

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Fluorouracil Teva® 50 mg/ml solution for injection/infusion
Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Флуороурацил (*Fluorouracil*) №: 11-4608, 04-04-09

Одобрено: 29 / 13-01-09

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложен Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
3. Как се прилага Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ФЛУОРОУРАЦИЛ ТЕВА 50 mg/ml ИНЖЕКЦИОНЕН/ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Лекарствена група

Флуороурацил е антинеопластичен антимераболит. Той е флуориран пиримидин, структурно подобен на урацил.

Точният механизъм (или механизми) на действие на флуороурацил не е определен, но се смята, че лекарството действа като антимераболит на поне три различни пътя. Дезоксирибонуклеотидът на лекарството 5-флуоро-2'-деоксиуридин-5'-фосфат инхибира тимидилат синтетазата, като по този начин инхибира метилирането на дезоксиуридиловата киселина до тимидилова киселина и чрез това пречи на синтеза на ДНК. Допълнително флуороурацил се явява инкорпориран в малко количество в РНК продуцирайки една неестествена РНК; на трето място той потиска усвояването на преформирания урацил в синтеза на РНК чрез блокиране на урацил фосфатазата. Тъй като ДНК и РНК са важни за клетъчно делене и нарастване, флуороурацил може да предизвика небалансиран растеж и смърт на клетката.

Доказано е, че приложен парентерално флуороурацил потиска растежа на човешките неоплазми и че неговите ефекти са най-големи върху клетките на костния мозък на чревната мукоза и на някои тумори на гърдата, ректума и колона.

Употреба

Палиативно лечение на карцином на колона, ректума, гърдата при избрани пациенти, при които заболяването се счита като нелечимо посредством хирургически или друг начин.

2. ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН ФЛУОРОУРАЦИЛ ТЕВА 50 mg/ml ИНЖЕКЦИОНЕН/ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

НЕ използвайте Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор, ако не сте консултирали с Вашия лекар при:



- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към флуороурацил или към някоя от помощните съставки на лекарствения продукт
- Пациенти с кахексия и лош хранителен статус
- Пациенти с потисната функция на костния мозък
- Пациенти с потенциално сериозни инфекции.

Обърнете специално внимание при употребата на Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Препоръчва се лечението с флуороурацил да бъде прилагано само от или под наблюдението на квалифициран лекар, който има опит в химиотерапията на карциномите и който е отлично запознат с терапевтичното използване на силно действащи антимаболити. Поради това, че могат да се появят тежки нежелани лекарствени реакции, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани по време на първоначалния курс на лечение.

Флуороурацил трябва да се използва изключително внимателно при пациенти, при които е налице повишен риск поради това, че са получили предварително високи дози облъчване в областта на таза или са били лекувани предварително с алкилиращи лекарствени продукти, или имат обширни метастази в костния мозък, или пък са с увредена чернодробна или бъбречна функция.

Флуороурацил не е предназначен да изпълнява ролята на адювант към хирургичното лечение.

