

5-FU HEXAL®

Sol. inj.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт:

5-FU HEXAL®

/5-Флуороурацил ХЕКСАЛ®/

2. Количествен и качествен състав:

1 ml от инжекционния разтвор съдържа 50 mg 5-fluorouracil.

Всеки флакон от 5 ml инжекционен разтвор съдържа 250 mg 5-fluorouracil.

Всеки флакон от 10 ml инжекционен разтвор съдържа 500 mg 5-fluorouracil.

3. Лекарствена форма:

Разтвор инжекционен

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

- напреднал колоректален карцином
- напреднал карцином на стомаха
- напреднал карцином на панкреаса
- напреднал и/или метастазирал карцином на млечната жлеза

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Лечението с 5-fluorouracil трябва да се провежда само от лекари с опит при онкотерапия. В началото на лечението пациентът трябва да бъде хоспитализиран.

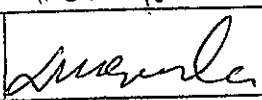
5-fluorouracil се прилага като монотерапия и като компонент от полихимиотерапия. Тъй като начинът на приложение и препоръките за дозиране са много различни, могат да бъдат предложени само общи насоки за дозиране. Точната дозировка трябва да се вземе от терапевтичните протоколи, които са с доказана ефективност за съответното заболяване.

Напреднал карцином на панкреаса

Като монотерапия при еднократна дневна доза от 400-500 mg/m² телесна повърхност (BSA) като i.v. болус или 1,000 mg/m² BSA като продължителна интравенозна инфузия.

Напреднал карцином на стомаха

Като монотерапия или като част от полихимиотерапия при еднократна дневна доза от 500-600 mg/m² BSA като i.v. болус

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9650/07.09.07	
660/13.07.07	



Напреднал колоректален карцином

Като монотерапия или като част от полихимиотерапия при еднократна дневна доза от 370-600 mg/m² BSA като i.v. болус или 200-750 mg/m² BSA като продължителна интравенозна инфузия.

Метастазирал карцином на млечната жлеза

Като част от полихимиотерапия при еднократна дневна доза от 500-600 mg/m² BSA, приложен интравенозно (напр. CMF, FAC).

Прекъсване на терапията

Ако възникнат следните токсични ефекти, лечението с 5-fluorouracil трябва незабавно да бъде прекъснато:

- левкоцитопения (< 2,000/μl)
- тромбоцитопения (< 50,000/μl)
- стоматит, езофагит
- повръщане, което не може да бъде контролирано чрез приложението на антиеметици
- диария
- язви и хеморагии в гастроинтестиналния тракт
- други хеморагии
- невротоксични нарушения
- кардиотоксични нарушения

В случай, че настъпи повишаване броя на левкоцитите ($\geq 3,000/\mu\text{l}$) или тромбоцитите ($\geq 70,000/\mu\text{l}$), лечението може да се възобнови с по-ниски дози (виж таблицата), ако появата на други нежелани лекарствени реакции не налага спиране на лечението (виж по-долу).

Левкоцити/ ml	Тромбоцити/ ml	Доза
> 4,000	> 100,000	100%
3,000 - 4,000	70,000 - 100,000	75%
2,000 - 3,000	50,000 - 70,000	50%
< 2,000	< 50,000	STOP!

Редуциране на дозата

При нарушена чернодробна или бъбречна функция не е необходимо редуциране на дозата. Само при едновременно нарушена чернодробна и бъбречна функция трябва да се



обмисли редуциране на дозата, при по-тежки случаи с 1/3 до 1/2.

Начин и продължителност на приложение:

5-FU HEXAL® разтвор се прилага интравенозно като болус или като продължителна инфузия. Препоръките за дозиране трябва да бъдат стриктно спазвани.

Лекуващият лекар преценява каква да бъде продължителността на лечението. Тя зависи от терапевтичния протокол. Терапията трябва да бъде прекъсната при липса на реакция от страна на тумора, прогресиране на заболяването, както и при поява на нежелани лекарствени реакции, налагащи прекъсване на терапията.

4.3. Противопоказания:

5-FU Hexal® не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към 5-fluorouracil
- миелосупресия
- тежки промени в броя на кръвните клетки
- тежка чернодробна дисфункция
- остри инфекции
- пациенти с влошено физическо състояние

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

По време на лечение с продукта не трябва да се прилагат живи ваксини. Трябва да се избягва всякакъв контакт с полиомиелитни ваксини.

При пациенти с дихидропиримидин дехидрогеназна недостатъчност (DPD), обичайните дози от 5-fluorouracil провокират засилване на нежеланите лекарствени реакции. Ако се появят тежки нежелани лекарствени реакции, може да се назначи мониториране на DPD – активността. Пациенти с DPD дефицит не трябва да бъдат третирани с 5-fluorouracil.

