

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- 5-Fluorouracil “Ebewe” / 5-Флуороурацил “Ебеве” 250 mg/5 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија
- 5-Fluorouracil “Ebewe” / 5-Флуороурацил “Ебеве” 500 mg/10 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија содржи 50 mg 5-флуороурацил.

Експципиенси со познат ефект: 1 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија содржи 14.7 mg натриум хидроксид.

За целосен состав на експципиенсите видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инјектирање или инфузија.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Адјувантен или палијативен третман на:

- напреднат колоректален канцер,
- напреднат гастричен канцер,
- напреднат канцер на панкреасот,
- напреднат и/или метастатски канцер на дојка,
- напреднати тумори на главата и вратот,
- напреднат цервикален канцер.

5-Флуороурацил “Ебеве” концентратот за раствор за инјектирање или инфузија е наменет за употреба кај возрасни.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со 5-флуороурацил треба да го спроведува само лекар со искуство во терапија на тумори. Во иницијалната фаза, треба да се има во предвид хоспитализација на пациентот.

5-Флуороурацил се користи како монотерапија и како компонента на полихемотерапија. Бидејќи начинот на апликација и препорачаните дози за 5-флуороурацил значајно варираат, може да се дадат само општи референтни вредности.



25

Точната доза треба да се земе од тераписките протоколи за кои е потврдено дека се ефикасни за соодветната болест.

Дозирање

Иницијална терапија кај дневна употреба

- Како IV инфузија:
15 mg/kg или 600 mg/m² во тек на 4 часа на ден - до јавување на несакани ефекти.
- Како IV инјекција:
спора IV администрација (2 до 3 минути) на 12 mg/kg или 480 mg/m² на деновите 1, 2 и 3; ако нема евидентни знаци за токсичност – администрација на 6 mg/kg или 240 mg/m² на деновите 5, 7 и 9.

Иницијална терапија кај неделна употреба

Спора IV администрација на 15 mg/kg или 600 mg/m² еднаш неделно.

Терапија на одржување

Откако ќе се постигне ремисија или поточно по намалувањето на несаканите ефекти и додатно зголемување на леукоцитите од 3000 до 4000/μl, тромбоцитите од 80000 до 100000/μl: 5-10 mg/kg или 200-400 mg/m² IV еднаш неделно.

Максималната дневна доза од 1 g не смее да се надмине.

Сите режими на дозирање се однесуваат за нормална телесна тежина, односно кај обеситас, асцит или едем дозата треба соодветно да се стандардизира.

Времетраењето на третманот зависи од природата и прогресијата на болеста и го одредува специјалист со искуство или во согласност со терапискиот протокол.

Кога 5-флуороурацил се комбинира со други цитотоксични агенси со сличен безбедносен профил или со радиотерапија, дозата треба соодветно да се намали. Лекот може да се администрира во форма на 24-часовна континуирана инфузија.

Начин на администрација

За интравенска употреба.

5-Флуороурацил мора да се аплицира исклучиво интравенски. Тој може да се инјектира или инфундира после дилуција со 0.9% раствор на NaCl или 5% глюкоза.

Екстраваскуларната апликација мора да се избегнува.

Специјални инструкции за дозирање

Препорачаната доза треба да се намали за една третина до една половина кај пациенти со лоша нутритивна состојба, после големи хируршки интервенции, кај миелосупресија (број на леукоцити < 4000/μl, тромбоцити < 100000/μl) и тешки хепатални и ренални оштетувања.

Ренална или хепатална дисфункција

Кај пациенти со ренална или хепатална дисфункција потребна е претпазливост и доколку е потребно, намалување на дозата.

Постари лица (на возраст од 65 години или постари)



Не е потребно прилагодување на иницијалната доза, но е препорачлив соодветен медицински мониторинг.

4.3 Контраиндикации

5-Флуороурацил е контраиндициран кај:

- хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било кој ексципиент наведен во делот 6.1,
- сигнификантни промени во бројот на крвните клетки,
- депресија на коскената срж,
- хеморагија,
- тешки хепатални и/или ренални оштетувања,
- акутни, тешки инфекции (пр. херпес зостер, варицела),
- стоматитис,
- улцерации во устата и гастроинтестиналниот тракт,
- псеудомембранозен ентеритис,
- пациенти во лоша општа состојба,
- во текот на бременоста и доењето (видете дел 4.6),
- пациенти со познат целосен недостаток на активност на ензимот дихидропириимидин дехидрогеназа (DPD) (видете дел 4.4).

5-Флуороурацил (5-FU) не смее да се употребува истовремено со бривудин, соривудин и аналози. Бривудин, соривудин и аналозите се силни инхибитори на ензимот дихидропириимидин дехидрогеназа (DPD), кој го разградува 5-флуороурацилот (видете дел 4.4 и 4.5).