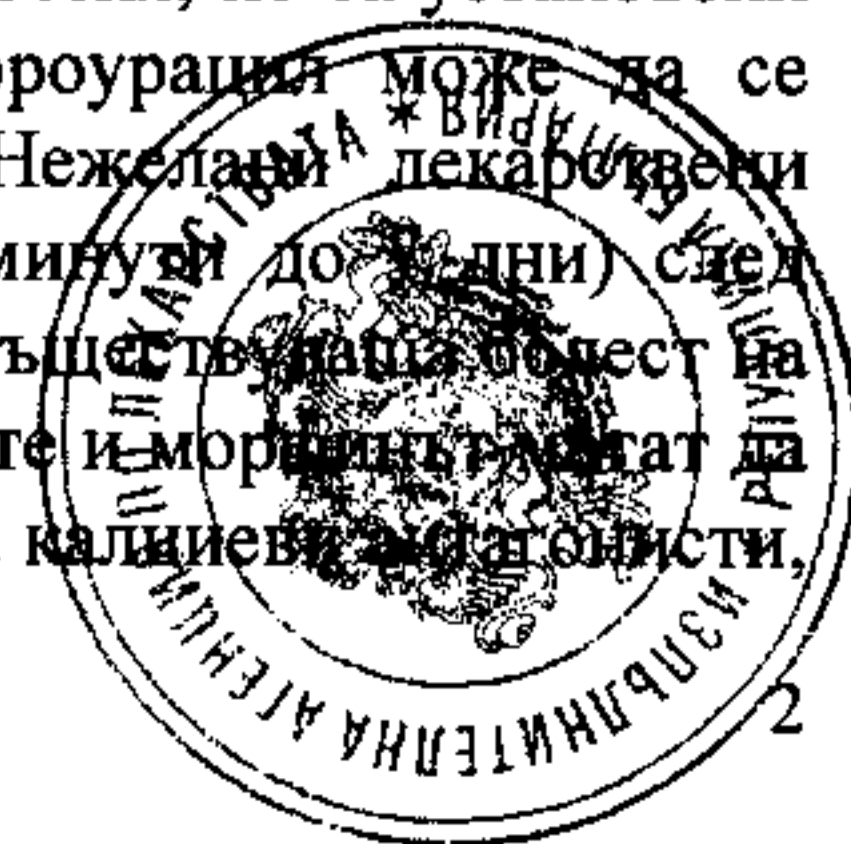
Флуороурацил е високотоксично лекарство с тесни граници на терапевтична безопасност. Следователно, пациентите трябва да бъдат грижливо наблюдавани, тъй като няма вероятност терапевтичният отговор да възникне без появата на някакви прояви на токсичност. Прилагането на флуороурацил може да предизвика тежка хематологична токсичност, гастро-интестинални кръвоизливи и дори смърт, независимо от много точното подбиране на пациентите и грижливото нагласяване на дозировката. Въпреки, че тежката токсичност е по-вероятна при пациенти, при които е налице висок риск, фатални случаи могат да бъдат отчетени понякога при пациенти в относително добро състояние.

Терапията трябва да се прекъсне незабавно, ако се появи някой от следните белези на токсичност:

- стоматит или езофагофарингит при първия видим признак
- левкопения (брой на белите кръвни клетки по-малко от 3500) или бързо падане на броя на белите кръвни клетки
- упорито повръщане
- диария, усилена перисталтика на червата или воднисти изпражнения
- язви на стомашно-чревния тракт и и кървене
- тромбоцитопения (брой на кръвните плочки по-нисък от 100 000)
- кръвоизливи.

Прилагането на 5-флуороурацил е свързано с проявата на синдрома на палмарно-плантарната еритродизестезия, познат също като ръка-крак синдром (виж Нежелани лекарствени реакции). Този синдром се характеризира с усещане за изтръпване на ръцете и краката, което може да прогресира през следващите няколко дни при хващане на някакъв обект или при ходене.

Дланите и ходилата стават симетрично подути и еритематозни с крехкост на дисталните фаланги, с възможност за поява на придружаващо излющване на кожата. Прекъсването на терапията се последва от постепенно възстановяване за 5-7 дни. Макар, че пиридоксинът е докладван като средство за облекчаване на синдрома на палмарно-плантарната еритродезистезия, не са установени неговата безопасност и ефективност. При пациенти, получаващи флуороурацил може да се наблюдава коронарен вазоспазъм с пристъпи на стенокардия (виж Нежелани лекарствени реакции). Стенокардията се появява на около 6-тия час (в рамките на минути до дни) след прилагането на третата доза (с ранг 1-13 доза). Пациенти с предварително съществуваща болест на коронарните артерии могат да бъдат подложени на по-голям риск. Нитратите и морфинът могат да бъдат ефикасни за преодоляване на болката; предварителното прилагане на калиеви аспирини,



които блокират калциевите каналчета също може да бъде успешно. Потискащият ефект на флуороурацил върху костния мозък може да причини повишен брой на случаите с микробни инфекции, забавена ефективност на лечението и кръвотечение от венците.

Прием на други лекарства

Флуороурацил/леуковорин калций

Леуковорин калций може да повиши токсичността на флуороурацила.

Флуороурацил/лекарства потискащи костния мозък/радиационна терапия:

Може да се получи допълнително потискане на костния мозък; може да се наложи намаляване на дозировката, когато се използват едновременно или последователно два или повече фактора потискащи костния мозък, включително радиация.

