

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 11-4608 / 04-04.09

одобрено: 29 / 13-01.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Fluorouracil Teva 50 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Стерилен изотоничен инжекционен/инфузионен разтвор на флуороурацил (*fluorouracil*) 50 mg/ml. Флуороурацил Тева, инжекционен/инфузионен разтвор не съдържа консерванти и е предназначен за еднократно приложение.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор прилаган самостоятелно или в комбинация с други цитостатици е предназначен за палиативно лечение на злокачествени тумори, главно колоректални тумори и карцином на млечната жлеза. Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор не замества нито хирургичните, нито други методи на лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор се прилага самостоятелно или в комбинация с други цитостатични лекарства. Дозата на Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор зависи от избраната за другите цитостатични лекарства терапевтична схема, използването на лъчетерапия и начинът на приложение. Общата дневна доза не трябва да надвишава 1 g.

Колоректални тумори

Първоначалната терапия може да бъде приложена като интравенозна инжекция или инфузия. Токсичността на 5-флуороурацил обикновено е по-висока при инжекционно приложение.

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 600 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/m² 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/m² (6 mg/kg телесно тегло), последван от поддържаща терапия. Поддържащата терапия се състои в интравенозно инжекционно приложение на 200 – 400 mg/m² веднъж седмично.

Карцином на млечната жлеза

За лечение на карцином на млечната жлеза 5-флуороурацил се дава в комбинация с метотрексат и циклофосфomid или в комбинация с доксорубин и циклофосфamid. Обичайната доза на 5-флуороурацил в тези схеми е 400-600 mg/m² интравенозно, прилаган на ден 1 и 8, от 28-дневен цикъл.

В някои терапевтични схеми 5-флуороурацил се прилага под формата на непрекъсната интравенозна инфузия. Средната доза е 350 mg/m²/дневно.

Други начини на приложение

5-флуороурацил се прилага и като 24-часова бавна интраартериална инфузия в доза 200 – 300 mg/m² 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 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор се използва като непрекъсната инфузия, трябва да се има предвид факта, че разтворът не съдържа консерванти.

Адаптиране на дозата

Ако на първия ден от лечението левкоцитите и тромбоцитите са с понижен брой, дозата на 5-флуороурацил трябва да се адаптира съобразно следната таблица; дозата се определя от най-ниския клетъчен брой.

% от дозата	левкоцити	тромбоцити
100	> 3 500	> 125 000
50	2 500-3 500	75 000-125 000
0	< 2 500	< 75 000

Ако броят на левкоцитите е 2 500-3 500 /mm³ и/или броят на тромбоцитите е 75 000-125 000 /mm³, е по-добре да не се прилагат цитостатични лекарства в продължение на една седмица. Курсът на лечение може да бъде продължен след възстановяване на показателите на кръвната картина; ако не се възстановят, може да се обсъди редуциране на дозата.

Приложението на 5-флуороурацил трябва да бъде прекратено при повишаване на серумния билирубин над 85 micromoles/l. Ако пациентът е претърпял голяма оперативна интервенция в рамките на 30 дни преди началото на терапията, първоначалната доза трябва да бъде намалена с 1/3 до една втора от предвидената.

4.3 Противопоказания

5-флуороурацил не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене и на пациенти с дисфункция на костния мозък, предизвикана от туморна инфилтрация, цитотоксични ефекти или лъчетерапия. 5-флуороурацил не е предназначен за лечение на пациенти с нарушено хранене. Не трябва да се прилага и на пациенти с инфекции. Вижте и раздел "Дозировка и начин на приложение".

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Цитотоксичното лекарство 5-флуороурацил трябва да се прилага само под контрола на лекар, специалист по химиотерапия на раковите заболявания. Лечението трябва да се провежда в болнично заведение, където лекарите имат опит в приложението на противотуморна химиотерапия. И мъжете и жените трябва да предприемат мерки за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 3 месеца след приключването му.

Ако се разлее 5-флуороурацил, за отмиването му трябва да се използва голямо количество вода (виж "Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне").