Кај пациентите со дефицит на дихидропириимидин дехидрогеназа (DPD), вообичаените дози на 5-флуороурацил провоцираат зголемување на несаканите дејства. Ако се јават тешки несакани дејства, може да биде индициран мониторинг на активноста на DPD. Пациентите со дефицит на DPD не смеат да се третираат со флуороурацил.

Вакцинација со жива вакцина не смее да се администрира истовремено со терапија со 5-флуороурацил. Треба да се избегнува било каков контакт со вакцини против полиомиелитис.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Поради потенцијалниот мутаген и карциноген ефект, потребна е зголемена безбедносна претпазливост за медицинскиот персонал и лекарите. При ракување со флуороурацил, секој контакт со кожата и слузокожата треба да се избегнува. Во случај на контакт, местото веднаш треба да се испере со вода и сапун. Во случај на контакт со очите, зафатените површини треба да се исперат со обилна количина на вода и да се побара медицинска помош. Мора да се превземат сите мерки за да се обезбеди асептична работа. Препорачлива е употреба на работна површина со ламинарен проток на воздух. При ракување со 5-флуороурацил треба да се користи заштитна облека.

Бремените жени членки на персоналот треба да бидат исклучени од ракувањето со 5-флуороурацил.

Кардиотоксичност



Третманот со флуоропиримидини е поврзан со кардиотоксичност, вклучително миокарден инфаркт, ангина пекторис, аритмии, миокардитис, кардиоген шок, ненадејна смрт, ECG промени (вклучително пролонгирање на QT интервалот во многу ретки случаи). Овие несакани дејства се јавуваат почесто кај пациенти кои примаат континуирана инфузија со 5-флуороурацил отколку кај пациенти кои примаат болус инјекција. Историја на коронарна срцева болест може да биде ризик фактор за кардијални несакани дејства. Потребна е претпазливост кај пациенти кои за време на третманот имале болка во градите и кај пациенти кои имаат историја на срцева болест. За време на третманот со флуороурацил, потребен е редовен мониторинг на кардијалната функција. Во случај на тешка кардиотоксичност третманот треба да се прекине.

Енцефалопатија

Случаи на енцефалопатии (вклучително хиперамонемична енцефалопатија, леукоенцефалопатија) поврзани со третман со 5-флуороурацил се пријавени од постмаркетиншки извори. Знаци или симптоми на енцефалопатија се нарушен ментален статус, збунетост, дезориентираност, кома или атаксија. Доколку кај пациентот се појави било кој од овие симптоми, потребен е итен прекин на третманот и проверка на серумските нивоа на амонијак. Во случај на зголемени серумски нивоа на амонијак, потребно е започнување на терапија за намалување на нивото на амонијак.

Кај пациенти со ренално и/или хепатално нарушување потребна е претпазливост при администрацијата на флуороурацил. Пациентите со нарушена ренална и/или хепатална функција може да имаат зголемен ризик од хиперамонемична енцефалопатија.

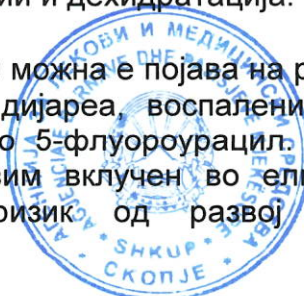
Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)

Ензимот дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) игра важна улога во разградувањето на 5-флуороурацил. Нуклеозидните аналози, како што се бривудин и соривудин, може да предизвикаат зголемување на плазматските концентрации на 5-флуороурацил или други флуоропиримидини, пропратено со зголемена токсичност.

Поради оваа причина, треба да помине период од најмалку 4 недели помеѓу употребата на 5-флуороурацил и бривудин, соривудин, енилурацил или аналозите.

Ако е потребно, пред третманот со 5-флуороурацил треба да се одреди ензимската активност на DPD. Во случај на ненамерна администрација на бривудин кај пациенти кои примаат 5-флуороурацил, треба да се спроведат ефективни мерки за намалување на токсичноста на 5-флуороурацил. Препорачливо е веднаш да се хоспитализира пациентот. Треба да се спроведат сите мерки за превенција на системски инфекции и дехидратација.

Како резултат на ограничена активност на DPD можна е појава на ретка, ненадејна и сериозна токсичност (на пр. стоматитис, дијареа, воспаление на мукозата, неутропенија и невротоксичност) поврзана со 5-флуороурацил. Пациентите со дефицит или ниска активност на DPD, ензим вклучен во елиминацијата на флуороурацил, се со посебно висок ризик од развој на сериозни,



животозагрозувачки или фатални несакани реакции предизвикани од флуороурацил. Иако дефицитот на DPD не може да биде прецизно дефиниран, познато е дека пациентите со одредени хомозиготни или хетерозиготни мутации на одредени компоненти во DPYD генскиот локус (на пр. DPYD*2A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3), кои може да предизвикаат целосен или речиси целосен дефицит на ензимската активност на DPD (одредено со лабораториски анализи) имаат највисок ризик од животозагрозувачки или фатални несакани реакции и не треба да бидат третирани со 5-флуороурацил (видете дел 4.3). Кај пациентите со целосен дефицит на активност на DPD ниту една доза не е докажана како безбедна. При третман со флуоропиримидини, кај пациентите со одредени хетерозиготни DPYD варијанти (вклучително DPYD*2A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 варијанти) има зголемен ризик од сериозна токсичност.