Флуороурацил /Убити вирусни ваксини

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с флуороурацил, антитяловия отговор на пациента към ваксината може да бъде намален. Интервалът между прекратяването на лекарството, което причинява имуносупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на предизвикващата имуносупресия терапия, която се използва, водещото заболяване и други фактори; преценките варират от 3 месеца до 1 година.

Флуороурацил /Живи вирусни ваксини

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с флуороурацил, конкурентната употреба на ваксини с живи вируси може да потенцира репликацията на ваксинния вирус и/или може да намали антителния отговор на пациента спрямо ваксината; имунизация на тези пациенти трябва да бъде предприета само с изключителна предпазливост, след грижлив преглед на хематологичния статус на пациента и само със знанието и съгласието на лекаря, ръководещ терапията с флуороурацил. Интервалът между прекратяването на медикацията, която причинява имуносупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на предизвикващата имуносупресия медикация която се използва, водещото заболяване и други фактори ; преценките варират от 3 месеца до 1 година.

Пациенти с левкемия в ремисия не трябва да получават живи вирусни ваксини поне 3 месеца след своята последна химиотерапия. В допълнение, имунизация с орална полио-вирусна ваксина трябва да бъде отложена при лица, намиращи се в близък контакт с пациентите, специално при членове на семейството.

Взаимодействия с диагностични тестове

Диагностични пречки:

Могат да се появят покачвания на алкалната фосфатаза, серумната трансаминаза, серумния билирубин и лактатдехидрогеназата.

Екскрецията на 5-хидроксииндолацетната киселина (5-ХИОК) в урината може да се повиши. Може да се понижи плазмения албумин, което се дължи на предизвиканата от флуороурацил влошена абсорбция.

Бременност и кърмене

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор е строго противопоказан по време на бременност и кърмене.

Приложение в педиатрията

Не са установени безопасността и ефикасността на флуороурацил при деца.

Приложение при пациенти в старческа възраст

По-вероятно е пациенти в старческа възраст да имат свързани с възрастта бъбречни функционални нарушения, които могат да изискват намаление на дозата при пациенти, получаващи флуороурацил.



Комбинирана терапия

Всяка форма на терапия, която се добавя към стреса на пациента, пречи на храненето или потиска функцията на костния мозък, ще увеличи токсичността на флуороурацила (виж Лекарствени взаимодействия).

Шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

3. КАК СЕ ПРИЛАГА ФЛУОРОУРАЦИЛ ТЕВА 50 mg/ml ИНЖЕКЦИОНЕН/ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Дозировка и начин на употреба

Парентералните лекарствени продукти трябва да се преглеждат визуално за твърди примеси и промяна в цвета преди да се прилагат, когато разтворът и контейнерът позволяват (виж точка 4.4). Дневната доза флуороурацил не трябва да надвишава 800 mg. Препоръчва се пациентите да се хоспитализират по време на техния първи курс на лечение. Флуороурацил Тева инжекционен/инфузионен разтвор е предназначен само за интравенозно приложение. Екстравазацията трябва да се избягва. Дозировката трябва да бъде индивидуална и се базира на действителното тегло на болния, като се използва теглото без тлъстините и течностите (сухото тегло), ако пациентът има затлъстяване или ако има фалшиво наддаване на тегло, дължащо се на отоци, асцит или ненормална задръжка на течности.

Препоръчва се преди лечението, всеки пациент да бъде грижливо преценяван с оглед да се определи колкото е възможно по-точно оптималната начална доза флуороурацил.

Колоректален рак

При самостоятелно приложение, като интравенозна инфузия на 600 mg/m^2 дневно (максимално 1 g) в 300 – 500 ml 5% глюкозен разтвор се прилага в продължение на 4 часа. Тази доза се повтаря ежедневно до появата на първите нежелани реакции. Тогава терапията трябва да бъде прекратена. След изчезване на гастроентерологичните и хематологични нежелани реакции, се продължава с поддържаща терапия. 5-флуороурацил може да се прилага и като продължителна инфузия. Дозата и продължителността на вливането зависят от избраната схема на лечение, употребата на други цитостатични лекарства и приложението на лъчетерапия. В доза до 300 mg/m^2 дневно за 30–60 последователни дни, рядко настъпват токсични прояви. При по-високи дози, стоматитът е дозо-лимитираща нежелана реакция. Обичайната доза е 350 mg/m^2 .

