

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fluorouracil Accord 50 mg/ml solution for infusion – 5 ml, 10 ml, 20 ml, 100 ml
Флуороурацил Акорд 50 mg/ml инжекционен разтвор – 5 ml, 10 ml, 20 ml, 100 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: 1ml инжекционен разтвор Fluorouracil Accord съдържа 50 mg 5-Fluorouracil.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

1 флакон 5 ml Fluorouracil Accord съдържа 250 mg 5-Fluorouracil;
1 флакон 10 ml Fluorouracil Accord съдържа 500 mg 5-Fluorouracil;
1 флакон 20 ml Fluorouracil Accord съдържа 1000 mg 5-Fluorouracil;
1 флакон 100 ml Fluorouracil Accord съдържа 5000 mg 5-Fluorouracil.
Опаковки: 1 флакон.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4475 / 16.03.09
Одобрено	29 / 13.01.09

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Fluorouracil Accord се използва самостоятелно или в комбинирана терапия с други химиотерапевтични лекарства при лечение на рак на гърдата и колоректални карциноми.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Общи инструкции:

Fluorouracil Accord 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 Fluorouracil Accord се разрежда с 300-500ml 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 и цел първоначалната доза Fluorouracil Accord да бъде оптимално определена.

Указания за дозиране:

Начална терапия

Интравенозна инфузия: Дневна доза от 600 mg/m² (15 mg/kg телесно тегло), но не повече от 1 g на инфузия, разтворен в 300-500 ml разтвор на 5% глюкоза или 0,9% натриев хлорид, и приложен чрез интравенозна инфузия със скорост 40 капки за минимум 4 часа. Дозата може да се приложи като инфузия няколко пъти дневно, ако липсват данни за токсичност до достигане на дневна доза от 12-15 g.



Интравенозна инжекция: Доза от 480 mg/m² (12 mg/kg телесно тегло) може да се приложи дневно в продължение на 3 дни и след това ако има данни за токсичност, 240 mg/m² (6 mg/kg телесно тегло) през ден още три дози (на 5, 7 и 9-и ден).

Поддържаща терапия

Началният интензивен курс се следва от поддържаща терапия, ако няма данни за значими токсични ефекти. Токсичните ефекти трябва да са преминали преди започване на нова терапия. Лечението може да продължи с интравенозна инжекция в доза 200-400 mg/m² (5-15 mg/kg) веднъж седмично.

При лечение на рак на гърдата 5-Fluorouracil може да се използва в комбинация с Methotrexate и Cyclophosphamide или с Doxorubicin и Cyclophosphamide. По тази схема дозата на 5-Fluorouracil е 400-600 mg/m² интравенозно на ден 1-и и 8-и от 28-дневния курс.

5-Fluorouracil може да се прилага и като 24-часова инфузия, като обичайната доза е 350 mg/m².

Дневна доза от 200-300 mg/m² може да се приложи като 24-часова интраартериална инфузия.

Терапия на рискови пациенти (виж Противопоказания и Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба):

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

4.3 Противопоказания

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

- известна свръхчувствителност към 5-Fluorouracil;
- супресии на костния мозък, особено след лъчелечение или лечение с други антинеопластични лекарствени продукти;
- значителни промени в броя на кръвните клетки ;
- хеморагии;
- тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност;
- остри инфекции;
- плазмен билирубин по-висок от 85 μmol/l.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е лечението с 5-Fluorouracil да се провежда от 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

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 $3000/\text{mm}^3$) 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 $80000/\text{mm}^3$);
- хеморагии с различна локализация.

След отзвучаване на измененията в кръвната картина – покачване на левкоцитите до $3000-5000/\text{mm}^3$, на тромбоцитите до $80000-100000/\text{mm}^3$, лечението може 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-плантарна еритродисестезия, позната още като ръка-крак синдром (hand-foot syndrome). Този 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 ефектът и безопасността му не са проучени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирането с други цитотоксични лекарствени продукти, които влошават общото състояние на пациента или увреждат костния мозък, може да доведе до повишаване на токсичността на 5-Fluorouracil.

При едновременно назначение на 5-Fluorouracil и калциев фолинат се усилва действието на 5-Fluorouracil. (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

Влияние върху лабораторни тестове: Методите за доказване на билирубин (иктеричен



индекс) и на 5-хидроксииндолоцетна 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 аминоптерин). 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 бременност 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 способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Наблюдаваните нежелани реакции са класифицирани в зависимост от честотата – много чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ до $< 10\%$), нечести ($\geq 0,1\%$ до $< 1\%$), редки ($> 0,01\%$ до $< 0,1\%$), много редки ($< 0,01\%$), в това число изолирани случаи:

Инфекциозни и заразни

Нечести: треска.

Кръв и лимфна система

Много чести: левкопения и тромбоцитопения.

Чести: агранулоцитоза, анемия и потискане на костния мозък.

Имунна система

Нечести: алергични реакции.

Нервна система

Чести: обратим церебрален синдром, включващ атаксия, объркване и екстрапирамидни и кортикални нарушения.

Нечести: сънливост.

Много редки: обратима левкоенцефалопатия.



Очни смущения

Редки: конюнктивит, прекомерно съзене, дакриостеноза, зрителни промени, фотофобия, очен неврит.

Сърдечно-съдова система

Нечести: болки в сърдечната област, исхемия, ЕКГ аномалии, лявоентрикуларна дисфункция.

Редки: миокарден инфаркт.

Много редки: кардиогенен шок.

Съдови смущения

Нечести: епистаксис, хипотензия, тромбофлебит.

Гастро-интестинален тракт

Много чести: мукозит, проктит.

Чести: диария, гадене и повръщане, анорексия.

Нечести: язви и кървене.

Много редки: увреждане клетките на черния дроб, летална чернодробна некроза.

Кожа и подкожна тъкан

Чести: обратима алопеция.

Нечести: дерматит, суха кожа, фисури, ерозия, еритема, обрив, пруритус

Скелетно-мускулна система, съединителна тъкан, кости

Нечести: назална костна некроза.

Бъбреци и пикочо-полова система

Нечести: бъбречна недостатъчност.

Репродуктивна система

Нечести: смущения в сперматогенезата и овулацията.

Общи смущения и увреждания в мястото на приложение

Нечести: уморяемост.

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 СВОЙСТВА

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, причиненият 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 церебро-спиналната течност и тъканите на мозъка. Шест часа след въвеждането 7-20% от медикамента се излъчват непроменени с урината, 90% от тях още през първия час. Останалото количество се метаболизира предимно в черния дроб. Метаболитите на флуороурацил (CO₂, 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 14C до CO₂, 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 CO₂. Средното време на полуживот 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/kg 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 1mg 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 и предпазни мерки при употреба.

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 кръвообращение 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 ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества



Натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 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

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 5 ml – в стъклен флакон от 5 ml, затворен с бутилова запушалка.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 10 ml – в стъклен флакон от 10 ml, затворен с бутилова запушалка.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 20 ml – в стъклен флакон от 20 ml, затворен с бутилова запушалка.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 100 ml – в стъклен флакон от 100 ml, затворен с бутилова запушалка.

6.6 Инструкции 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. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Ltd.
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow
Middlesex, HA1 4HF, Обединено Кралство Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2008 г.