5-флуороурацил трябва да се прилага с изключително голямо внимание на пациенти, които са били подложени на високо-дозова лъчетерапия на тазовите органи, пациенти, третирани с алкилиращи цитостатици, болни, подложени на адреналектомия или хипофизектомия и пациенти с редуцирана бъбречна или чернодробна функция.

Бутилките 100 ml Флуороурацил Тева 50 mg/ml 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор са предназначени за пациенти, получаващи 5-флуороурацил под формата на непрекъсната интравенозна инфузия, в продължение на няколко дни. Трябва да се има предвид факта, че разтворът не съдържа консерванти.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

В комбинация с други цитостатици може да настъпят фармакодинамични взаимодействия; потенцират се терапевтичните и токсичните им ефекти. Метотрексат и 5-флуороурацил имат сложен механизъм на взаимодействие. Едновременното приложение на тимидин и 5-флуороурацил повишава плазмения полуживот на 5-флуороурацил. Комбинацията обаче не води до повишен терапевтичен индекс на 5-флуороурацил. Едновременното приложение на високи дози фолинова киселина и 5-флуороурацил може да повиши цитотоксичния ефект на 5-флуороурацил. Калциев фолинат засилва ефекта на 5-флуороурацил. Може да се наблюдава тежка диария, в някои случаи с летален изход, като клиничен резултат от това лекарствено взаимодействие. Повишена честота на такива смъртни случаи е била съобщена, особено във връзка с приложението на 5-флуороурацил, болус в доза от 600 mg/m² от телесната повърхност дневно в комбинация с калциев фолинат.

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

Наблюдавано е взаимодействие между флуороурацил и зоривудин, което се дължи на потискане на катаболизма на флуороурацил, което води до по-високи от нормалните нива на флуороурацил. Механизмът на това взаимодействие се медуира от инхибирането на 5-FU-скорост лимитиращия катаболизиращ ензим дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) посредством BV-araU метаболита BVU.

При едновременно приложение на 5-флуороурацил и перорални антикоагуланти (напр. варфарин) е необходимо строго мониториране на времето по Quick

Едновременната употреба на алопуринол и 5-флуороурацил води до промяна в модела на възникване на нежеланите реакции. Въпреки, че комбинацията на алопуринол и 5-флуороурацил взема в предвид по-високите дози на 5-флуороурацил, повишен цитотоксичен ефект на 5-флуороурацил до сега не е категорично установен. След приложение на 5-флуороурацил, на местата излагани на пряка слънчева светлина може да се появи хиперпигментация.

Флуороурацил /Убити вирусни ваксини

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с флуороурацил, антительния отговор на пациента към ваксината може да бъде намален.



Интервалът между прекратяването на лечението водещо до имunosупресия и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината зависи от силата и типа на предизвикващата имunosупресия 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 внимателна оценка на хематологичния статус на пациента и само със знанието и съгласието на лекаря, ръководещ терапията с флуороурацил. Интервалът между прекратяването на терапията, водеща до имunosупресия и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на предизвикващата имunosупресия терапия, 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 перорална ваксина срещу полиомиелит 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 повишаване на алкалната фосфатаза, серумната трансаминаза, серумния билирубин и лактатдехидрогеназата.

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

4.6 Бременности и кърмене

Флуороурацил Тева е противопоказан за приложение по време на бременност и кърмене. Жени в детородна възраст трябва да се погрижат за ефективна контрацепция. Ако по време на лечение с лекарствения продукт възникне бременност, трябва да се потърси генетична консултация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма информация за възможно влияние на този продукт върху способността за шофиране. 5-флуороурацил може да предизвика гадене и повръщане. По тази причина пациентът трябва да внимава в ситуации, изискващи концентрация, като участие в движението по пътищата и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

В рамките на системо-органната класификацията нежеланите лекарствени реакции са групирани в зависимост от честотата като се използват следните категории: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1,000$, но $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$, но $< 1/1,000$); изключително редки ($< 1/10,000$).



