Интраартериална инфузия



#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с 5-Fluorouracil трябва да се извършва само от квалифициран лекар, с опит в областта на химиотерапията и само в болнична обстановка. Адаптирането към това лечение трябва да се извършва в болница.

Лечението с 5-Fluorouracil обикновено е последвано от левкопения, с най-нисък брой на бели кръвни клетки между 7 и 14 ден от първия курс на терапията. В редки случаи е наблюдавано забавяне до 20 ден.

Броят на левкоцитите обикновено възвръща нормалните си стойности до 30-я ден. Препоръчва се ежедневно проследяване на стойностите на тромбоцитите и левкоцитите. Лечението с 5-Fluorouracil трябва да се преустанови при стойности за левкоцити  $< 3\ 000/\text{mm}^3$  и стойности за тромбоцити  $< 100\,000/\text{mm}^3$ .

При общи стойности на белите кръвни клетки  $< 2\ 000/\text{mm}^3$  и особено при наличие на гранулоцитопения, се препоръчва изолиране на пациента и предприемане на съответни мерки, с цел предотвратяване на системни инфекции.

Лечението трябва да се преустанови при първи признаци на стоматит, язви в устната кухина и стомашно-чревния тракт, тежка диария, гастроинтестинално кървене и хеморагия.

Терапевтичната ширина на 5-Fluorouracil е тясна и терапевтичен отговор е малко вероятен без наличие на известна токсичност. Особено внимание трябва да се обърне върху избора на пациенти и приспособяване на съответната доза.

5-Fluorouracil трябва да се използва с особено внимание при пациенти с намалена бъбречна или чернодробна функция, или при пациенти със жълтеница.

5-Fluorouracil трябва да се прилага с внимание при пациенти, които съобщават за болка в сърдечната област преди или по време на терапията с лекарствения продукт, или при пациенти, с предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Лечението трябва да се преустанови в случай на тежка сърдечна токсичност.

Специално внимание трябва да се обърне на силно рискови пациенти след провеждане на високо дозово лъчелечение в тазовата област, след проведена терапия с алкилиращи лекарствени продукти, при пациенти с адреналектомия или хипофизектомия.

Необходимо е да се предприемат контрацептивни мерки поне 3 месеца след приключване на лечението с 5-Fluorouracil както при мъже, така и при жени.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

В литературата е описано комбинирано лечение с Calcium folinate (фолинова киселина). При тези случаи нежеланите реакции при употребата на Fluorouracil могат да се усилят и да се прояви тежка диария.



5-Fluorouracil "Ebewe" 50 mg/ml

Дневна доза от 5 – 7,5 mg/kg (200 - 300 mg/m<sup>2</sup>) може да се приложи като 24-часова интраартериална инфузия. В определени случаи, местна инфузия може да се приложи за лечение на първоначален тумор или метастази.

Препоръчително е намаляване на дозата при пациенти с:

- статус с недोхранване (кахексия);
- 30 дни след голяма оперативна интервенция;
- намалена костно-мозъчна функция;
- нарушена чернодробна или бъбречна функция.

Не е определена схема за дозиране при деца.

При пациенти в напреднала възраст, дозата 5-Fluorouracil е подобна на тази при възрастни.

#### 4.3. Противопоказания

5-Fluorouracil е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към 5-Fluorouracil;
- подтисната функцията на костния мозък, особено след лъчелечение или лечение с други антинеопластични лекарствени продукти;
- значителни промени в броя на кръвните клетки;
- хеморагии;
- стоматит, язви в устната кухина и стомашно-чревния тракт;
- тежка диария;
- тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност;
- тежки инфекции;
- тежко общо състояние;
- плазмен билирубин по-висок от 85 µmol/l;
- трябва да се избягва активна ваксинация, особено с живи ваксини, по време на терапията с 5-Fluorouracil.



При комбиниране с други цитотоксични лекарствени продукти (Cyclophosphamide, Vincristine, Methotrexate, Cisplatin, Doxorubicin), Interferon- $\alpha$  или Folinic acid може да се повишат както ефективността, така и токсичността на 5-Fluorouracil.

При комбинирано лечение с други лекарствени продукти, потискащи костния мозък, дозата трябва да се коригира, а при едновременна или преходеща лъчетерапия, може да се наложи понижаване на дозата. Кардиотоксичността на антрациклините може да се повиши.

