

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000369
Разрешение №	
BG/MA/MP -	- 67699 / 31-01-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

5-Флуороурацил Ебеве 50 mg/ml концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор.
5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml concentrate for solution for injection and infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор съдържа 50 mg 5-флуороурацил.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционен и инфузионен разтвор.
Прозрачен безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

5-Флуороурацил Ебеве се използва самостоятелно или в комбинация за лечение на рак на гърдата и колоректални карциноми.
Има данни за ефективност и при пациенти с карцином на стомаха, карцином на главата и шията и карцином на панкреаса.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Изборът на подходящо дозиране и лечебен режим зависи от състоянието на пациента, типа карцином и от това дали 5-Флуороурацил Ебеве се прилага самостоятелно или в комбинация.

Първоначалното лечение трябва да бъде проведено в болница и максималната дневна доза не трябва да надвишава 1 g.

Препоръчва се всекидневен контрол на броя на тромбоцитите и белите кръвни клетки, като лечението трябва да се преустанови, ако тромбоцитите спаднат под $100\,000/\text{mm}^3$ или левкоцитите под $3\,000/\text{mm}^3$.

Прието е дозата 5-флуороурацил да се изчислява на база действително телесно тегло на пациента, освен в случаи на затлъстяване, едем или някаква друга форма на абнормно задържане на течности, като например асцит. В този случай, като основа за изчисляване на дозата, трябва да се използва идеалното телесно тегло.

Начин на приложение

5-Флуороурацил Ебеве може да се прилага като интравенозна инжекция или като интравенозна или интраартериална инфузия.

Дозите, посочени по-долу, са само препоръчителни:



Колоректални карциноми

Първоначалното лечение може да бъде под формата на инфузия или инжекция, като се предпочита инфузия поради по-ниската ѝ токсичност.

Интравенозна инфузия:

Дневната доза от 15 mg/kg телесно тегло (600 mg/m^2), но не повече от 1 g за инфузия, се разрежда в 300 - 500 ml 5% разтвор на глюкоза или в 300 - 500 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид и се прилага в продължение на 4 часа.

Посочената доза се прилага в последователни дни до появата на токсичност или до достигане на обща доза от 12-15 g. При някои пациенти е достигано до 30 g при максимална дневна доза от 1 g.

Лечението трябва да се преустанови до пълното отзвучаване на хематологичната и гастроинтестиналната токсичност.

Алтернативно 5-флуороурацил може да се прилага и като непрекъсната 24-часова инфузия.

Интравенозна инжекция:

12 mg/kg телесно тегло (480 mg/m^2) дневно могат да бъдат прилагани в продължение на 3 дни като интравенозна инжекция. При липса на токсични признаци пациентът може да бъде третиран с 6 mg/kg телесно тегло (240 mg/m^2) на 5-ти, 7-ми и 9-ти ден.

Поддържащото лечение се състои от 5-10 mg/kg ($200\text{-}400 \text{ mg/m}^2$) като интравенозна инжекция веднъж седмично.

Във всички случаи поддържащото лечение може да започне само при пълно отзвучаване на токсичните симптоми!

Рак на гърдата

При лечение на рак на гърдата 5-флуороурацил Ебеве може да се използва в комбинация, например с метотрексат и циклофосфамид или с доксорубицин и циклофосфамид.

По тази схема 5-флуороурацил се прилага в доза 10 - 15 mg/kg ($400\text{-}600 \text{ mg/m}^2$) интравенозно на ден 1-и и 8-и ден от 28-дневния терапевтичен курс.

5-флуороурацил може също да се прилага и като 24-часова непрекъсната инфузия като обичайната доза е 8,25 mg/kg (350 mg/m^2).

Други начини на приложение

Интраартериална инфузия

Дневна доза от 5 – 7,5 mg/kg ($200\text{-}300 \text{ mg/m}^2$) може да се приложи като 24-часова непрекъсната интраартериална инфузия. В определени случаи може да се приложи регионална инфузия за лечение на първичния тумор или на метастази.

Препоръчително е намаляване на дозата при пациенти с:

- кахексия;
- до 30 дни след голяма оперативна интервенция;
- намалена костно-мозъчна функция;
- нарушена чернодробна или бъбречна функция.

Педиатрична популация

Липсват данни при деца.