Фреквенцијата на хетерозиготен DPYD*2A генотип во DPYD генот кај пациенти од белата раса е околу 1%, 1,1% за с.2846A>T, 2,6-6,3% за с.1236G>A/НарВ3 варијанти и 0,07-0,1% за с.1679T>G. За идентификација на пациенти кои имаат зголемен ризик од сериозна токсичност се препорачува генотипизација на алелите. Кај другите популации има ограничени податоци за фреквенцијата на овие DPYD варијанти. Постоенето на други ретки варијанти поврзани со зголемен ризик од сериозна токсичност не може да се отфрли.

Кај пациентите со делумен дефицит на DPD (како што се оние со хетерозиготни мутации во DPYD генот) каде што користа од примената на 5-флуороурацил е поголема од ризиците (земајќи ја во предвид соодветноста на алтернативен нефлуоропиримидински хемотерапевтски режим), потребна е голема претпазливост и чест мониторинг, како и прилагодување на дозата според токсичноста. Кај овие пациенти, за спречување на сериозна токсичност потребно е намалување на почетната доза. Не постојат доволно податоци кои би овозможиле одредување на специфична препорачана доза кај пациенти со делумен дефицит на активност на DPD измерен преку специфичен тест. DPYD*2A, с.1679T>G варијантите доведуваат до поголемо намалување на ензимската активност во споредба со другите варијанти со повисок ризик од несакани ефекти. Последиците од намалување на дозата врз ефикасноста не се доволно познати. Во отсуство на сериозна токсичност, дозата треба да се зголеми со внимателен мониторинг на пациентот. Ризик од сериозни несакани ефекти може да имаат и пациентите кои имале негативни резултати на тестовите за гореспоменатите алели.

Кај пациентите со непрепознат дефицит на DPD кои се на третман со 5-флуороурацил, како и кај оние кои имале негативни резултати на тестовите за специфични DPYD варијации, може да се појави животозагрозувачка токсичност која се манифестира како акутно предозирање (видете го делот 4.9). Во случај на акутна токсичност од степен 2-4, третманот мора да биде веднаш прекинат. Врз основа на клиничката проценка на појавата, времетраењето и сериозноста на забележаната токсичност, предвид треба да се земе и траен прекин на третманот.

Поради можноста од анафилактички реакции, пред употребата на 5-флуороурацил треба да се спроведат вообичаените анти-шок мерки.

Пациентите кои истовремено со 5-флуороурацил земаат и фенитоин треба да подлежат на редовно тестирање поради можноста од зголемување на плазматските нивоа на фенитоин.



Оштетувањата на интестиналниот зид налагаат симптоматски третман согласно степенот на тежината, на пр. супституција на течности. Благата дијареа може да реагира на антидијароици. Меѓутоа, истите не се доволно ефикасни кај умерена и тешка дијареја.

Пред и во текот на терапијата со 5-флуороурацил, препорачливи се последователни испитувања кои вклучуваат:

- дневна проверка на оралната празнина и фарингсот во однос на мукозни промени;
- број на крвни клетки, вклучувајќи диференцијална крвна слика и тромбоцити пред секоја администрација на 5-флуороурацил и на секои 2-3 дена при почетокот на третманот;
- ретенциони вредности на регуларни интервали;
- хепатални параметри на регуларни интервали;
- одредување на нивото на урична киселина;
- тестови на столицата за окултно крвавење.

Пациентите треба да се информираат дека може да дојде до појава на стоматитис/мукозитис, дијареа и крвавење (особено од гастроинтестиналниот тракт). Пациентите треба да се советуваат да го консултираат својот лекар при првите знаци. Моментален прекин на третманот е потребен при појава на следните симптоми: гастроинтестинални реакции (стоматитис, мукозитис, тешка дијареа, тешко повраќање, улцери, крвавење), леукоцити $< 3000/\mu\text{l}$, тромбоцити $< 80000/\mu\text{l}$, централни (вклучувајќи атаксија и тремор) и кардијални несакани ефекти.

Третманот може да продолжи само после намалување на несаканите ефекти и ако општата состојба на пациентот тоа го дозволува. Кај тешки гастроинтестинални, кардијални или невролошки симптоми на токсичност, продолжувањето на терапијата не се препорачува.

При истовремена употреба на 5-флуороурацил и перорални антикоагуланси, Quick-овите вредности треба внимателно да се мониторираат.

Посебна претпазливост се советува кај високо ризични пациенти кои имале примено високо-дозажна пелвична радијација, по терапија со алкилирачки супстанции, кај екстензивни коскени метастази и екстензивни хепатални метастази (намалена елиминација!) и кај кахетични пациенти.

