

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

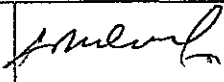
1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

5-FU "Lederle" 250
5-FU "Lederle" 500

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-2256/08.05.03

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

635/11.03.03 

Активно вещество: 1 ml инжекционен разтвор 5-FU "Lederle" 250, 500 съдържа 50mg 5-Fluorouracil.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

1 флакон 5 ml 5-FU "Lederle" 250 съдържа 250 mg 5-Fluorouracil;
1 флакон 10 ml 5-FU "Lederle" 500 съдържа 500 mg 5-Fluorouracil.

Опаковки: 5-FU "Lederle" 250 (1 x 1 флакон, 5 x 1 флакон)
5-FU "Lederle" 500 (1 x 1 флакон, 5 x 1 флакон).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

5-FU е показан за палиативна терапия на карцином на дебелото черво, карцином на ректума и карцином на гърдата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Общи инструкции:

5-FU се прилага само интравенозно - чрез инжекция или инфузия, като се внимава за екстравазация. Когато се прилага чрез инжекция, не е необходимо разреждане на препарата. Преди инфузия необходимото количество 5-FU се разрежда с 300 - 500 ml 5%-ен разтвор на глюкоза. Инфузията продължава не по-малко от 4 часа. Дозирането се определя в зависимост от теглото на пациента. При условие, че пациентът страда от затлъстяване или теглото му е увеличено поради ексцесивна задръжка на течности (асцит, едем и др.), за изчисляване на дозата се използва предполагаемото му истинско тегло.

Преди лечението теглото на пациента трябва внимателно да бъде измерено с цел първоначалната доза 5-FU да бъде оптимално определена.

Указания за дозиране:

Начална терапия

- Ежедневно приложение

Интравенозна инфузия: 15 mg 5-Fluorouracil/ kg телесно тегло (съответства на 600 mg 5-Fluorouracil/ m² телесна повърхност) до настъпване на странични ефекти.

Интравенозна инжекция: 12 mg 5-Fluorouracil/ kg телесно тегло (съответства на 480 mg 5-Fluorouracil/ m² телесна повърхност) - първи до трети ден.



6 mg 5-Fluorouracil/ kg телесно тегло (съответства на 240 mg 5-Fluorouracil/ m² телесна повърхност) - на пети, седми и девети ден.

Лечението се преустановява след края на въвеждащия курс, дори ако не се наблюдават признаци на токсичност.

- Седмично приложение

15 mg 5-Fluorouracil/ kg телесно тегло (съответства на 600 mg 5-Fluorouracil/ m² телесна повърхност) - веднъж седмично интравенозно.

Последователността на инжекциите в двете схеми представлява "курс на лечение".

Поддържаща терапия

Когато липсват белези на токсичност, препоръчително е терапията да продължи по една от следните схеми:

1. Дозата от първия курс се повтаря на всеки 30 дни, считано от последния ден на предшестващия курс на лечение.

2. След като отзвучат белезите на токсичност, резултат от началната терапия, се назначават 5 - 10 mg 5-Fluorouracil/ kg телесно тегло (съответства на 200 - 400 mg 5-Fluorouracil/ m² телесна повърхност) веднъж седмично интравенозно. Общата доза флуороурацил не трябва да превишава 1 g.

Каква доза 5-Fluorouracil ще бъде назначена зависи от реакцията на пациента към предшестващия курс на лечение. За период от 12 до 60 месеца някои пациенти се подлагат на 9 до 45 курса.

Терапия на рискови пациенти (виж Противопоказания и Специални предупреждения):

Пациенти с неадекватно хранене и

- нарушена бъбречна или чернодробна функция,
- нарушена функция на костния мозък,
- анамнеза за високо дозирана лъчетерапия в тазовата област или лечение с алкилиращи медикаменти,
- след голяма хирургическа интервенция (до 30 дни преди лечението), да се лекуват с 30 до 50% от препоръчителната доза.

4.3 Противопоказания

Терапия с 5-Fluorouracil е противопоказана при пациенти със следните състояния:

- остри инфекции,
- супресии на костния мозък,
- тежки нарушения на функциите на черния дроб,
- изменения в кръвната картина,
- известна свръхчувствителност към 5-Fluorouracil.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е лечението с 5-Fluorouracil да се провежда от или под ръководството на лекар специалист в областта на химиотерапията, запознат с действието на



антиметаболитите. Предвид потенциалната възможност от тежки реакции на токсичност е препоръчително пациентите да бъдат хоспитализирани поне по време на началната терапия.