При пациенти в старческа възраст дозата 5-флуороурацил Ебеве е подобна на тази при възрастни с по-ниска възраст.

4.3 Противопоказания

Флуороурацил не трябва да се използва при:



- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- потискане на костния мозък (миелосупресия);
- сериозни промени в броя на кръвните клетки;
- тежко нарушение на чернодробната функция;
- сериозна инфекция;
- пациенти в лошо здравословно състояние;
- кърмене (вж. точка 4.6);
- известен пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4);
- скорошно, съпътстващо или планирано (в рамките на 4 седмици) лечение с бривудин.

При пациенти с дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), обичайните дози флуороурацил може да доведат до повишаване на нежеланите реакции. Ако се появи тежка нежелана реакция, трябва да се проследява активността на DPD. Флуороурацил не трябва да се прилага при пациенти, които имат дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназата.

Живи ваксини не трябва да прилагат по време на лечение с флуороурацил. Трябва да се избягва контакт с хора, които наскоро са били лекувани с ваксина срещу вируса на полиомиелит.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки при работа с и употреба на 5-флуороурацил

Необходими са повишени мерки за безопасност при прилагане от медицинския персонал и лекарите поради потенциалния мутагенен и карциногенен ефект. При работа с флуороурацил трябва да се избягва контакт с кожата и лигавиците. Продуктът трябва да се приготвя като се използва напълно асептична техника. Препоръчва се използване на работна маса с ламинарен въздушен поток (камина). При работа с флуороурацил трябва да се използват предпазни дрехи.

Кардиотоксичност

Терапията с флуоропиримидин се свързва с кардиотоксичност, която включва миокарден инфаркт, стенокардия, аритмии, миокардит, кардиогенен шок, внезапна смърт, стрес-кардиомиопатия (синдром на Takotsubo) и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани събития са по-чести при пациенти, които получават постоянна инфузия на 5-флуороурацил вместо болус инжекция. Предишна анамнеза за исхемична болест на сърцето може да бъде рисков фактор за някои сърдечни нежелани реакции. Поради това е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти с болка в гърдите по време на курсове на лечение или пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване. Сърдечната функция трябва да се проследява редовно по време на лечението с флуороурацил. В случай на тежка кардиотоксичност, лечението трябва да се преустанови.

Енцефалопатия

Съобщени случаи на енцефалопатии (включително хиперамониемична енцефалопатия, левкоенцефалопатия, синдром на задна обратима енцефалопатия [posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES], енцефалопатия на Wernicke), свързани с лечение с 5-флуороурацил от източници при постмаркетингова употреба. Признаците или симптомите на енцефалопатия са променено психично състояние, обърканост, дезориентация, кома или атаксия. Ако пациентът развие някой от тези симптоми, лечението трябва да се прекъсне и незабавно да се изследват серумните нива на амоняк и витамин B₁. В случай на повишени серумни нива на амоняк или дефицит на витамин B₁, започнете подходяща терапия. Хиперамониемичната енцефалопатия често се среща заедно с лактатна ацидоза.

При приложение на флуороурацил при пациенти с бъбречно и/или чернодробно заболяване е необходимо повишено внимание. Пациентите с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция



функция може да имат повишен риск от хиперамонамиемия и хипермамонемична енцефалопатия.

Тумор лизис синдром

Случаи на тумор лизис синдром, свързани с лечението с флуороурацил, са съобщени от източници при постмаркетингова употреба. Пациентите с повишен риск от тумор лизис синдром (напр. с бъбречно увреждане, хиперурикемия, голям туморен товар, бърза прогресия) следва внимателно да се проследяват. Следва да се обмислят превантивни мерки (напр. хидратация, корекция на нивата на пикочна киселина).

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)

Активността на DPD е скоростоопределяща за катаболизма на 5-флуороурацил (вж. точка 5.2). Поради това пациентите с дефицит на DPD са с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидините, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързана с дефицит на DPD, обикновено възниква по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

Пълен дефицит на DPD

Пълният дефицит на DPD се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на бялата раса). Пациентите с пълен дефицит на DPD са с висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с 5-Флуороурацил Ебеве (вж. точка 4.3).

