

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluorouracil Accord, 50 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 50 mg fluorouracylu (w postaci wytworzonej *in situ* soli sodowej).

Każda fiolka o pojemności 5 mL zawiera 250 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 10 mL zawiera 500 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 20 mL zawiera 1000 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 50 mL zawiera 2500 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 100 mL zawiera 5000 mg fluorouracylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 8,25 mg/mL (0,360 mmol/mL) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Klarowny i bezbarwny do lekkożółtego roztwór o pH w zakresie 8,6 – 9,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fluorouracyl jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

Fluorouracyl wskazany jest w leczeniu niżej wymienionych nowotworów złośliwych i chorób:

- w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy,
- w leczeniu zaawansowanego raka żołądka,
- w leczeniu zaawansowanego raka trzustki,
- w leczeniu zaawansowanego raka przełyku,
- w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi,
- w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych,
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Fluorouracyl powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym.

Pacjenci muszą być ściśle i często monitorowani w trakcie leczenia. Ryzyko i korzyści wynikające z podania produktu leczniczego powinny być rozważone indywidualnie w stosunku do każdego

pacjenta przed każdym podaniem produktu leczniczego.

Sposób podawania

Fluorouracyl można podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym trwającym do kilku dni.

Przedstawione zalecenia są ogólne. Przed podaniem produktu leczniczego należy odnieść się do obowiązujących lokalnych lub międzynarodowych wytycznych.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem i podaniem produktu leczniczego.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie dożylne:

Dawka 5-fluorouracylu i schemat dawkowania zależą od wybranego schematu leczenia, wskazania, ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz zastosowanego wcześniej leczenia. Schematy leczenia różnią się w zależności od zastosowania fluorouracylu w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi lub zastosowania jednocześnie dawki kwasu folinowego.

Liczba cykli leczenia powinna zostać określona przez lekarza prowadzącego w oparciu o lokalnie obowiązujące protokoły leczenia i wytyczne, biorąc pod uwagę powodzenie leczenia oraz indywidualną tolerancję pacjenta.

Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów, u których występują którekolwiek z poniższych objawów:

- ciężkie wyniszczenie organizmu,
- pacjenci są po ciężkim zabiegu chirurgicznym przebytym w ciągu ostatnich 30 dni,
- zmniejszenie czynności szpiku kostnego,
- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku otrzymujący fluorouracyl powinni być monitorowani przed każdym podaniem leku w kierunku wystąpienia toksyczności hematologicznej (zmniejszenie ilości płytek krwi, leukocytów i granulocytów), toksyczności układu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub toksyczności neurologicznej oraz, jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego lub wstrzymać jego podawanie.

Konieczność dostosowania dawki leku lub przerwania leczenia zależą od wystąpienia działań niepożądanych. Wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej takich jak: zmniejszona liczba leukocytów ($\leq 3500/\text{mm}^3$) i (lub) płytek krwi ($\leq 100000/\text{mm}^3$) może wymagać przerwania leczenia. Decyzję o wznowieniu leczenia podejmuje lekarz w zależności od sytuacji klinicznej.

Rak jelita grubego:

Fluorouracyl stosuje się w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy w wielu schematach leczenia.

Preferowane jest stosowanie fluorouracylu z kwasem folinowym. Powszechnie stosowane schematy leczenia również łączą podawanie fluorouracylu z kwasem folinowym oraz innymi lekami chemioterapeutycznymi takimi jak irinotekan (FOLFIRI I FLIRI), oksaliplatyną (FOLFOX) lub razem z irinotekaniem i oksaliplatyną (FOLFIRINOX).

Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu wynosi od 200 do 600 mg/m² powierzchni ciała. Dawkowanie różni się także w zależności od sposobu podania leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w ciągłym wlewie dożylnym.

Schematy dawkowania różnią się w zależności od zastosowanego trybu leczenia chemioterapeutycznego, podawanie fluorouracylu może być powtarzane, co tydzień, co dwa miesiące lub raz na miesiąc.

Liczba cykli różni się w zależności od zastosowanego schematu leczenia oraz od oceny klinicznej

opartej na powodzeniu zastosowanej terapii oraz tolerancji pacjenta na produkcie leczniczego.

Rak piersi:

Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem i metotreksatem lub epirubicyną i cyklofosfamidem lub metotreksatem i leukoworyną.

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 500-600 mg/m² powierzchni ciała, podawana w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powtarzana w razie konieczności, co 3-4 tygodnie.

W leczeniu uzupełniającym pierwotnego, inwazyjnego raka piersi leczenie zazwyczaj obejmuje 6 cykli.

Rak żołądka oraz połączenia żołądkowo-przelykowego:

Zalecana okołooperacyjna chemioterapia obejmuje schemat ECF, czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m² powierzchni ciała/dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie. Zaleca się zastosowanie 6 cykli leczenia, w zależności od powodzenia leczenia i tolerancji pacjenta na produkcie leczniczego.

Rak przełyku:

Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cisplatyną, lub cisplatyną i epirubicyną lub epirubicyną i oksaliplatyną. Dawka waha się w granicach 200-1000 mg/m² powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

W przypadku nowotworu dolnej części przełyku zaleca się okołooperacyjną chemioterapię obejmującą schemat ECF, czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m² powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie powtarzana cyklicznie.