Во комбинација со метотрексат, метотрексат мора да се аплицира до 24 часа пред 5-флуороурацил (не vice-versa!) за да се постигне оптимален ефект.

5-Флуороурацил може да биде мутаген. Поради тоа, машките пациенти се советуваат да немаат деца во текот и до 6 месеци после третманот и да побараат медицински совет за конзервирање на сперма пред почеток на третманот поради можноста од тешки оштетувања на сперматогенезата. Женските пациенти не смеат да забременат во текот на терапијата со 5-флуороурацил и мора да применуваат ефикасни контрацептивни мерки.

При планирање на деца по завршувањето на третманот се препорачува консултација со генетичар.

Педијатриска популација:



Нема доволно податоци за употребата на 5-флуороурацил кај деца и адолесценти.

Овој лек содржи до 9,31 mg натриум во 1 ml, или 186,20 mg во максимална дневна доза. Ова е еквивалентно на 9,31 % од дневниот диететски препорачан внес на натриум од страна на Светската Здравствена Организација кој изнесува 2 g.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ве молиме имајте во предвид дека овие податоци може да се однесуваат и на медицински производи кои до неодамна сте ги земале.

Сите терапевтски мерки кои што го влошуваат општиот статус на пациентот или ја влошуваат миелоидната функција (на пр. други цитостатици) може да ја зголемат токсичноста на 5-флуороурацил.

Флуороурацил може да ја потенцира дермалната токсичност на радиотерапијата.

Калциум фолинат го потенцира ефектот на 5-флуороурацил. Тешка, понекогаш фатална дијареа може да се јави како клиничка последица на оваа интеракција. Зголемен број на вакви фатални настани е регистриран посебно во асоцијација со протоколот во кој е администрирана i.v. болус инјекција од 600 mg 5-флуороурацил на m² телесна површина еднаш неделно во комбинација со калциум фолинат.

Ензимот дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) игра важна улога во метаболизмот на 5-флуороурацил. Нуклеозидните аналози, како што се бривудин и соривудин, може да предизвикаат изразито зголемување на плазматските концентрации на 5-флуороурацил или други флуоропиримидини, пропратени со зголемена токсичност.

Заради оваа причина, треба да помине период од најмалку 4 недели помеѓу администрацијата на 5-флуороурацил и администрацијата на бривудин, соривудин и аналозите. Ако е потребно, индицирано е одредувањето на активноста на DPD ензимот пред почетокот на терапијата со 5-флуороурацил.

При истовремена администрација на фенитоин и 5-флуороурацил пријавено е зголемување на плазматската концентрација на фенитоин, што резултира со симптоми на интоксикација со фенитоин.

Циметидин, метронидазол, алопуринол и интерфероните може да ја зголемат плазматската концентрација на 5-флуороурацил, со што се зголемува токсичноста на 5-флуороурацил.

Кај пациентите од женски пол кои примаат диуретици од тиазиден тип додатно на циклофосфамид, метотрексат и 5-флуороурацил, бројот на гранулоцити бил повеќе намален отколку при еднаков број на цитотоксични циклуси без тиазиди.

При истовремена администрација на 5-флуороурацил и варфарин, може да се очекува продолжено протромбинско време, поради што е потребен внимателен мониторинг. Регистрирани се изолирани случаи на намалување на Quick-овите вредности кај пациенти кои бие третирани со варфарин и 5-флуороурацил како монотерапија или во комбинација со левамисол.



Хепатотоксичност (зголемување на алкалните фосфатази, трансаминази или билирубин) често е регистрирана кај пациенти кои примаат 5-флуороурацил во комбинација со левамисол.

Кај пациенти со карцином на дојка, при комбинирана терапија со циклофосфамид, метотрексат, 5-флуороурацил и тамоксифен пријавен е зголемен ризик за тромбоемболични настани.

Во случај на истовремена администрација на винорелбин и 5-флуороурацил/фолинска киселина, може да дојде до појава на тежок мукозитис кој може да резултира со смрт.

Тестовите и техниките за билирубин и 5-хидроксииндолацетна киселина во урината може да покажат зголемени или лажно позитивни вредности.

Аминофеназоните, фенилбутазоните и сулфонамидите не треба да се даваат пред и во текот на третманот.

Хлордиазепоксид, дисулфирам, гризеофулвин и изониазид може да го зголемат ефектот на 5-флуороурацил.

Појава на хемолитичен уремичен синдром е пријавена по долготрајна администрација на 5-флуороурацил во комбинација со митомицин.

Многу ретко се пријавени инциденти на церебрален инфаркт поврзани со терапијата со 5-флуороурацил во комбинација со хемотераписки агенс (митомицин Ц или цисплатин).

Општи информации

Цитостатиците може да го намалат создавањето на антитела против вакцината за инфлуенца. Цитостатиците може да го зголемат ризикот од тешки инфекции после примање на жива вакцина.