5-fluorouracil може да доведе до генотоксичност. Препоръчва се мъже, лекувани с продукта да не създават поколение по време на лечение и 6 месеца след това.

Няма достатъчно данни по отношение на ефикасността и безопасността на 5-fluorouracil при деца.

Увреждането на интестиналната стена изисква симптоматично лечение в зависимост от степента на тежест, напр. заместване с течности. Леката диария може да бъде повлияна с



антидиарийни продукти. Те обаче не са достатъчни при средно тежка до тежка диария.

Преди и по време на терапия с 5-fluorouracil се препоръчват следните прегледи:

- ежедневна проверка на устната кухина и фаринкса за промени на лигавицата
- брой на кръвни клетки, включително диференциално броене и тромбоцити преди всяко приложение на 5-fluorouracil
- проследяване на бъбречната функция с оглед на задържане на течности
- проследяване на чернодробната функция

При едновременно приложение на 5-fluorouracil и перорални антикоагуланти е необходимо строго мониториране на времето по Quick.

Поради потенциалния мутагенен и карциногенен ефект към медицинския персонал (медицински сестри и лекари) се предявяват повишени изисквания за сигурност. При работа с 5-fluorouracil е необходимо да се избягва контакт с кожата и лигавиците. Приложението на продукта трябва да се извършва при абсолютна асептична техника. Препоръчва се работна маса с ламинарен въздушен поток (LAF). При работа с 5-fluorouracil трябва да се носи защитно облекло.

Бременни жени от персонала трябва да бъдат отстранени от работа с 5-fluorouracil.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Моля имайте предвид, че тези данни могат да се отнасят и за наскоро приети лекарствени продукти.

Всички терапевтични мерки, влошаващи физическото състояние на пациента или понижаващи миелоидната функция (напр. други цитостатици), могат да засилят токсичността на 5-fluorouracil.

Той може да потенцира кожната токсичност на лъчетерапията. Калциев фолинат засилва ефекта на 5-fluorouracil. Може да се наблюдава тежка диария, в някои случаи с летален изход, като клиничен резултат от това лекарствено взаимодействие. Повишена честота на такива смъртни случаи е била съобщена особено във връзка с приложението на 5-fluorouracil като i.v. болус 600 mg/m^2 площ от телесната повърхност веднъж дневно в комбинация с калциев фолинат.

Циметидин, метронидазол и интерферони могат да повишат плазмената концентрация на 5-fluorouracil.



Това може да потенцира токсични ефекти на 5-fluorouracil.

При жени, приемащи диуретик от тиазиден тип допълнително към циклофосфамид, метотрексат и 5-флуороурацил, броят на гранулоцитите е бил по-нисък, отколкото след същите цитостатични цикли без тиазид.

Наблюдавани са отделни случаи на намаляване на времето по Quick при пациенти, третирани с варфарин и приемащи допълнително 5-fluorouracil самостоятелно или в комбинация с левамизол.

По време на лечение с 5-fluorouracil и левамизол често се наблюдават хепатотоксични ефекти (повишаване на алкалната фосфатаза, трансаминазите или билирубин).

Пациенти с карцином на млечната жлеза, подлежащи на комбинирано лечение с циклофосфамид, метотрексат, 5-fluorouracil и тамоксифен са показали повишен риск за поява на тромбоемболични явления.

В случай на едновременно приложение на vinorelbin и 5-fluorouracil/folic acid могат да се появят тежки възпаления на лигавиците с летален изход.

Общи забележки

Цитостатиците могат да редуцират образуването на антитела след грипна ваксинация. Те повишават риска от развитие на инфекция след ваксиниране с живи ваксини.

4.6. Бременност и кърмене:

5-FU Nexal[®] не трябва да се прилага по време на бременност. Жени в детеродна възраст трябва да се погрижат за ефективна контрацепция. Ако по време на лечение с продукта възникне бременност, трябва да се потърси генетична консултация.

5-FU Nexal[®] не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране, работа с машини и в несигурно положение:

5-fluorouracil може да предизвика гадене и повръщане и това индиректно води до понижена способност за шофиране или работа с машини. Поради тази причина не трябва да се шофира и работи с машини по време на лечение с 5-fluorouracil.



4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Кръв и хемопоетична система

Често се наблюдава миелосупресия и тя е нежелана лекарствена реакция, която намалява с редуциране на дозата. Описани са неутропения и тромбоцитопения - лека до най-тежка степен, агранулоцитоза, анемия и панцитопения.

Степента (NCI степени I-IV) зависи от начина на приложение (i.v. болус или i.v. продължителна инфузия) и от дозата. Неутропения се наблюдава след всеки терапевтичен цикъл при инжектиране на i.v. болус в съответна доза (Nadir: 9-14 (-20 ден от лечението; нормални стойности: обикновено след 30-ия ден).