Частичен дефицит на DPD

Изчислено е, че частичният дефицит на DPD засяга 3-9% от популацията на бялата раса. Пациентите с частичен дефицит на DPD са с повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза за ограничаване на тази токсичност. Дефицитът на DPD трябва да се разглежда като показател, който трябва да се има предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

Изследване за дефицит на DPD

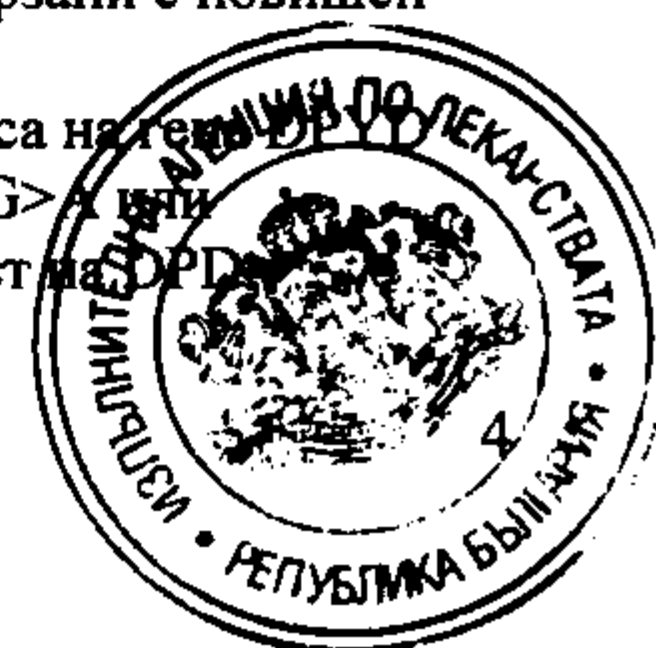
Препоръчва се изследване на фенотипа и/или генотипа преди започване на лечение с 5-Флуороурацил Ебеве, въпреки несигурността по отношение на оптималните методи за изследване преди лечението. Трябва да се имат предвид приложимите клинични указания. Нарушената бъбречна функция може да доведе до повишени нива на урацил в кръвта, което води до повишен риск от грешна диагноза при пациенти с дефицит на DPD с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане.

Генотипна характеристика на дефицит на DPD

При изследване преди лечението за откриване на редки мутации на гена DPYD може да се установят пациенти с дефицит на DPD.

Четири варианта на DPYD с.1905+1G>A [известен също като DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 може да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на DPD. Други редки варианти може също да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации на четирите варианта с най-малко един алел на с.1905+1G>A или с.1679T>G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD.



Пациентите с определени хетерозиготни варианти на DPYD (включително варианти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) имат повишен риск от поява на тежка токсичност, при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на наличие на хетерозиготен генотип с.1905+1G>A в гена DPYD при пациенти от бялата раса е около 1%, 1,1% за с.2846A>T, 2,6-6,3% за вариантите с.1236G>A/НарВ3 и от 0,07 до 0,1% за с.1679T>G.

Данните за честотата на четирите варианта на DPYD в други популации, различни от бялата раса, са ограничени. Понастоящем се счита, че четирите варианта на DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) практически отсъстват в популации от африкански (афро-американски) или азиатски произход.

Фенотипна характеристика на дефицит на DPD

За фенотипно характеризиране на дефицит на DPD се препоръчва преди лечението да се измерят нивата на ендогенния субстрат на DPD урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечението са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и < 150 ng/ml трябва да се счита показателно за частичен дефицит на DPD, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml трябва да се счита показателно за пълен дефицит на DPD и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

Нивата на урацил в кръвта трябва да се тълкуват с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. „Изследване за дефицит на DPD“ по-горе).

Терапевтично лекарствено мониториране (ТЛМ) на 5-флуороурацил

ТЛМ на 5-флуороурацил може да подобри клиничните резултати при пациенти, получаващи непрекъснати инфузии 5-флуороурацил, като намали токсичността и подобри ефикасността. AUC трябва да е между 20 и 30 mg x h/l.

Бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с 5- флуороурацил. Съобщени са случаи с летален изход след такова лекарствено взаимодействие. Трябва да има най-малко 4-седмичен период на изчакване между края на лечение с бривудин и началото на лечение с 5-флуороурацил. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза 5-флуороурацил (вж. точка 4.3 и 4.5).

Ако е необходимо, активността на ензима DPD трябва да се определи преди лечението с 5-флуоропиримидини.