Инкомпатибилности

5-Флуороурацил може да се разреди само со физиолошки раствор или со 5% раствор на глукоза.

5-Флуороурацил не смее да се меша во инфузија со други супстанции.

Пријавени се инкомпатибилности со следните супстанции:

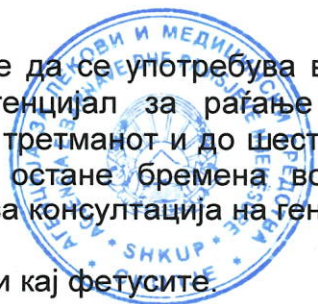
цисплатин, цитарабин, диазепам, доксорубицин, дроперидол, филграстим, галиум нитрат, леуковорин, метотрексат, метоклопрамид, морфин, ондансетрон, парентерални нутрициони раствори, винорелбин.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

5-Флуороурацил може да биде мутаген и не смее да се употребува во текот на бременоста (видете дел 4.3). Жените со потенцијал за раѓање треба да применуваат ефикасна контрацепција во текот на третманот и до шест месеци по завршувањето на третманот. Ако пациентката остане бремена во текот на третманот, треба да се има во предвид можноста за консултација на генетичар.

Анималните студии покажуваат тератогени реакции кај фетусите.



5-Флуороурацил е суспектен за предизвикување на тешки оштетувања кај неродените деца ако се употребува во текот на бременоста.

Доење

Бидејќи не е познато дали 5-флуороурацил се излачува во мајчиното млеко, жените кои го примаат овој медицински производ не смеат да дојат. Ако употребата во периодот на доење е неопходна, доењето мора да се прекине (видете дел 4.3).

Фертилитет

5-Флуороурацил може да биде генетски штетен. Мажите кои се третирани со 5-флуороурацил препорачливо е да не планираат потомство во текот на третманот и 6 месеци по завршувањето на третманот. Пациентите треба да се советуваат за можноста од конзервација на сперма пред започнување на третманот поради можноста од иреверзибилна неплодност поради терапијата со флуороурацил.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

5-Флуороурацил може да предизвика мачнина и повраќање, несакани реакции на нервниот систем и визуелни промени и со тоа индиректно да влијае на способноста за управување со моторно возило или ракувањето со машини. Поради тоа, пациентите треба да избегнуваат вакви активности во текот на третманот со флуороурацил.

4.8 Несакани дејства

Најчести сериозни несакани ефекти на 5-флуороурацил се токсичност на коскената срж и гастроинтестинални симптоми.

За фреквенцијата на несаканите ефекти се користени следните критериуми:

Многу често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Помалку често ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Многу ретко ($< 1/10,000$), и

Непознато (не може да биде проценето од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Многу често: миелосупресија (леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија), анемија, епистакса.

Често: фебрилна неутропенија.

Многу ретко: агранулоцитоза, панцитопенија.

Инфекции и инфестации

Многу често: инфекции.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу често: имуносупресија со зголемен ризик од инфекција.



Ретко: генерализирани алергиски реакции, анафилакса, анафилактичен шок.

Нарушувања на ендокриниот систем

Непознато: зголемување на T_4 (вкупен тироксин), зголемување на T_3 (вкупен тријодотиронин) во серум, без зголемување на слободниот T_4 и TSH, и без сигнификантни клинички знаци на хипертироидизам (пациентите остануваат клинички еутироидни).

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Многу често: хиперурикемија.

Психијатриски нарушувања

Ретко: конфузија.

Нарушувања на нервниот систем

Помалку често: нистагмус, главоболка, замаеност, симптоми на Паркинсоновата болест, пирамидални знаци, еуфорија, сомноленција.

Ретко: периферна невропатија (во комбинација со радиотерапија).

Многу ретко: дисгезија, (леуко)енцефалопатија со атаксија, акутен церебрален синдром, нарушување на говорот, дизартрија, конфузија дезориентација, миастенија, афазија, конвулзии или кома.

Непознато: хиперамонемична енцефалопатија.

Нарушувања на очите

Помалку често: прекумерно солзење и стеноза на лакрималниот дуктус, заматен вид, нарушено движење на очите, оптички невритис, диплопија, намалување на острината на видот, фотофобија, конјунктивитис, воспаление на очните капаци, ектопија поради лузни и лакримална фиброза.

Срцеви нарушувања

Многу често: исхемични ЕКГ абнормалности.

Често: градна болка слична на ангина пекторис.

Помалку често: аритмија, миокарден инфаркт, миокардијална исхемија, миокардитис, срцева инсуфициенција, дилатациона кардиомиопатија, кардиоген шок.

Многу ретко: срцев застој, ненадејна срцева смрт.

Непознато: перикардитис.



Васкуларни нарушувања

Помалку често: хипотензија.

Ретко: тромбофлебитис.

Непознато: церебрална, интестинална и периферна исхемија, Raynaud-ов синдром, тромбоемболизам.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Многу често: бронхоспазам.