Като инжекция се прилага в дневна доза от 480 mg/m^2 в три последователни дни. Ако не се появят нежелани токсични реакции, на ден 5-и, 7-ми и 9-и се прилага в доза 240 mg/m^2 , последван от поддържаща терапия. Поддържащата терапия се състои в интравенозно инжекционно приложение на $200 - 400 \text{ mg/m}^2$ веднъж седмично.

Карцином на млечната жлеза

За лечение на карцином на млечната жлеза, флуороурацил се прилага в комбинация с метотрексат и циклофосфomid или в комбинация с доксорубин и циклофосфamid. Обичайната доза на 5-флуороурацил в тези схеми е $400-600 \text{ mg/m}^2$ интравенозно, прилаган на ден 1 и 8 от 28-дневен цикъл. В някои терапевтични схеми флуороурацил се прилага под формата на непрекъсната интравенозна инфузия. Средната доза е 350 mg/m^2 /дневно.

Други начини на приложение

Флуороурацил се прилага и като 24-часова бавна интраартериална инфузия в доза $200 - 300 \text{ mg/m}^2$ дневно.



Флуороурацил може да се прилага и като непрекъсната интравенозна инфузия. Дозата и продължителността зависят от избрания режим, употребата на други цитостатици и приложението на лъчетерапия. Обичайната доза е 350 mg/m²/дневно.

Когато Флуороурацил Тева инжекционен разтвор се използва като непрекъсната инфузия, трябва да се има предвид факта, че разтворът не съдържа консерванти.

При нисък брой кръвни клетки в периферната кръв, се налага адаптиране на дозата, което Вашият лекар ще предприеме в зависимост от стойностите на различните показатели на периферната кръв и съобразно актуалните ръководства за това. Приложението на флуороурацил може да бъде прекратено при повишаване нивото на серумния билирубин над определена стойност.

Разреждане на Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Флуороурацил Тева инжекционен/инфузионен разтвор за може да бъде разреждан с 0,9%-ен разтвор на натриев хлорид или 5%-ен разтвор на глюкоза. Полученият разтвор е стабилен 48 часа, когато се съхранява при температура под 25°C, на защитено от светлина място.

Ако Ви е приложена по-голяма от необходимата доза Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Възможността от предозиране на флуороурацил е малко вероятна с оглед начина на прилагане. Независимо от това, очакваните прояви биха били гадене, повръщане, диария, гастроинтестинални язви и кървене, потискане на костния мозък (включително тромбоцитопения, левкопения и агранулоцитоза).

Лечение

Не е известно да съществува специфична антидотна терапия. Пациентите, които са били предозирани с флуороурацил, трябва да бъдат мониторираны хематологично за най-малко четири седмици. В случай на поява на отклонения от обичайното при този вид лечение, трябва да се използва съответна терапия.

Ако сте пропуснали приложението на Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Вашият лекар ще реши кога да получите лекарството. Ако мислите, че сте пропуснали доза, моля обърнете се към Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор може да предизвика нежелани реакции въпреки, че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции може да се проявят с показаната приблизителна честота:

Много чести (при повече от 1 на 10 пациенти)

Чести (при повече от 1 на 100, но по-рядко от 1 на 10 пациенти)