1/1,000); много редки ($\leq 1/10,000$), неизвестни (не може да бъдат оценени с наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Общи нежелани лекарствени реакции

По време на терапията най-често се наблюдават 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. Левкопения обикновено следва всеки курс терапия с флуороурацил. Най-ниско ниво на левкоцитите 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 трупата. Той като цяло е обратим и обикновено податлив на симптоматична терапия.

Други нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много чести: панцитопения, тромбоцитопения.

Чести: агранулоцитоза, анемия, тромбоза.

Сърдечни нарушения:

Нечести: миокардна исхемия, ангина пекторис.

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: мукозит (вкл. стоматит, езофагит, фарингит) или проктит

Чести: диария, гадене, повръщане, анорексия.

Нечести: гастродуоденални улцерации и кървене..

Много рядки: интра- и екстра-хепатална склероза, некалкулозен холецистит.

Нарушения на имунната система:

Нечести: анафилаксия и генерализирани алергични реакции.

Нарушения на нервната система:

Чести: остър церебрален синдром (който може да персистира след прекъсване на лечението), нистагъм, главоболие.

Нечести: летаргия, физическо неразположение, слабост.

Много рядко се съобщава за обратима левкоенцефалопатия.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Чести: обратима алоpecia..

Нечести: суха кожа, поява на фисури, фоточувствителност, която се проявява чрез еритема или повишена пигментация на кожата, венозни пигментации, синдром на Балмаро



плантарна еритродизестезия, който се проявява като изтръпване на ръцете и краката, последвани от болка, еритема и отичане.

Нарушения на окото:

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

Психични 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, емболизъм, фибромиозит, абсцеси, инфекция на мястото на катетъра, тромбофлебит.

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

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране включват една или повече нежелани реакции в тежка форма. При продължителна терапия токсичните ефекти ще бъдат по-изразени.

За отстраняване на 5-флуороурацил може да се използва хемодиализа.

В случай на необходимост да се използват допълнителни симптоматични средства и да се проведе преливане на кръвни компоненти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

5-флуороурацил принадлежи към групата на антиметаболитите. Той е пиримидинов антагонист, който се превръща в два активни метаболита: 5-флуороеоксиуридин-5'-фосфат (5-FdUMP), който се свързва с тимидилат синтетазата и инхибира синтеза на ДНК, и 5-флуороуридин-5'-трифосфат (5-FUTP), който се инкорпорира в р-РНК, и по този начин инхибира синтеза на РНК. Възможно е да настъпи резистентност, вероятно дължаща се на ускорен катаболизъм на 5-флуороурацила, намаление на ензимите, които превръщат 5-флуороурацил в нуклеотиди и понижен афинитет на ензима тимидилат-синтетазата към 5-FdUMP.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Наблюдава се екстензивен ефект на първо преминаване (first-pass) и чернодробен метаболизъм. След перорално приложение се наблюдават големи интер- и интраиндивидуални различия в плазмените нива. В дози 400-600 mg/m² бионаличността е приблизително 28% (0-75%). Максималната плазмена концентрация е 0-44 µg/ml и се достига след 5-300 min.

Разпределение

5-флуороурацил се разпределя равномерно в цялото тяло, включително и в мозъка.

Свързване с плазмените протеини



Около 10% от 5-флуороурацил в плазмата се свързват слабо с плазмените протеини.

Пенетрация в костния мозък

5-флуороурацил пенетрира в костния мозък.

Пенетрация в ликвора

5-флуороурацил преминава в централната нервна система в малка степен, установено е, че количеството на преминалото вещество зависи от скоростта на приложение и прилаганата доза, като продължаването на инфузията води до бързо намаляване на степента на проникване в ликвора.

Преминаване през плацентата

5-флуороурацил преминава плацентарната бариера.

Биотрансформация

5-флуороурацил се метаболизира в тъканите в 5-флуороуридин и 5-флуорозезоксиуридин. 5-флуороурацил се катаболизира главно в черния дроб, като формира дихидро-5-флуороурацил, урея, CO_2 , амоняк и α -флуоро- β -аланин като неактивни метаболити. Налице са данни, че катаболитния път на биотрансформация има степен на насищане. Това може да доведе главно при перорален прием до неочаквано високи плазмени концентрации на 5-флуороурацил.