Гастроинтестинални нарушувања

Многу често: нарушувања на гастроинтестиналниот тракт (делумно животозагрозувачки), како мукозитис (стоматитис, фарингитис, езофагитис, проктитис), анорексија, (водена) дијареа, гадење, повраќање (видете го делот 4.4).

Помалку често: дехидратација, сепса, гастроинтестинални улцерации и кржавења, некроза.

Хепатобилијарни нарушувања

Помалку често: оштетување на клетките на црниот дроб, не-калкулозен холециститис.

Многу ретко: инфекции (вклучително случаи со смртен исход).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Многу често: алопеција, одложено зараснување на рани, Палмарно-плантарна еритродисестеџија синдром (дланка-стапало синдром) со дисестеџија, црвенило, отоци, болка и десквамација на кожата на дланките и стапалата.

Помалку често: дерматитис, кожни промени (сува кожа, ерозија/пукнатини, еритем, пруритичен макулопапуларен исип), егзантем, уртикарија, фотосензитивност, хиперпигментација на кожата, прошарена хиперпигментација или депигментација во близина на вени, промени во ноктите (на пр. дифузни површни сини пигментации, хиперпигментација, дистрофија на ноктите, болка и задебелување на подлогата на ноктот (паронихија)) и онихолиза.

Репродуктивен систем и нарушувања на дојката

Помалку често: нарушувања на сперматогенезата и овулацијата.



Општи нарушувања и услови на местото на администрација

Многу често: исцрпеност, општа слабост, замор, недостаток на енергија, треска.

Опис на одредени несакани дејства

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Миелосупресијата е едно од дозно-ограничувачките несакани дејства (видете го делот 4.2). Степенот на сериозност (NCI степени I-IV) на миелосупресијата зависи од методот на администрација (IV болус инјекција или IV континуирана инфузија) и дозирањето. Неутропенија се јавува после секој тераписки циклус со IV болус инјекција со соодветни дози (надир: 9-14-(20)ти ден од третманот; нормални вредности: обично по 30тиот ден).

Срцеви нарушувања

Кардиотоксичните ефекти најчесто се јавуваат за време на или неколку часа по првиот тераписки циклус. Кај пациенти со историја на коронарно срцево заболување или кардиомиопатија постои зголемен ризик од кардиотоксичност.

Гастроинтестинални нарушувања

Степенот на сериозност (NCI степен I-IV) на гастроинтестиналните несакани дејства зависи од дозирањето и методот на администрација. При примена на континуирана IV инфузија, стоматитисот е поголем дозно-ограничувачки фактор отколку миелосупресијата.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Дланка-стапало синдромот започнува со дисестезија на дланките и стапалата која прогредира до црвенило, отоци, болка, десквамација на кожата. Се појавува **многу често** по континуирана IV администрација и **често** по IV болус инјекција.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Симптоми на предозирање

Симптомите на предозирање се зголемена појава на оние симптоми наведени во делот несакани дејства, како што се мачнина, повраќање, дијареа, тежок мукозитис, гастроинтестинални улцери и крвавење, депресија на коскената срж (тромбоцитопенија, леукопенија, агранулоцитоза).

Акутни

Психотични реакции, сомноленција, зголемено дејство на седативните лекови, зголемена токсичност на алкохол.

Ако е потребна седација, може да се администрираат мали дози (пр. почнувајќи со 5 mg) на диазепам администриран IV, со соодветен мониторинг на циркулаторниот и респираторниот систем.

Хронични

Депресија на коскената срж до агранулоцитоза и критична тромбопенија, тенденција кон крвавење, гастроинтестинални улцерации, дијареа и паѓање на косата.

Терапија на интоксикација

Ако дојде до појава на симптоми на интоксикација, администрацијата на 5-флуороурацил треба веднаш да се прекине. Мора да се превземат мерки за симптоматски третман. Инфузија на леукоцити или концентрат на тромбоцити, профилакса на инфекција. Форсираната диуреза за враќање на балансот на течности и минерали може да биде од корист. Генерално, хемодијализа не е неопходна. Потребен е внимателен мониторинг за навремено детектирање на доцни хематолошки и гастроинтестинални компликации.

Долготрајната миелосупресија мора да се третира во болнички услови. Тоа вклучува надополнување на крвните елементи кои недостасуваат и антибиотска



терапија доколку е потребно. Може да биде потребно и сместување на пациентот во асептична соба.

Пациентите треба хематолошки да се мониторираат до 4 недели по предозирањето.

Доколку терапијата со 5-флуороурацил треба да продолжи и покрај појавата на кардијални несакани ефекти, индицирана е администрација на вазодилатори со цел да се превенира коронарен артериски спазам.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: Антинеопластичен лек, антиметаболит, пиримидински аналог.

АТЦ класификација: L01BC02.