При случайно приложение на бривудин на пациенти, които наскоро са получавали или в момента получават флуоропиримидини, трябва да се преустанови приложението на всички лекарства и да се вземат ефективни мерки за намаляване на токсичността на 5- флуороурацил: Препоръчва се незабавна хоспитализация и предприемане на всички мерки за предотвратяване на системни инфекции и дехидратация.

Пациенти, които приемат едновременно фенитоин с флуороурацил, трябва редовно да се изследват за повишени плазмени нива на фенитоин.

Увреждането на чревната стена изисква симптоматично лечение според степента на увреждането, напр. вливане на течности. Леката диария може да се повлияе от антидиарийни средства. Все пак, само те не са достатъчни при умерена до тежка диария.

Преди и по време на лечението с флуороурацил се препоръчват следните прегледи:

- ежедневен преглед на устната кухина и фаринкса за лигавични промени;
- брой на кръвни клетки, включително диференциална кръвна картина и тромбоцити, преди всяко прилагане на флуороурацил;



- стойности на задържане;
- чернодробни стойности.

При едновременна употреба на флуороурацил и перорални коагуланти, трябва внимателно да се проследяват стойностите на *Quick*.

Пациентите трябва допълнително да бъдат консултирани относно възможната поява на стоматит/мукозит, диария и кървене (особено от стомашно-чревния тракт). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си при поява на такива признаци.

Педиатрична популация

Липсва достатъчно опит относно ефикасността и безопасността на флуороурацил при деца.

5-Флуороурацил Ебеве съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бривудин: описано е клинично значимо взаимодействие между бривудин и флуоропиримидини (напр. капецитабин, 5-флуороурацил, тегафур), в резултат на инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназа от бривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидините, е потенциално летално. Поради това, бривудин не трябва да се приема едновременно с 5-флуороурацил (вж. точки 4.3 и 4.4.). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението с бривудин и началото на лечението с 5-флуороурацил. Лечението с бривудин може да бъде започнато 24 часа след последната доза на 5-флуороурацил.

Всички средства за лечение, влошаващи физическото състояние на пациента, или такива, които нарушават миелоидната функция (напр. други цитостатици), може да повишат токсичността на флуороурацил.

Флуороурацил може да усили кожната токсичност вследствие на лъчелечението.

Калциевият фолинат повишава ефекта на флуороурацил. Вследствие на това клинично взаимодействие може да възникне тежка диария, в някои случаи с летален изход. Съобщавани са такива смъртни случаи, особено при схема на прилагане на i.v. болус от 600 mg/m² телесна повърхност флуороурацил веднъж седмично в комбинация с калциев фолинат.

При едновременно прилагане на фенитоин с флуороурацил са съобщавани повишени плазмени нива на фенитоин, което води до симптоми на интоксикация с фенитоин.

Циметидин, метронидазол и интерфероните могат да повишат плазмените нива на флуороурацил. Това може да усили токсичните ефекти на флуороурацил.

При пациентките, които приемат диуретици от тиазидов тип в допълнение към циклофосфамид, метотрексат и флуороурацил, броят на гранулоцитите е по-малък в сравнение със същия цикъл на лечение с цитостатици без тиазид.

Наблюдавани са отделни случаи на понижаване на стойността на *Quick* при пациенти, лекувани с варфарин, които приемат допълнително само флуороурацил или в комбинация с левамизол.

По време на лечение с флуороурацил и левамизол, често са наблюдавани хепатотоксични ефекти (повишаване на алкалната фосфатаза, трансаминазите или билирубина).



При пациенти с рак на гърдата, приемащи комбинирано лечение с циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил и тамоксифен, се наблюдава повишен риск от възникване на тромбоемболични събития.

В случай на съпътстващо лечение с винорелбин и флуороурацил/фолинова киселина, може да се появи тежък мукозит, с вероятен летален изход.

Изследванията за билирубин и 5-хидроксииндол оцетна киселина в урината може да покажат повишени или фалшиво положителни стойности.

Обща информация

Цитостатиците могат да намалят образуването на антитела след противогрипна ваксинация. Цитостатиците могат да увеличат риска от инфекции след прилагане на жива ваксина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Въпреки това са съобщавани дефекти на плода и спонтанни аборти.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване и да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението с флуороурацил и поне 6 месеца след приключването му. Ако лекарството се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема лекарството, пациентката трябва да бъде напълно информирана за потенциалната опасност за плода като се препоръчва и генетично консултиране. Флуороурацил трябва да бъде използван по време на бременност, само ако потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на плода.