Специални предупреждения

ДНЕВНАТА ДОЗА 5-FLUOROURACIL НЕ ТРЯБВА ДА НАДВИЩАВА 800 MG.

5-Fluorouracil се използва изключително внимателно при пациенти с неадекватно хранене и

- нарушена бъбречна или чернодробна функция,
- нарушена функция на костния мозък,
- анамнеза за високо дозирана лъчетерапия в тазовата област или лечение с алкилиращи медикаменти,
- след по-голяма хирургическа интервенция (до 30 дни преди лечението).

Предпазни мерки

Общи:

5-Fluorouracil е силно токсичен медикамент с тясна терапевтична ширина. Необходимо е пациентите внимателно да се наблюдават - малко вероятно е терапевтичният отговор да не се съпътства от белези на токсичност. Независимо от внимателния подбор на пациентите и прецизното дозиране, понякога се наблюдават тежка хематологична токсичност, гастроинтестинални хеморагии и дори летален изход при употребата на 5-Fluorouracil. Застрашени са предимно рисковите групи пациенти, но не е изключено тежки прояви на токсичност да се наблюдават и при болни с относително добро общо състояние.

Лабораторни изследвания:

Преди всяко дозиране се изисква бяла кръвна картина и диференциално броене.

Необходимо е редовно проследяване на кръвната картина - на всеки 2-3 ден при началната терапия, през 1-2 седмици при поддържащо лечение.

Терапията трябва да се преустанови незабавно при поява на следните белези на токсичност:

- при първи признаци на стоматит или езофагофарингит;
- левкопения (брой на левкоцитите под 3 000/ μ l) или рязко спадане на броя на белите кръвни клетки;
- неовладяемо повръщане;
- диария, коремна колика или воднисти изпражнения;
- гастроинтестинални разязвявания и кървене;
- тромбоцитопения (брой на тромбоцитите под 80 000/ μ l);
- хеморагии с различна локализация.

След отзвучаване на измененията в кръвната картина - покачване на левкоцитите до 3 000 - 5 000/ μ l, на тромбоцитите до 80 000 - 100 000/ μ l, лечението може да продължи с доза, намалена с една трета (30%) от назначената.

Терапията не се възобновява при наличието на други признаци на токсичност. Приложението на 5-Fluorouracil се свързва с появата на палмарно-плантарен еритродисестезия, позната още като ръка-крак синдром (hand-foot syndrome).



синдром се описва като мравучкане по ръцете и краката, което може да прерастне в болка при хващане на предмети или ходене през следващите няколко дни. Дланите и ходилата се зачервяват и подуват симетрично с болезненост в дисталните фаланги. Възможно е да настъпи десквамация.

Тези промени претърпяват обратно развитие 5 до 7 дни след прекратяване на терапията. Приложението на пиридоксин може да купири палмарно-плантарна еритродисестезия, но ефекта и безопасността му не са проучени.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Всички терапевтични мероприятия, които влошават общото състояние на пациента или увреждат костния мозък, могат да повишат токсичността на 5-FU.

При едновременно назначение на 5-Fluorouracil и Леуковорин калциев фолинат се усилюва действието на 5-Fluorouracil. (виж Специално предупреждения и предпазни мерки).

Влияние върху лабораторни тестове: Методите за доказване на билирубин (иктеричен индекс) и на 5-хидроксииндолацетна киселина могат да покажат повишени или фалшиво положителни стойности.

4.6 Бременност и кърмене

Тератогенен ефект

Прилаган по време на бременност, 5-Fluorouracil може да причини увреждане на плода. Тератогенността му е доказана при лабораторни животни. Опитните дози са от един до три пъти по-големи от максималната препоръчителна терапевтична доза за хора. Липсват контролирани проучвания при бременни жени. Независимо от липсата на данни, трябва да се има предвид доказано тератогенния ефект на други лекарства, потискащи синтеза на ДНК (напр. метотрексат и аминокптерин). Жените в детородна възраст трябва да се предпазват от забременяване. Пациентката трябва да бъде уведомена за възможните рискове, ако лекарството се прилага по време на бременост или тя забременее по време на терапията. В тези случаи терапия с 5-Fluorouracil е оправдана само, ако очакваният ефект надвишава потенциалния риск.