Антиметаболитот 5-флуороурацил е флуориниран пиримидин. 5-Флуороурацил ензимски се активира до деокси-флуороурацил монофосфат. Тој ја инхибира активноста на тимидилат синтетаза, а со тоа и синтезата на деокситимидин монофосфат преку комплексна формација. Ова резултира со фазно-специфична инхибиција на синтезата на DNA. Додатно, деокси-флуоронуклеотидите ја инхибираат де ново синтезата на пиримидински нуклеотиди.

Калциум фолинат со 5-флуороурацил и тимидилат синтетаза формира релативно стабилен тернарен комплекс, со што го продолжува инхибиторното дејство на 5-флуороурацил на тимидилат синтетазата. Резултат на тоа е зголемен цитотоксичен ефект на 5-флуороурацил.

5-Флуороурацил има фазно-специфично дејство на клеточниот циклус, особено на S-фазата. Ефектот на оваа супстанција врз брзо пролиферирачките ткива (коскена срж, кожа и мукоза) е јасно изразен.

5.2 Фармакокинетика

5-Флуороурацил се катаболизира преку ензимот DPD до многу помалку токсичен метаболит дихидро-5-флуороурацил (FUH2). Дихидропиримидиназата го раскинува пиримидинскиот прстен и се формира 5-флуоро-уреидопропионска киселина (FUPA). Крајно, β -уреидопропионазата ја раскинува FUPA до α -флуоро- β -аланин (FBAL) кој се отстранува со урината. Активноста на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) ја лимитира брзината. Дефицитот на DPD може да доведе до зголемена токсичност на 5-флуороурацил (видете дел 4.3 и 4.4).

5-Флуороурацил само парцијално се апсорбира по орална администрација (0-80%).

Супстанцијата се карактеризира со дистрибуција од 0.12 l/kg телесна тежина (после 15 mg/kg телесна тежина IV) и се наоѓа особено во ткивата кои брзо се делат како што се коскената срж, интестиналната мукоза и неоплазиите; 5-Флуороурацил ја поминува крвно-мозочната бариера.

Метаболизмот се остварува во црниот дроб и е сличен на метаболизмот на урацил. 5-Флуороурацил брзо се трансформира ензимски во активниот метаболит



дихидро-5-флуороурацил, кој има значајно подолг полуживот од 5-флуороурацил. Другите нетоксични метаболити се јаглен диоксид и уреа.

Плазматскиот полуживот (алфа фазата) е помеѓу 8 и 22 минути. Елиминациониот полуживот (бета фазата) достигнува приближно 20 часа поради активните метаболити во ткивата и е дозно-зависен.

5-Флуороурацил (60-80%) примарно се издишува преку белите дробови како јаглероден диоксид. 5-Флуороурацил секундарно се екскретира како непроменет преку реналниот систем (приближно 7-20%), а од нив приближно 90% се екскретираат во рамките на првиот час. Реналниот клиренс изнесува приближно 170-180 ml/min. Кај оштетена бубрежна функција, супстанцијата споро се екскретира.

Максималните концентрации во цереброспиналната течност се постигнуваат по приближно 1.5-2 часа и изнесуваат приближно 50% од плазматските концентрации.

Кинетика во специјални клинички ситуации: и покрај тоа што мал дел (приближно 15%) се елиминира преку бубрезите, индицирано е адекватно прилагодување на дозата во зависност од степенот на реналната инсуфициенција и индивидуалната реакција на пациентот поради оштетувањето на коскената срж при азотемија (поради ренална инсуфициенција) и потенцијалната интерференција со тромбоцитите. Исто така, треба да се има во предвид прилагодување на дозата кај хепатални оштетувања.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Токсичност

Инхибиторниот ефект на митозата на 5-флуороурацил главно има ефект на ткивата со брза пролиферација - и тоа како туморогените така и здравите ткива. Согласно на тоа, токсичноста главно се манифестира на коскената срж, со леукопенија, тромбоцитопенија, гастроинтестинално крвање и секундарни инфекции.

Репродуктивна токсичност/мутагеност/канцерогеност

Кај различни in-vitro култури, флуороурацил манифестирал мутаген потенцијал (разни соеви на salmonella typhimurium, микронуклеус тест кај глупци, во високи концентрации оштетувања на хромозомските нишки кај фибробласти од хрчак). In vivo кај машки стаорци, регистрирани се хромозомски аберации и нарушена сперматогенеза па дури и неплодност. Кај женки стаорци, флуороурацил го намалил фертилитетот и индуцирал хромозомски аберации во ембрионите. Овие ефекти кај зајациите биле помалку изразени.

Антиметаболитите во анималните студии покажале карциногени карактеристики. Меѓутоа, ризикот од секундарни тумори кај хумана популација најверојатно е помал отколку со алкилирачките супстанции.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Вода за инјекции и натриум хидроксид (за прилагодување на pH).



6.2 Инкомпатибилност

5-Флуороурацил ЕБЕВЕ може да се дилуира само со нормален физиолошки раствор или 5% раствор на глюкоза.

5-Флуороурацил не смее да се меша во иста инфузија со други супстанции.