Aminophenazone, Phenylbutazone и Sulfonamides не трябва да се прилагат преди и по време на лечението с 5-Fluorouracil.

Употребата на Chlordiazepoxide, Disulfiram, Griseofulvin и Isoniazid може да доведе до увеличаване ефективността на 5-Fluorouracil.

Ваксини: 5-Fluorouracil предизвиква отслабване на защитните сили на организма и в резултат на това до понижен имунен отговор. Прилагане на живи ваксини може да доведе до повишена репликация на вируса.

След проведено на продължително лечение с 5-Fluorouracil в комбинация с Mitomycin се съобщава за поява на хемолитично-уремичен синдром.

Cimetidin може да повиши плазмените нива на 5-Fluorouracil.

Metronidazol може да повиши плазмените нива и токсичността на 5-Fluorouracil.

Levamisol може да повиши хепатотоксичността 5-Fluorouracil.

Thiazides може да повиши костно-мозъчната токсичност на противоракови лекарствени продукти.

Vinorelbin в комбинация с 5-Fluorouracil/Folinic acid може да индуцира сериозен мукозит.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Няма достатъчно данни за ефектите на 5-Fluorouracil върху бремеността при липса на съпътстващо лечение (с цитотоксични лекарствени продукти, лъчелечение). Докладвано е за малоформации при раждане, след прилагане по време на бременност на 5-Fluorouracil в комбинация с други потенциално увреждащи форми на лечение, но също така е докладвано за раждане на здрави деца, дори при прилагане на 5-Fluorouracil в първия триместър от бременността.

При опити с животни (виж раздел 5.3.), са отчетени данни за наличие на тератогенни и фетотоксични ефекти при различни животински видове, както и увреждащи ефекти върху фертилността.



Не се препоръчва използване на 5-Fluorouracil по време на бременност, особено през първият триместър. Употребата на 5-Fluorouracil по време на бременност трябва да се осъществява само в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск от лечението.

Не е известно дали 5-Fluorouracil преминава в кърмата. Не се препоръчва кърменето при лечение с 5-Fluorouracil.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Възможно е влошаване на способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

По време на лечението с 5-Fluorouracil са наблюдавани следните нежелани реакции:

##### **Инфекциозни и заразни**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):  
треска.

##### **Кръв и лимфна система**

*Много често* (> 10%):  
левкопения и тромбоцитопения.

*Често* (> 1% - < 10%):  
агранулоцитоза, анемия и потискане на костния мозък.

##### **Имунна система**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):  
алергични реакции.

##### **Смущения в метаболизма**

*Много рядко* (< 0.01%).

Пациенти с ниски нива на DPD-активност (включ. DPD-инхибитори като *Eniluracil* или противовирусния препарат *Sorivudine*), са подложени на висок риск от развитие на тежка и продължителна нежелана лекарствена реакция, непосредствено след започване на лечение с 5-Fluorouracil. Препоръчва се предварителен скрининг на DPD-активността.

##### **Смущения от страна на нервната система**

*Често* (> 1% - < 10%)

се наблюдава обратим церебеларен синдром, включващ атаксия, объркване и екстрапирамидни и кортикални нарушения, които са обратими и обикновено отшумяват след преустановяване на лечението с 5-Fluorouracil.



*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

сънливост

*Много рядко* (< 0.01%):

съобщено за левкоенцефалопатия, която е обратима при прекратяване на лечението. Пациенти с дихидропиримидин дехидрогеназна недостатъчност са подложени на по-голям риск. DWI (Diffusion-Weighted Imaging) може да бъде полезен при диагностицирането на левкоенцефалопатия. Съобщено е за мозъчен инфаркт по време на комбинирана терапия (напр.: 5-FU + Mitomycin C или Cisplatin).

### **Очни смущения**

*Рядко* (> 0.01% - < 0.1%):

Съобщено е за конюнктивит, прекомерно съзлене, дакриостеноза, зрителни промени, фотофобия и очен неврит.

### **Сърдечни смущения**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

случаи на болки в сърдечната област, исхемия, ЕКГ аномалии, ляво-вентрикуларна дисфункция.

*Рядко* (> 0.01% - < 0.1%):

миокарден инфаркт.