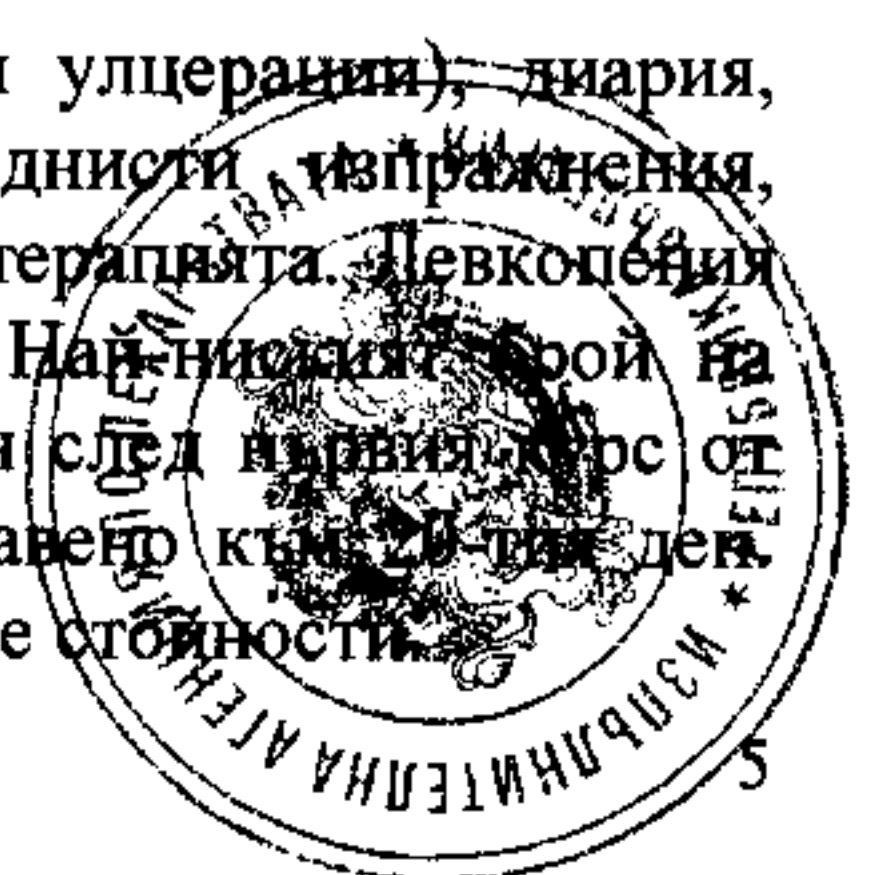
Нечести (при повече от 1 на 1 000, но по-малко от 1 на 100 пациенти)

Редки (при повече от 1 на 10 000, но по-рядко от 1 на 1 000 пациенти)

Много редки (при по-малко от 1 на 10 000 пациенти), включително изолирани съобщения.

Общи нежелани лекарствени реакции

Стоматит и езофагофарингит (които могат да доведат до излющване и улцерации), диария, анорексия, гадене, повръщане, ентерит, крампи, дуоденална язва, воднисти изпражнения, дуоденит, гастрит, глосит и фарингит се наблюдават най-вече по време на терапията. Левкопения обикновено следва всеки курс от съответната терапия с флуороурацил. Най-ниският брой на белите кръвни клетки обикновено се наблюдава между 9-тия и 14-тия ден след първия курс от лечението, макар, че по-рядко максималното потискане може да бъде забавено към 20-тия ден. Около 30-тия ден броят на левкоцитите обикновено се връща към нормалните стойности.



Алоpecia и дерматит могат да бъдат наблюдавани в значителен брой случаи. Най-често наблюдаваният дерматит е сърбящ макуло-папулозен обрив, който се явява най-често по крайниците и по-рядко по трупа. Той е общо взето обратим и обикновено податлив на симптоматична терапия.

Други нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система: панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, анемия, тромбоза.

Нарушения на сърдечно-съдовата система: миокардна исхемия, ангина пекторис.

Нарушения на храносмилателната система: гастродуоденални улцерации и кървене, възможна интра- и екстра-хепатална склероза, некалкулозен холецистит.

Реакции на свръхчувствителност: анафилаксия и генерализирани алергични реакции.

Нарушения на централната нервна система: остър церебрален синдром (който може да персистира след прекъсване на лечението), нистагъм, главоболие, летаргия, физическо неразположение, слабост.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: суха кожа, поява на фисури, фоточувствителност, която се проявява чрез еритема или повишена пигментация на кожата, венозни пигментации, синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия, който се манифестира чрез изтръпване на ръцете и краката, последвани от болка, еритема и отичане.

Нарушения на очите: фотофобия, сълзотечение, намалено виждане, нистагъм, диплопия, стеноза на слъзния канал, промени в зрението.

Психиатрични нарушения: дезориентация, обърканост, еуфория.

Усложнения при регионална артериална инфузия: артериална аневризма, артериална исхемия, артериална тромбоза, кървене от мястото на катетъра, блокаж на катетъра, разместване или протичане, емболия, фибромиозит, абсцеси, инфекция на мястото на катетъра, тромбоза.