Кърмене

Не е доказано излъчването на 5-Fluorouracil с майчиното мляко. Независимо от това, като се има предвид факта, че 5-Fluorouracil потиска синтеза на ДНК, РНК и протеини, не се препоръчва кърмене докато, майката приема лекарството.

Приложение при деца

Ефектът и безопасността не са проучени.

Информация за пациента

Пациентът трябва да бъде запознат с възможните токсични ефекти и най-вече с тези, които засягат устната кухина. Предварително трябва да бъде информиран за потенциална алопеция, като му се обясни, че обикновено тя е преходна.



4.7 Ефекти върху способностите за шофиране и работа с машини

Не е известно.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Канцерогенност, мутагенност, нарушения на фертилитета

Канцерогенност: Липсват дългосрочни проучвания върху канцерогенния потенциал на 5-Fluorouracil при животни (виж Предклинични данни за безопасност).

Мутагенност: виж Предклинични данни за безопасност.

Нарушения на фертилитета: Липсват убедителни резултати за влиянието на 5-Fluorouracil върху фертилитета и репродуктивните функции. Може да се очаква, че съединения като 5-Fluorouracil, които повлияват синтеза на ДНК, РНК и протеини, ще окажат ефект и върху гаметогенезата (виж Предклинични данни за безопасност).

Нетератогенен ефект: Влиянието на 5-Fluorouracil върху пери- и пост-наталното развитие не е проучено върху животни. Предполага се, че съединения, които повлияват синтеза на ДНК, РНК и протеини, ще окажат ефект и върху пери- и постнаталното развитие (виж Предклинични данни за безопасност).

Нежелани реакции

Терапията с 5-Fluorouracil може да причини stomatitis и езофагофарингит, диария, анорексия, гадене и повръщане. Обикновено след всеки терапевтичен курс се наблюдава левкопения. Най-ниски стойности на левкопенията се отчитат между 9-ия и 14-ия ден от началната терапия, по изключение около 20-ия ден. Обичайно нормализиране на картината настъпва около 30-ия ден. В значителен брой случаи се наблюдават алоpecia и дерматит. Дерматитът е под формата на макулопапулозен обрив по крайниците и по-рядко по трупа. Лечението е симптоматично.

Други нежелани реакции са:

- хематологични - панцитопения, тромбоцитопения, агрулоцитоза, анемия;
- сърдечно-съдови - има съобщения за ангина, болка в гърдите;
- гастроинтестинални: гастроинтестинални разязвявания и кървене;
- алергични реакции - анафилаксия и генерализирани алергични реакции.
- неврологични - остър церебеларен синдром (може да персистира и след приключване на терапията), нистагъм, главоболие;
- дерматологични - суха кожа, фисури, фоточувствителност - еритем или хиперпигментация на кожата, венозна пигментация, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия - мравучкане и болка по дланите и ходилата, еритем и подуване;
- офталмологични - стеноза на слъзния канал, промяна в зрението, очите, фотофобия;
- психиатрични - дезориентация, обърканост, еуфория;



- рядко след парентерално приложение се съобщава за увреждания на чернодробната тъкан;
- други - тромбофлебит, епистаксис, промяна в ноктите (включително загуба на нокти).

4.9 Предозиране

Като се има предвид начина на приложение, вероятността от предозиране е минимална. Независимо от това, очакваните прояви са гадене, повръщане, диария, гастроинтестинални разязвявания и кървене, супресия на функциите на костния мозък (включително тромбоцитопения, левкопения и агранулоцитоза). Няма специфичен антидот.