Кърмене

Флуороурацил не трябва да се използва през периода на кърмене.

Фертилитет

На мъжете, лекувани с флуороурацил, се препоръчва да не стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след края му.

Преди лечението трябва да се направи консултация относно криосъхранението на сперма поради възможността от необратимо безплодие вследствие на лечението с флуороурацил.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флуороурацил може да причини гадене и повръщане и така индиректно да наруши способността за шофиране и работа с машини. Поради това пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работата с машини по време на лечението с флуороурацил.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите и сериозни нежелани реакции на флуороурацил са миелотоксичност и стомашно-чревни симптоми.

Оценката на нежеланите реакции е въз основа на следната класификация според честотата:

Много чести	($\geq 1/10$);
Чести	($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
Нечести	($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$);
Редки	($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);



Много редки (<1/10 000);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Много чести: Инфекции

Чести: Имуносупресия с повишена честота на инфекции

Редки: Сепсис

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Миелосупресия (левкопения, неутропения, тромбоцитопения), анемия

Чести: Фебрилна неутропения

Много редки: Агранулоцитоза, панцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: Генерализирани алергични реакции до анафилактичен шок

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна

честота: Повишение на общия тироксин (T₄) и общия трийодтиронин (T₃) в серума без да се увеличава свободния T₄ и TSH и без клинични признаци на хипертиреоидизъм

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Хиперурикемия

С неизвестна честота: Лактатна ацидоза, тумор лизис синдром, хипертриглицеридемия, дефицит на витамин B₁

Нарушения на нервната система

Нечести: Нистагъм, главоболие, виене на свят, симптоми на болест на Паркинсон, пирамидални признаци, еуфория

Редки: Периферна невропатия (при комбинация с лъчелечение)

Много редки: Дисгеузия, левкоенцефалопатия, включително атаксия, остър церебрален синдром, нарушения на говора, обърканост, нарушена ориентация, миастения, афазия, гърчове или кома.

С неизвестна

честота: Хиперамонемична енцефалопатия, синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES), енцефалопатия на Wernicke.

Нарушения на очите

Нечести: Прекомерно сълзене, замъглено зрение, нарушено движение на очите, неврит на зрителния нерв, диплопия, намаляване на зрителната острота, фотофобия, конюнктивит, блефарит, ектропия поради драскотини, лакримална фиброза.

Сърдечни нарушения

Много чести: Промени в ЕКГ, типични за исхемия.

Чести: Болка в гърдите, подобна на стенокардия.

Нечести: Аритмия, инфаркт на миокарда, миокардна исхемия, миокардит, сърдечна недостатъчност, дилатативна кардиомиопатия, кардиогенен шок.

Много редки: Сърдечен арест, внезапна сърдечна смърт.



С неизвестна честота:

Перикардит, стрес-индуцирана кардиомиопатия (синдром на Takotsubo).

Съдови нарушения

Нечести: Хипотония.

Редки: Тромбофлебит.

С неизвестна честота:

Церебрална, интестинална и периферна исхемия, синдром на Рейно, тромбоемболизъм.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: Бронхоспазъм, епистаксис.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Стомашно-чревни нежелани реакции (потенциално животозастрашаващи) като мукозит (стоматит, фарингит, езофагит, проктит), анорексия, (водниста) диария, гадене и повръщане (вж. точка 4.4).

Нечести: Дехидратация, както и язви и кръвоизливи в стомашно-чревния тракт, некроза.

С неизвестна честота: Чревна пневматоза, ентероколит, колит (включително некротизиращ колит)

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Увреждане на чернодробните клетки, холецистит без образуване на камъни.

Много редки: Чернодробна некроза (в някои случаи – с летален изход).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Алоpecia, синдром "ръка-крак" (вж. по-долу), свързан с дизестезия, както и със зачервяване, оток, болка и десквамация на кожата на дланите и ходилата.

Нечести: Екзантем, промени на кожата (суха кожа, ерозия/фисури, еритем, макулопапулозен обрив, придружен със сърбеж), дерматит, уртикария, фоточувствителност, хиперпигментация на кожата, хиперпигментация под формата на ивици или депигментация около вените, промени на ноктите (напр. дифузна повърхностна синя пигментация, хиперпигментация, дистрофия на ноктите, болка и удебеляване на нокътното легло, паронихия) и онихолиза.