5-Флуороурацил не смее да се меша со раствори кои се јаки пуфери со $\text{pH} < 8$, бидејќи 5-Флуороурацил преципитира во овие услови. Да не се меша со други хемотераписки раствори.

Пријавени се инкомпатибилности со следните активни агенси:

Флуороурацил е инкомпатибилен со фолинска киселина, карбоплатин, цисплатин, цитарабин, диазепам, доксорубин, дроперидол, филграстим, галиум нитрат, метотрексат, метокопрамид, морфин, ондансетрон, парентерална нутриција, винорелбин, други антрациклини.

Калциум фолинат

Калциум фолинат не смее да се меша во иста инфузија со 5-флуороурацил поради тоа што може да се формираат преципитати. За 5-флуороурацил 50 mg/ml со калциум фолинат 20 mg/ml со или без декстроза 5% во вода е покажано дека е инкомпатибилен кога се меша во различни количина и кога се чува на 4°C , 23°C или 32°C во поливинил хлорид контејнери.

5-Флуороурацил “Ебеве” концентрат за раствор за инјектирање или инфузија не смее да се меша со други лекови, вклучувајќи го оксалиплатин или иринотекан.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C .

Да не се чува во фрижидер и да не се замрзнува.

Да се чува во оригиналното пакување поради заштита од светлина.

Само за еднократна употреба.

Да се користат само бистри и безбојни до светло жолти раствори.

Доколку се формираат преципитати како резултат на изложување на пониска температура, потребно е да се загрее до 60°C придружено со силно протресување.

Пред употреба да се остави да се разлади.

Рок на употреба после дилуција

Производот може да се дилуира со 0.9% раствор на натриум хлорид или 5% раствор на глюкоза. Податоците за стабилност на концентрациите од 0.35 mg/ml и 15 mg/ml покажале дека максималниот рок на употреба на припремениот 5-Флуороурацил раствор за инфузија изнесува 28 дена.

Рокот на употреба се однесува и за чување во фрижидер (2°C - 8°C) вклучувајќи и заштита од светлина и за чување на собна температура (20°C - 25°C) со или без заштита од светлина.

Припремениот раствор за инфузија демонстрира хемиска и физичка стабилност во тек на 28 дена.



Од микробиолошка гледна точка, припремениот раствор треба веднаш да се искористи. Ако не се искористи веднаш, времето и условите на чување на припремениот раствор пред употреба се одговорност на корисникот и нормално не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2°C-8°C, освен ако дилуцијата е направена во контролирани и валидирани асептични услови.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Стаклена вијала (стакло тип 1), спакувана во кутија.

Пакување:

5-Флуороурацил “Ебеве” 250 mg/5 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 1 стаклена вијала x 5 ml/кутија.

5-Флуороурацил “Ебеве” 250 mg/5 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 5 стаклени вијали x 5 ml/кутија.

5-Флуороурацил “Ебеве” 500 mg/10 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 1 стаклена вијала x 10 ml/кутија.

5-Флуороурацил “Ебеве” 500 mg/10 ml концентрат за раствор за инјектирање или инфузија: 5 стаклени вијали x 10 ml/кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали и ракување

Поради можните канцерогени и мутагени ефекти, потребна е зголемена претпазливост во однос на безбедноста за медицинскиот персонал и лекарите. При ракување со 5-флуороурацил, треба да се избегнува било каков контакт со кожата и мукозата. Доколку дојде до контакт, веднаш да се испере кожата со вода и сапун. Во случај на контакт со очите, зафатената површина треба да се испере со обилна количина на вода, и веднаш да се побара медицинска помош. Треба да се превземат сите мерки за да се овозможи целосно асептична работа. Препорачлива е употреба на работна површина со ламинарен проток. Додека се ракува со 5-флуороурацил мора да се носи заштитна облека.

Членовите на персоналот кои се бремени не смеат да ракуваат со 5-флуороурацил.

Инактивација:

- 700°C,
- Натриум хипохлорит (течен натриум хипохлорит) разреден со 10 дела на вода,
- Концентриран NaOH во тек на неколку часа.

Припремениот раствор треба веднаш да се искористи после припремањето.

Доколку се формираат преципитати како резултат на изложување на пониска температура, потребно е да се загрее до 60°C придружено со силно протресување. Пред употреба да се остави да се разлади.

Губитокот на ефикасноста поради адсорпција на 5-флуороурацил во стаклен инфузионен контејнер е опишана во литературата.

Мора да се почитуваат регулативата за ракување и диспозиција на цитостатици.



Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје Дооел, Перо Наков бр.33, Скопје, Р. Македонија.

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

250 mg/5 ml x 5 вијали: 11-999/2

500 mg/10 ml x 5 вијали: 11-998/6

250 mg/5 ml x 1 вијала: 11-4464/2

500 mg/10 ml x 1 вијала: 11-4465/2

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Февруари 2011 година; Октомври 2016 година.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2019 година