Хематологичните показатели на пациенти, получили свръхдоза 5-Fluorouracil, се следят внимателно най-малко 4 седмици. Лечението е симптоматично (Хемотрансфузия, за предпочитане концентрати от левкоцити или тромбоцити, профилактика с антибиотици. Форсираната диуреза с поддържане на обемната и минерална наличност може да се окаже предимство. В болшинството случаи не е необходима хемодиализа. Необходимо е внимателно клинично наблюдение, за да могат своевременно да се купират късни усложнения).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: L01B C02

5-Fluorouracil е антинеопластичен антиметаболит под формата на стерилен непирогенен инжекционен разтвор за интравенозно приложение. 5 ml разтвор съдържа 50 mg 5-Fluorouracil; рН се коригира с натриев хидроксид до стойност приблизително 9,2. Химичното наименование на 5-Fluorouracil (флуориран пиримидин) е 5-флуоро-2,4 (1Н, 3Н)-пиримидиндион. Той представлява бял кристален прах, малко разтворим във вода. Молекулната маса на 5-Fluorouracil е 130,08.

5.1 Фармакодинамични свойства

Доказано е, че метаболизмът на 5-Fluorouracil блокира в анаболната верига метилирането на дезоксиуридиловата киселина до тимидинова. По този начин 5-Fluorouracil възпрепятства синтеза на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и в по-малка степен потиска синтеза на рибонуклеинова киселина (РНК). ДНК и РНК участват в деленето и развитието на клетката. Следователно, пръчиненият от 5-Fluorouracil недостиг на тимин води до нарушен растеж и смърт на клетката. Този ефект е най-подчертан при бързо растящите клетки, които усвояват 5-Fluorouracil по-бързо от другите клетки. След венозно инжектиране 5-Fluorouracil се разпределя в клетките на тумора, чревната лигавица, костния мозък, черния дроб и други тъкани. Независимо от слабата си мастна разтворимост, лекарството лесно преминава през кръвно-мозъчната бариера и прониква в cerebrospinalната течност и тъканите на мозъка. Шест часа след въвеждането 7 - 20% от метиловата се излъчват непроменени с урината; 90% от тях още през първия час.



количество се метаболизира предимно в черния дроб. Метаболитите на флуороурацил (CO_2 , урея и α -флуоро- β -аланин) са неактивни. Те се екскретират в урината през следващите 3-4 часа.

Ако 5-Fluorouracil се маркира на 6-ти въглероден атом, блокирайки по този начин метаболизма на ^{14}C до CO_2 , приблизително 90% от общата радиоактивност се излъчва с урината. Ако 5-Fluorouracil се маркира на 2-ри въглероден атом, приблизително 90% от общата радиоактивност се излъчва с издишвания CO_2 . Средното време на полуелиминиране от плазмата след интравенозно въвеждане на 5-Fluorouracil е приблизително 16 минути (8 - 20 мин.) и зависи от дозата. Три часа след апликацията в плазмата не се открива неметаболизирано лекарство.

5.2 Предклинични данни за безопасност

Остра венозна токсичност на 5-Fluorouracil

Вид	LD50 (mg/kg +/- S.E.)
Мишка	340 +/- 17
Плъх	165 +/- 26
Заек	27 +/- 5,1
Куче	31.5 +/- 3,8

Тератогенност

5-Fluorouracil е тератогенен при клинични изпитвания върху животни. Максимална тератогенност се наблюдава след интраперитонеално инжектиране на 10 - 40 mg/kg 5-Fluorouracil на 10-ти или 12-ти ден след оплождането на мишка. Подобни резултати се наблюдават при интраперитонеално инжектиране на 12 - 37 mg/kg между 9-ти и 12-ти ден от оплождането при плъхове, както и след интрамускулно инжектиране на 3 до 9 mg между 8-ми и 11-ти ден от оплождането при хамстери. Наблюдаваните малформации включват вълча уста, деформации на скелета, крайниците, лапичките и опашките. Използваните дози са 1 до 3 пъти по-големи от максималната препоръчителна терапевтична доза за хора. Проучванията при маймуни с 40 mg/kg в разделени дози, прилагани между 20-ти и 24-ти ден от оплождането, не откриват малформации.

Канцерогенеза

Не са провеждани дългосрочни клинични проучвания върху животни за оценка на канцерогенния потенциал. Няма доказателства за канцерогенност при малки групи плъхове, получавали перорално дози от 0,01; 0,3; 1 или 3 mg на плъх пет пъти седмично, 52 седмици; следва шест месечен период на наблюдение. В други проучвания на мъжки плъхове се прилагат 33 mg/kg интравенозно веднъж седмично, 52 седмици. До края на живота им липсват признаци за канцерогенност на изследваното лекарство. На женски мишки е прилаган 5-Fluorouracil интравенозно по 1 mg веднъж седмично, 16 седмици. Не се наблюдават случаи на белодробен аденом. Следователно, въз основа на тези резултати не може да се съди за канцерогенния потенциал на 5-Fluorouracil.