С неизвестна честота: Кожен лупус еритематодес

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Забавено зарастване на рани, изтощение, обща слабост, умора, липса на енергичност, треска.

С неизвестна честота: Локална реакция, причинена от екстравазация (болка, подуване, еритем)

честота:

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Миелосупресията е нежелана реакция, която ограничава дозата (вж. също точка 4.2 и 4.4)



Степента (NCI степени I - IV) на миелосупресия зависи от начина на приложение (i.v. болус инжекция или i.v. продължителна инфузия) и дозата.

Неутропения се наблюдава след всеки терапевтичен цикъл при инжектиране на i.v. болус в съответната доза. Надир по принцип се постига между 9^{-ия} и 14^{-ия} ден от лечението, понякога до 20^{-ия} ден от лечението, а нормални стойности се постигат обикновено след 30^{-ия} ден.

Сърдечни нарушения

Кардиотоксичните нежелани реакции обикновено възникват по време или няколко часа след терапевтичния цикъл.

Пациенти с предшестващи сърдечни съдови заболявания или кардиомиопатия са в повишен риск от развитие на кардиотоксични ефекти.

Стомашно-чревни нарушения

Степента (NCI степени I - IV) на стомашно-чревните нарушения зависи от дозата и начина на приложение. При интравенозна продължителна инфузия е установено, че стоматитът е по-вероятна дозо-ограничаваща нежелана реакция в сравнение с миелосупресията.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Така нареченият синдром "ръка-крак", свързан с дизестезия, както и с зачервяване, оток, болка и десквамация на кожата на дланите и ходилата, е много честа нежелана реакция след интравенозна продължителна инфузия и честа нежелана реакция след интравенозна болус инжекция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

Следните нежелани реакции се проявяват в най-силна степен след предозиране: гадене, повръщане, диария, тежък мукозит, язви и кръвоизливи в стомашно-чревния тракт, миелосупресия (тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза).

Лечение на интоксикация

Ако се проявят симптоми на интоксикация, трябва да се спре веднага прилагането на флуороурацил. Трябва да се предприеме симптоматично лечение.

Изразената миелосупресия трябва да се лекува в болнични условия. Това включва при необходимост вливане на кръвни компоненти и антибиотично лечение. Може да е необходимо пациентът да бъде преместен в асептична стая.

Хематологичните показатели трябва да бъдат проследявани до 4 седмици след предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: пиримидинов аналози АТС-класификация: L01B C02

5-Флуороурацил е антиметаболит и като пиримидинов антагонист инхибира клетъчното делене като повлиява синтеза на ДНК. Самият 5-флуороурацил е лишен от антинеопластична активност. Активността възниква в организма след ензимно превръщане на 5-флуороурацил във фосфорилираните форми 5-флуороуридин и 5-флуородеоксиуридин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Съществуват големи между- и вътре индивидулни различия в абсорбцията на 5-флуороурацил в стомашно-чревния тракт след перорално приложение. 5-флуороурацил се подлага на чернодробна елиминация при първото му преминаване през черния дроб.

Бионаличността е между 0% и 80%. 5-флуороурацил Ебеве се прилага само интравенозно и интраартериално.

Разпределение

След интравенозно приложение, 5-флуороурацил се разпределя в организма и се открива най-вече в бързо пролифериращи тъкани като костен мозък, чревна лигавица и неоплазми; 5-Флуороурацил преминава кръвно-мозъчната бариера и плацентата.

Обемът на разпределение е 0,12 l/kg телесна маса; свързването с плазмените протеини е около 10%.

Биотрансформация

5-Флуороурацил се метаболизира в черния дроб подобно на урацил. Под действие на ензими 5-флуороурацил се превръща бързо в своя активен метаболит дихидро-5-флуороурацил, чийто полуживот е значително по-дълъгот този на 5- флуороурацил. Следващите нетоксични продукти на разпада са въглероден диоксид и урея.

5-Флуороурацил се катаболизира чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH2). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая, бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицитът на DPD може да доведе до повишена токсичност на 5-флуороурацил (вж. точка 4.3 и 4.4).