Други: епистаксис, промени в ноктите (включително загуба на нокти).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ФЛУОРОУРАЦИЛ ТЕВА 50 mg/ml ИНЖЕКЦИОНЕН /ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Неотворените оригинални опаковки да се съхраняват при температура под 25°C, на защитено от светлина място. Опаковките да не се съхраняват в хладилник, тъй като могат да се появят преципитати вследствие на ниската температура, които задължително трябва да бъдат реконституирани преди употреба.

Отвореният разтвор Флуороурацил Тева трябва да се използва в рамките на 8 часа при температура под 25°C, тъй като не съдържа консерванти.

Готовият за употреба интравенозен разтвор на флуороурацил може да се съхранява в продължение на максимум 48 часа при температура под 25°C, на защитено от светлина място.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор



- Активното вещество е флуороурацил, 50 mg в 1 ml инжекционна разтвор.
- Другите съставки са натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции..

Как изглежда Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен / инфузионен разтвор и какво съдържа опаковката:

Инжекционен/инфузионен разтвор.

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор се предлага в:

Ампули от 5 ml и 10 ml; Картонени кутии, съдържащи по 5, 10 или 20 ампули от 5 ml или 5 или 25 ампули по 10 ml

Бутилки по 5 ml, 10 ml и 20 ml и 100 ml. Опаковки: картонени кутии с 1 бутилка от 5, 10, 20 или 100 ml, или кутия с 10 бутилки от 5, 10 или 20 ml

Бутилки с инфузионен разтвор 100 ml в картонена кутия, по 1 бутилка (мулти-дозовата бутилка от 100 ml е предназначена за непрекъснато приложение през инфузионна система в продължение на няколко дни).

Не всички видове опаковки могат да се пуснат в продажба.

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен / инфузионен разтвор

Флуороурацил инжекционен разтвор може да бъде разреден с 0,9%-ен разтвор на натриев хлорид или 5%-ен разтвор на глюкоза. Полученият разтвор е стабилен за 48 часа, когато се съхранява при температура под 25°C, на защитено от светлина място.

Да не се смесва флуороурацил инжекционен/инфузионен разтвор с интравенозни добавки или каквито и да са други химиотерапевтични лекарствени продукти, освен посочените в КХП.

Разтворът на флуороурацил може да промени цвета си по време на съхранението, но терапевтичната му активност и безопасността не се повлияват неблагоприятно.

Ако се появят преципитати в разтвора, дължащи се на излагането на ниски температури загрейте оригиналния контейнер (ампула или флакон) до 60°C при силно разклащане; охладете до телесна температура преди употреба. Качествата на разтвора не се променят от тази манипулация.



РАБОТА С ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ОТПАДЪЦИТЕ

Както при всички цитотоксични продукти, трябва да бъдат взети специални предпазни мерки за безопасното боравене с лекарството и изхвърлянето на отпадъците. Трябва да се вземат стриктни мерки за предпазване от инхалиране на частици и излагане на кожата на действието на флуороурацил. Трябва да се вземат следните специални предпазни мерки за безопасно боравене и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.
2. Приготвянето трябва да се извършва в специално предназначена за целта зона, в идеалния случай във вертикален ламинарен флоу бокс (биологически обезопасен кабинет-клас II), с работна повърхност покрита с абсорбираща хартия за еднократна употреба с подплатен с пластмасова материя гръб, която да се подменя след работа.
3. Трябва да се носи адекватно предпазно облекло, т.е. ръкавици от PVC, предпазни очила, престилки и маски за еднократна употреба, които да се подменят след работа. В случай на контакт с очите те трябва да се измият с обилно количество вода или физиологичен разтвор.
4. Да се използват приспособленията Luer-Lock за всички спринцовки и набори от инструменти. Възможното образуване на аерозоли може да бъде намалено чрез използване на големи игли сонди и игли с клапани.
5. Всички неизползвани материали - игли, спринцовки, флакони и други вещи, които са били в контакт с цитотоксичните лекарства, трябва да бъдат отделени, поставени в двойноподплатени полиетиленови торби и изгорени при температура 1000°C или над 1000°C. Екскретите трябва да бъдат третираны по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с обилно количество вода.

Притежател на разрешението за употреба

Тева Фармасютикълс България ЕООД

ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1

1124 София

България

Производител

Pharmachemie BV - Teva Group

Swensweg 5

Haarlem, P.O.Box 552

2003 RN Haarlem

Холандия

Дата на последна редакция на листовката

Март 2009