Мутагенност

In vitro 5-Fluorouracil индуцира ракова трансформация на фибробласти от ембрион на мишка, но връзката не е ясна. 5-Fluorouracil е мутагенен по отношение на редица щамове на Salmonella Typhimurium - TA 1535, TA 1537, TA 1538, както и при Saccharomyces Cerevisiae. Липсват белези за мутагенност при щамове TA 92, TA 98 и TA 100 на Salmonella Typhimurium. Положителни резултати са наблюдавани при микроядрени тестове върху клетки от костен мозък на мишка. Високи концентрации 5-Fluorouracil причиняват in vitro разчупване на фибробластните хромозоми на хамстери.

Нарушения на фертилитета

Влиянието на 5-Fluorouracil върху фертилитета и репродуктивните функции не е достатъчно проучено. Наблюдавани са хромозомни аберации и промени в хромозомната организация на сперматогонии на плъхове при дози от 125 - 250 mg/kg, приложени интраперитонеално. 5-Fluorouracil инхибира процеса на диференциране на сперматогониите, което води до преходен инфертилитет. Проучвания върху порода мишки, при които излагането на различни химични мутагени и канцерогени индуцира дефекти в главичките на сперматозоидите, показват, че дози от 80 mg/kg на ден 5-Fluorouracil, приложени перорално не водят до нарушения. При женски плъхове флуороурацил, инжектиран интраперитонеално в седмична доза 25 - 50 mg/kg за 3 седмици по време на преовулаторната фаза, значително намалява броя на фертилните яйцеклетки, забавя развитието на ембрионите, увеличава ембрионалния леталитет, индуцира хромозомни аномалии в тези ембриони. Проучване върху ограничен брой зайци с еднократна доза от 25 mg/kg или 5 дневни дози по 5 mg/kg показва липса на ефект върху овулацията и нидацията, слаба зиготна деструкция. Може да се очаква, че съединения като 5-Fluorouracil, които повлияват синтеза на ДНК, РНК и протеини, ще окажат ефект и върху гаметогенезата.

Бременност:

Виж Специални предупреждения.

Негератогенни ефекти

Влиянието на 5-Fluorouracil върху пери- и постнаталното развитие на лабораторни животни не е проучено. Някои данни показват, че 5-Fluorouracil преминава през плацентата и навлиза във феталното кръвообръщение на плъхове. В резултат от приложението му при плъхове се наблюдава увеличена резорбция и леталитет. При маймуни, дневна доза от 40 mg/kg приложена на майката води до аборт на всички ембриони. Предполага се, че съединения като 5-Fluorouracil, които повлияват синтеза на ДНК, РНК и протеини, ще окажат ефект и върху пери- и постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флакон 5 ml съдържа 71,625 mg натриев хидроксид и 48,75 mg 5-флуороурацил инжекции;



Флакон 10 ml съдържа 143,25 mg натриев хидроксид и 9674,75 mg вода за инжекции.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина. Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен флакон от хидролитичен клас I, гумени запушалки с тефлоново покритие, алуминиево фолио и пластмасова капачка.

6.6 Препоръки при употреба

Да се вземат под внимание указанията за работа с цитостатици.

Забележка:

Винаги, когато флаконът позволява, медикаментите за парентерално приложение преди употреба се оглеждат внимателно за наличие на онечиствания или промяна на цвета. Независимо от факта, че понякога при съхранението 5-Fluorouracil леко се обезцветява, това не повлиява ефекта и безопасността му. Ако разтворът прецепитира поради ниски температури, е необходимо да се загрее до 60°C като енергично се разклаща; изчаква се да изстине до температурата на тялото преди апликация.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В ЦЕНТРАЛНА И ИЗТОЧНА ЕВРОПА

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
A-1150 Vienna, Storchengasse 1/3
Austria

Производител:

Haupt Pharma GmbH, Wolfratshausen, Germany

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

537/ 16.05.1995
32/ 23.08.1996



9. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