Гастроинтестинален тракт

Често се наблюдават нежелани лекарствени реакции от страна на гастроинтестиналния тракт и те могат да бъдат животозастрашаващи.

Описани са били възпаления на лигавиците (стоматит, езофагит, проктит), серозна диария, гадене и повръщане от лека до тежка степен.

Тежестта (NCI степени I-IV) на гастроинтестиналните нежелани лекарствени реакции зависи от дозата и начина на приложение. При i.v. продължителна инфузия е установено, че нежеланата лекарствена реакция стоматит намалява повече с редуциране на дозата, отколкото миелосупресията.

Рядко са наблюдавани дехидратация, сепсис, както и улцерации и хеморагии в гастроинтестиналния тракт.

Съобщени са били редки случаи на увреждане на чернодробните клетки, както и отделни случаи на чернодробна некроза, които в някои случаи са имали летален изход.

Анафилактични реакции

Могат да възникнат генерализирани алергични реакции до анафилактичен шок.

Сърдечно-съдова система

Сърдечно-съдови нежелани лекарствени реакции се наблюдават най-често по време или няколко часа след първия терапевтичен цикъл. Често в ЕКГ се наблюдават промени, характерни за исхемията.

Рядко се наблюдава ангиноидна пекторалгия. Наблюдавани са били аритмия, инфаркт на миокарда, миокардит, сърдечна недостатъчност, дилатативна кардиомиопатия и кардиогенен



шок, както и в отделни случаи сърдечен блок и внезапна сърдечна смърт.

Пациенти с предварително съществуващо коронарно сърдечно заболяване или кардиомиопатия са изложени на повишен риск от развитие на кардиотоксични нежелани лекарствени реакции. Описана е поява на тромбофлебит.

Нервна система

Рядко могат да възникнат нистагъм, главоболие, вертиго, симптоми на Паркинсон, кортикоспинални симптоми и еуфория.

В отделни случаи могат да се наблюдават (левко)-енцефалопатия със симптоми като атаксия, заекване, обърканост, нарушена ориентация, миастения, афазия, припадъци или кома след инфузия на високи дози 5-fluorouracil или напр. при пациенти с дихидропиримидин дехидрогеназна недостатъчност.

Сетивни органи

Рядко могат да се наблюдават нарушена лакримация, двойно виждане, нарушения в движението на очите, възпаление на очния нерв, диплопия, понижена зрителна острота, фотофобия, конюнктивит, блефарит, ектропион в резултат на цикатрикси, както и фиброза на слъзния канал.

Кожа и кожни образувания

По-често се наблюдава т.нар. синдром на ръцете и краката, свързан със зачервяване, оток, болка и десквамация на кожата на дланите и петите след i.v. продължителна инфузия, отколкото след инжектиране на i.v. болус.

Рядко могат да се появят екзантема, суха кожа с фисури, дерматит, уртикария и фоточувствителност, хиперпигментация на кожата и набраздена хиперпигментация или депигментация по хода на вените.

Рядко се появяват промени в ноктите (напр. дифузна суперфициална синя пигментация, хиперпигментация, ониходистрофия, болка и удебеляване на леглото на ноктите, паронихия) и онихолиза.

Често се наблюдава алопеция.



Ендокринни нежелани лекарствени реакции

Наблюдава се повишаване на общия тироксин (T4) и общия трийодотиронин (T3) в серума без увеличаване на свободния T4 и TSH и без клинични симптоми на хипертиреоидизъм.

Други нежелани лекарствени реакции

Често се наблюдава имуносупресия с повишена честота на инфекции, забавено заздравяване на рани, епистаксис, хиперурикемия, бронхоспазм, изтощение, обща астения, умора и липса на стимул.

4.9. Предозиране:

Симптоми на предозиране

Най-често се наблюдават следните нежелани ефекти в резултат на предозиране:

- гадене
- повръщане
- диария
- тежко възпаление на лигавиците
- улцерации и хеморагии в гастроинтестиналния тракт
- миелосупресия (тромбоцитопения, левкоцитопения, агранулоцитоза)

Терапия на предозиране

Няма специфичен антидот. Ако се появят симптоми на предозиране, приложението на 5-fluorouracil трябва да бъде прекъснато незабавно. Необходимо е да се проведат симптоматични терапевтични мерки.

Изразената миелосупресия трябва да се третира в болнични условия. Това включва – ако е необходимо – заместване на липсващите кръвни компоненти и антибиотична терапия. Възможно е да се наложи трансфер на пациента в асептична стая.

Необходимо е извършване на хематологично мониториране до 4 седмици след предозиране.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

ATC-Код: L01BC 02

5-fluorouracil принадлежи към групата на антиметаболитите (пиримидинови аналози).