Елиминиране

Плазменият елиминационен полуживот на 5-флуороурацил е приблизително 16 минути и е дозо-зависим.

След еднократно интравенозно приложение, в рамките на 6 часа по-малко от 10-15% от 5-флуороурацил се екскретира с урината непроменен. Повече от 90 % се екскретира в урината. След интравенозна инфузия на 5-флуороурацил, за период от 96 часа, с урината се екскретира не повече от 3% непроменен 5-флуороурацил. След интра-артериално приложение в чернодробната артерия не по-малко от 50% от приложени 5-флуороурацил се метаболизира при първото преминаване през черния дроб. Освен това 5-флуороурацил се екскретира в малки количества и в сълзите и слюнката. Нарушената бъбречна и / или чернодробна функция може да доведат до удължен плазмен елиминационен полуживот.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма подробности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Преди употреба, ако е необходимо разтворът може да се разрежи с 0,9% инфузионен разтвор на натриев хлорид или 5% инфузионен разтвор на глюкоза.



6.3 Срок на годност

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор има срок на годност 24 месеца.

След първо отваряне на Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор в бутилка от 100 ml, химическият и физически срок на годност на продукта е установено, че е 7 дни на стайна температура (не по-висока от 25 °C).

След разреждане на Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор с 5% инфузионен разтвор на глюкоза или в 0,9% инфузионен разтвор на натриев хлорид, химическият и физически срок на годност на продукта е установен на поне 48 часа на стайна температура (не по-висока от 25 °C).

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако това не е възможно, срокът на годност и условията след отварянето и преди приложението ще са отговорност на този, който го прилага. Като цяло срокът на годност не надвишава 8 часа на стайна температура (не по-висока от 25 °C), освен ако пробождането и разреждането не се извършват при контролирани и валидирани асептични условия.

Ако се съхранява при условията, които са указани по-долу, този продукт може да се използва до датата, отбелязана върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Флуороурацил Тева 50 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, на място защитено от пряка слънчева светлина и при температура под 25 °C. Да не се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Преципитатите се разтварят при нагряване до температура от 35 °C. Датата на изтичане на срока на годност е отбелязана върху опаковката. Отвореният разтвор Флуороурацил Тева трябва да се използва в рамките на 8 часа, защото не съдържа консерванти.

6.5 Данни за опаковката

- Ампули с обем 5 и 10 ml от безцветно стъкло тип I. Търговски форми: картонена кутия с 5, 10 или 20 ампули от 5 ml или кутия с 5 или 25 ампули от 10 ml.
- Бутилки с обем 5, 10, 20 и 100 ml, от безцветно стъкло тип I, хлорбутиленови гумени запушалки, инертно вътрешно покритие, алуминиева обкатка с полипропиленова пластинка. Търговски форми: картонена кутия с 1 бутилка от 5, 10, 20 или 100 ml или кутия с 10 бутилки от 5, 10 или 20 ml.
- Инфузионни бутилки с обем 100 ml. Търговски форми: картонена кутия с 1 инфузионна бутилка от 100 ml (мулти-дозовата бутилка от 100 ml е предназначена да непрекъснато приложение през инфузионна система в продължение на няколко дни).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Трябва да се избягва всякакъв контакт с течността. По време на подготовката трябва да се спазват строги правила на асептиката; като предпазни мерки трябва да се използват ръкавици, маска за уста, предпазни очила и дрехи. Препоръчва се работата да става във вертикален ламинарен бокс. По време на прилагането да се използват ръкавици. При изхвърляне трябва да се предвид естеството на този продукт.



Ако разтворът влезе в контакт с кожата, лигавици или очи, мястото трябва незабавно да се измие с обилно количество вода. Кожата трябва да се измие старателно със сапун.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9500003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ В Р. БЪЛГАРИЯ

09.11.1995 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Март 2009 г.