Елиминиране

Средният плазмен полуживот на елиминация е около 10 до 20 минути и е дозозависим. Три часа след интравенозно приложение в плазмата не се открива свободно лекарство.

5- Флуороурацил най-вече (60-80%) се отделя като въглероден диоксид през белите дробове. На второ място 5-флуороурацил се отделя чрез бъбреците като непроменено лекарство (7-20%), като приблизително 90% се отделят в първия час. Бъбречният клирънс е около 170-180 ml/min. Ако бъбречната функция е намалена, елиминирането е по-бавно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Съобщенията от проучванията върху животни трябва да се разглеждат във връзка с фармакологичния ефект на лекарството. При плъхове 5-флуороурацил предизвиква хромозомни аберации в сперматогониите и временно безплодие. При някои видове (напр. плъхове, мишки, зайци и маймуни) се съобщава за тератогенни и фетотоксични ефекти. Дози, сравними с човешките дози на база mg/kg (без направени съответни корекции за възможно по-ниско системно разпределение при лабораторните животни в сравнение с



пациентите). 5-флуороурацил предизвиква мутагенни промени при някои тестови системи. Независимо от липсата на данни за канцерогенни ефекти, би могло да се очаква канцерогенен потенциал на 5-флуороурацил поради механизма му на действие и известната мутагенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен тези, споменати в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява.

Съхранявайте контейнера в картонената опаковка, за да го предпазите от светлина. Изтегляйте разтвора от флакона непосредствено преди употреба.

Ако в резултат на съхранение при ниски температури се е образувал преципитат, разтворете го чрез нагряване до 60°C при непрекъснато енергично разклащане. Преди употреба охладете до телесна температура.

Инфузионните разтвори на 5-флуороурацил в 5% глюкоза и в 0,9% натриев хлорид с концентрации 0,35 и 15,0 mg/ml остават стабилни в продължение на 28 дни в хладилник, на стайна температура, предпазени от светлина, но също така и на светло.

Не е наблюдавана несъвместимост с тези изпитани вещества за разреждане.

Съгласно „Насоки за съхранение на максимален срок на годност за стерилни продукти след първото им отваряне или след разтварянето им”, публикувани от Европейската агенция за оценяване на лекарствените продукти, от микробиологична гледна точка, инфузиите не трябва да се съхраняват повече от 24 часа освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни ампули или флакони от тъмно стъкло, хидролитичен клас I, поставени в картонени кутии.

Флаконите са със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг "Onco safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.



5-флуороурацил Ебеве 250 mg: 1 флакон от 5 ml/ 5 ампули от 5 ml
5-флуороурацил Ебеве 500 mg: 1 флакон от 10 ml/ 5 ампули от 10 ml
5-флуороурацил Ебеве 500 mg: 10 ампули от 10 ml
5-флуороурацил Ебеве 500 mg: 10 флакона от 10 ml
5-флуороурацил Ебеве 1000 mg: 1 флакон от 20 ml
5-флуороурацил Ебеве 1000 mg: 10 флакона от 20 ml
5-флуороурацил Ебеве 2500 mg: 1 флакон от 50 ml
5-флуороурацил Ебеве 5000 mg: 1 флакон от 100 ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

5-Флуороурацил трябва да се разрежда с физиологичен разтвор на натриев хлорид или с 5% разтвор на глюкоза.

Калциев фолинат Ебеве

Смес от 1000 mg Калциев фолинат Ебеве (100 ml калциев фолинат Ебеве 10 mg/ml) с 5000 mg 5-флуороурацил Ебеве (100 ml от 50 mg/ml) и 40 ml физиологичен разтвор в инфузионна помпа са стабилни при стайна температура до 48 часа.

Както при употреба на други цитотоксични лекарствени продукти, така и при 5-флуороурацил трябва да се вземат специални мерки при работа с продукта – употреба на предпазни ръкавици, маска за лицето, защитно облекло и по възможност да се работи в помещение, предназначено за тази цел. Контакт с кожата и лигавиците трябва да се избягва, а в случай на контакт е необходимо обилно измиване с вода и сапун. При попадане в очите трябва веднага да се изплакнат обилно с вода и незабавно да се потърси лекарска помощ. Бременни жени не трябва да боравят с 5- флуороурацил.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.No: 20000369

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

Дата на първо разрешаване: 12 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване: 07 март 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