5-fluorouracil е синтетично флуорирано пиримидиново производно без собствен антинеопластичен ефект.



метаболизирани чрез активните метаболити 5-fluorouridine triphosphate (FUTP) и 5-fluordesoxyuridine monophosphate (FdUMP) се инхибира клетъчното делене.

Известни механизми на действие са:

- блокада на ДНК-синтезата (инхибиране на тимидилат синтетазата от FdUMP)
- инхибиране на РНК-синтезата (образуване на дефектно структурирана РНК чрез инкорпориране на FUTP)
- разкъсване веригата на ДНК след инкорпориране на флуорозедоксиуридин трифосфат (фосфорилиран FdUMP) в ДНК

Инхибиторните ефекти се наблюдават предимно в бързо нарастващите клетки, които приемат 5-fluorouracil в големи количества.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Време на полуелиминиране

След интравенозно приложение на 5-fluorouracil (5-FU) монофазното време на полу-елиминиране е 10-20 мин. и зависи от дозата; съобщено е бифазно време на полу-елиминиране от 8 или напр. 40 мин. Плазмените концентрации на 5-FU не могат да бъдат измерени 3 часа след приложение.

Разпределение

Разпределението съответства на общото количество течности в тялото. 5-fluorouracil пенетрира през кръвно-мозъчната бариера.

Метаболизъм

Около 85% от приложената доза се метаболизира. Активните метаболити са вътреклетъчно образувания 5-флуороуридин трифосфат (FUTP) и 5-флуорозедоксиуридин монофосфат (FdUMP). Наред с активните метаболити, 5-fluorouracil се превръща в неактивни метаболити (основни метаболити: 5-флуороуридин, 5-флуорозедоксиуридин) основно в черния дроб и се катаболизира до урацил; освен това се образуват CO₂, уреа и други метаболити.

Екскреция

15% от приложеното количество се екскретира в непроменена форма през бъбреците в рамките на 6 часа, 90% от него през първия час.



5.3. Предклинични данни за безопасност:

Остра токсичност

Виж "Предозиране".

Хронична токсичност

5-fluorouracil действа предимно върху пролифериращите клетки, което довежда до миелосупресия и увреждане на гастроинтестиналната лигавица.

Мутагенен и туморогенен потенциал

Различни in vitro и in vivo тестове за мутагенност доказват мутагенния ефект на 5-fluorouracil. Предполага се наличие на мутагенен ефект при хора.

Проучвания при животни с 5-fluorouracil не са показали данни за туморогенен ефект. 5-fluorouracil принадлежи към субстанциите, при които се очакват туморогенни ефекти.

Репродуктивна токсичност

Проучвания върху фертилността и тератогенността при различни животински видове са показали данни за ембриотоксичен и тератогенен потенциал, както и за нарушена фертилност и репродуктивно поведение.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

1 ml от 5-fluorouracil инжекционен разтвор съдържа:

Sodium hydroxide 50,00 mg

Water for injections 964,6-966,60 mg

Nitrogen

5 ml от 5-fluorouracil инжекционен разтвор съдържат:

Sodium hydroxide 72-82,00 mg

Water for injections 4823-4833 mg

Nitrogen

10 ml от 5-fluorouracil инжекционен разтвор съдържат:

Sodium hydroxide 144-164,00 mg

Water for injections 9646-9666 mg

Nitrogen



6.2. Физико-химични несъвместимости:

5-fluorouracil може да се разрежда само с физиологичен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

5-fluorouracil не трябва да се смесва с други субстанции при инфузия.

Съобщени са били несъвместимости със следните субстанции: цисплатина, цитарабин, диазепам, доксорубицин, дроперидол, филграстим, галиев нитрат, леуковорин, метотрексат, метоклопрамид, морфин, ондансетрон, парентерални разтвори за хранене, винорелбин.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 2 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Готовият за употреба разтвор на 5-fluorouracil е стабилен при стайна температура 48 часа на защитено от светлина място.

Контейнер, съдържащ еднократна доза, остатъците трябва да се изхвърлят!

6.4. Специални условия на съхранение:

Да се пази от светлина и да се съхранява при температури под 25°C!

Да не се замразява!

Да се използва само бистър разтвор!

Възможна е преципитация на кристали при съхранение под 15°C. Те могат да изчезнат при загряване на разтвора на водна баня до 60°C и енергично разклащане.

Преди инжектиране да се охлади до телесна температура.

6.5. Данни за опаковка

Оригинална опаковка, съдържаща 1 инжекционен флакон.

6.6. Препоръки за употреба:

Да се спазват правилата за работа с цитостатици!

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-1444



E-mail: medwiss@hexal-onkologie.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на
лекарствения продукт:**

10. Дата на актуализация на текста:
Декември, 2002