*Много рядко* (< 0.01%):

кардиогенен шок.

### **Съдови смущения**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

епистаксис, хипотензия, тромбофлебит.

### **Гастроинтестинални смущения**

*Много често* (> 10 %):

мукозит (напр. стоматит, езофагит, фарингит) или проктит.

*Често* (> 1% - < 10%):

диария, гадене и повръщане, които са често срещани нежелани лекарствени реакции и могат да бъдат лекувани симптоматично. Анорексия.

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

гастроинтестинални язви и кървене.

*Много рядко* (< 0.01%) уреждане на клетките на черния дроб. Лезална чернодробна некроза.



### **Увреждания на кожата и подкожната тъкан**

*Често* (> 1% - < 10%) може да се наблюдава обратима алопеция при голям брой от случаите.

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

дерматит, суха кожа, фисури, ерозия, еритема, обрив, пруритус - фоточувствителност, алергични кожни реакции, пигментация, хиперпигментация или депигментация близко до вените, промени в ноктите и загуба на нокти. Съобщено е за синдром на Palmar-Plantar Erythrodysesthesia като нетипично усложнение при болус във висока доза или при продължителна терапия с 5-Fluorouracil.

### **Смущения от страна на скелетно-мускулната система, съединителната тъкан и костите**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

назална костна некроза.

### **Бъбречни и пикочо-полови смущения**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

бъбречна недостатъчност.

### **Репродуктивна система и гърда**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

смущения в сперматогенезата и овулацията

### **Общи смущения и увреждания в мястото на приложение**

*Нечесто* (> 0.1% - < 1%):

уморяемост.

### **Изследвания**

*Много рядко* (< 0.01%):

отделни доклади свързват удълженото протромбиново време с едновременното приложение на 5-Fluorouracil и Warfarin. Gemcitabine може да повиши системното 5-Fluorouracil излагане.

## **4.9. Предозиране**

### **Симптоми**

*Остри:*

психотични реакции, сънливост, повишена ефективност на агента и/или лекарствени продукти, повишена алкохолна токсичност.





При необходимост от седирание може да се приложи венозно Diazepam в ниски дози (напр. като се започне от 5 mg), при непрекъснат контрол на сърдечно-съдовата и белодробна функция.

#### *Хронични:*

потискане на костния мозък до поява на агранулоцитоза и критични стойности на тромбоцитопения, склонност към кръвоизливи, язви в стомашно-чревния тракт, диария, алопеция.

#### **Лечение**

Не са известни специфични антидоти. Инфузия на левкоцитни или тромбоцитни концентрати може да се приложи профилактично. Форсираната диуреза е подходяща за постигане на водно-електролитен баланс. Обикновено не е необходимо извършване на хемодиализа. Необходимо е провеждане на контролни прегледи, с цел ранно откриване на късните хематологични и стомашно-чревни усложнения. По-нататъшното лечение трябва да е симптоматично.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**ATC-Code: L01B C02**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Антиметаболитът Fluorouracil е антагонист на пиримидина. Потиска клетъчното делене чрез интерфериране синтезата на ДНК. Активността в организма се проявява след ензимно превръщане на 5-Fluorouracil във фосфатни форми на 5-Fluorouridine и 5-Fluorodeoxyuridine.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

##### **Абсорбция:**

съществуват големи интер- и интраиндивидуални различия в абсорбцията на 5-Fluorouracil в гастроинтестиналния тракт при орално приложение. 5-Fluorouracil се метаболизира при първото му преминаване през черния дроб. Бионаличността е между 0% и 80%. 5-Fluorouracil "Ebewe" се прилага само интравенозно и интраартериално.

##### **Разпределение:**

след интравенозно приложение, 5-Fluorouracil се открива най-вече в бързо пролифериращи тъкани – костен мозък, чревна лигавица и в туморите; 5-Fluorouracil преминава кръвно-мозъчната бариера и плацентата. Обемът на разпределение е 0,12 L/kg; свързването с плазмените протеини е около 10%.

##### **Биотрансформация:**

5-Fluorouracil се метаболизира в черния дроб, подобно на урацил. Под действие на ензими се превръща бързо в активен метаболит dihydro-5-Fluorouracil, който



е с по-дълъг елиминационен полуживот от този на 5-Fluorouracil. Следващите нетоксични продукти са въглероден диоксид и урея.

**Елиминирание:**

средният плазмен елиминационен полуживот е между 10 и 20 минути и е дозозависим. Три часа след интравенозно приложение, в плазмата не се открива свободно лекарство.

5-Fluorouracil се отделя предимно в белите дробове чрез издишания въглероден диоксид (60-80%). Освен това се отделя чрез бъбреците, непроменен (7-20%), като 90% се отделят в първия час. Бъбречния клирънс е около 170-180 ml/min. При бъбречна недостатъчност елиминиранието е по-бавно.

**5.3. Предклинични данни за безопасност**

При плъхове, 5-Fluorouracil предизвиква хромозомни аберации в сперматогониите и временно безплодие. При някои видове (напр. плъхове, мишки, зайци и маймуни), се съобщава за тератогенни и фетотоксични ефекти при дози сравними с човешките дози на база mg/kg (без направени съответни корекции за възможно по-ниското системно разпределение при лабораторните животни). 5-Fluorouracil предизвикват мутагенни промени при някои тестови системи. Независимо от липса на данни за канцерогенния ефект на 5-Fluorouracil, би могло да се очаква канцерогенен потенциал на база механизъм на действие и известа мутагенност.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

**6.1. Списък на помощните вещества**

Вода за инжекции и натриев хидроксид.

**6.2. Несъвместимости**

5-Fluorouracil трябва да се разрежда само с физиологичен разтвор на натриев хлорид или в 5% разтвор на глюкоза.

Инфузионните разтвори на 5-Fluorouracil с 5% глюкоза и 0,9% разтвор на натриев хлорид с концентрация от 0,35 and 15,0 mg/ml са доказано стабилни в продължение на 28 дни в хладилник, при стайна температура защитени от светлина и при стайна температура под въздействие на светлина.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.

**Calciumfolinat "EBEWE"**



5-Fluorouracil "Ebewe" 50 mg/ml

Смес от 1000 mg Calciumfolinat "Ebewe" (100 ml Calciumfolinat "EBEWE" 10 mg/ml) с 5000 mg 5-Fluorouracil "Ebewe" (100 mg при 50 mg/ml) и 40 ml солеви разтвор в инфузионна помпа е стабилна за 48 часа при стайна температура.

Няма резултати по отношение на други микстури.

5-Fluorouracil не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

5-Fluorouracil не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти в една банка за инфузия (напр. Calciumfolinate на други производители), с изключение на горепосочените.

### 6.3. Срок на годност

24 месеца.

### 6.4. Специални условия за съхранение

5-Fluorouracil трябва да се съхранява под 25°C. Да не се замразява! Да не се съхранява в хладилник! Да се съхранява в плътно затворена опаковка. Да се пази от светлина. Разтворът се изтегля от флакона непосредствено преди употреба.

При съхранение при ниски температури могат да се получат преципитати, които могат да се разтворят чрез разклащане и загряване до 60°C, след което преди употреба да се охладят до стайна температура.

### 6.5. Данни за опаковката

Флакони и ампули от стъкло, хидролитичен клас I, поставени в картонени кутии.

5-Fluorouracil "Ebewe" 250 mg/ml флакони 5 ml/ ампули 5 ml  
5-Fluorouracil 500 mg/ml флакони 10 ml/ ампули 10 ml  
5-Fluorouracil 1000 mg/ml флакони 20 ml

### 6.6. Инструкции при употреба

Както при употреба на всички цитотоксични лекарствени продукти, така и при прилагане на 5-Fluorouracil трябва да се вземат специални мерки при работа с продукта – употреба на ръкавици, маска, защитно облекло, по възможност да се работи в камера. Контакт с кожата и лигавиците трябва да се избягва, а в случай на контакт е необходимо основно измиване с вода и сапун. При попадане на лекарствения продукт в очите, трябва веднага да се изплакнат обилно с вода и да се потърси лекарска помощ. Бременни жени трябва да избягват работа с 5-Fluorouracil.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични продукти!

Да се работи внимателно, да се избягва контакт с кожата.



5-Fluorouracil "Ebewe" 50 mg/ml

**7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20000369/12.06.2000г.

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли, 2005.