W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze.

Rak trzustki:

Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z kwasem folinowym lub gemcytabiną. Dawka waha się w granicach 200-500 mg/m² powierzchni ciała na dobę podawana we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub wlewie dożylnym w zależności od zastosowanego schematu leczenia i powtarzana cyklicznie.

Rak głowy i szyi:

Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną. Dawka waha się w granicach 600-1200 mg/m² powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby zaleca się zachowanie ostrożności, a także może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Fluorouracil Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku, ale przy ustalaniu dawki należy wziąć pod uwagę wszelkie schorzenia współistniejące.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:

- Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Potencjalnie ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna)
- U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym
- U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych
- Leczenia chorób niezłośliwych
- Ciężkich zaburzeń czynności wątroby
- Jeśli pacjent był leczony brywudyną, sorywudyną lub ich chemicznymi analogami, które są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU - dehydrogenazy dihydropyrimidyny (ang. dihydropyrimidine dehydrogenase – DPD) (patrz punkt 4.5). Fluorouracylu nie wolno stosować w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia brywudyną, sorywudyną lub ich chemicznie pokrewnymi analogami.
- Fluorouracylu nie wolno podawać pacjentom homozygotycznym względem dehydrogenazy dihydropyrimidyny.
- U kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).
- U pacjentów z rozpoznanym całkowitym niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fluorouracil Accord wyłącznie przez lub pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu silnie działających leków przeciwnowotworowych i mającego sprzęt, który pozwoli na regularne kontrolowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie i po podaniu produktu leczniczego.

Leczenie początkowe należy przeprowadzić w warunkach szpitalnych.

Zaburzenia hematologiczne

Fluorouracyl może powodować mielosupresję (w tym m.in. leukopenię, granulocytopenię, pancytopenię i trombocytopenię).

Właściwe leczenie produktem leczniczym Fluorouracil Accord zazwyczaj prowadzi do wystąpienia leukopenii, najmniejsza liczba krwinek białych (ang. white blood cells – WBC) najczęściej występuje między 7. a 14. dniem pierwszego cyklu leczenia, a w sporadycznych przypadkach nawet do 20. dnia. Powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w ciągu 30 dni. Zaleca się codzienną kontrolę liczby płytek krwi i WBC. Należy przerwać stosowanie leku, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej wartości $100\,000/\text{mm}^3$ lub WBC poniżej $3500/\text{mm}^3$. Zaleca się umieszczenie pacjenta w izolowanych warunkach w szpitalu i zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego przeciw zakażeniom układowym, jeżeli całkowita liczba WBC jest mniejsza niż $2000/\text{mm}^3$, a zwłaszcza, gdy wystąpi granulocytopenia.

Ciężka mielosupresja prowadzi do zakażeń. Zakażenia te mogą być łagodne, ale także ciężkie, a czasami zakończone zgonem.

Wpływ na przewód pokarmowy

Należy przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia pierwszych objawów owrzodzeń jamy ustnej lub działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek innego miejsca. Ze względu na małą różnicę między dawką skuteczną a toksyczną, reakcja terapeutyczna jest mało prawdopodobna bez wystąpienia pewnych objawów toksyczności. Dlatego należy zachować ostrożność w doborze

pacjentów i ustalaniu dawkowania. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia toksyczności ostrej.

Pacjenci szczególnego ryzyka

Fluorouracyl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali duże dawki napromieniania miednicy lub leków alkilujących, a także u pacjentów z rozległym zajęciem szpiku kostnego przez przerzuty nowotworowe. Leczenie fluorouracylem może nasilać martwicę spowodowaną promieniowaniem.

Pacjenci przyjmujący fenytoinę jednocześnie z fluorouracylem powinni być poddawani regularnym badaniom ze względu na możliwość zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku lub osłabionych, ponieważ u tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Fluorouracyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzenia czynności wątroby lub żółtaczką.

Kardiotoksyczność

Przypadki działania kardiotoksycznego miały związek z leczeniem fluoropirymidynami i obejmowały: zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, nagłą śmierć, kardiomiopatię stresową (zespół takotsubo) i zmiany w elektrokardiogramie (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Te działania niepożądane występują częściej u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracylu w ciągłej infuzji zamiast w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie może być czynnikiem ryzyka wystąpienia niektórych działań niepożądanych dotyczących serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił ból w klatce piersiowej oraz u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Podczas leczenia fluorouracylem należy regularnie kontrolować czynność serca. Jeśli wystąpią objawy ciężkiej kardiotoksyczności, leczenie należy przerwać.

Działanie immunosupresyjne

Należy unikać zastosowania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl ze względu na ryzyko ciężkich lub zagrażających życiu zakażeń. Należy unikać kontaktu z osobami, które niedawno otrzymały szczepionkę przeciwko wirusowi polio. Można podawać szczepionki zawierające martwe drobnoustroje lub inaktywowane; jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Zespół ręka-stopą

Podawanie fluorouracylu wiąże się z występowaniem zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, zwanego także zespołem ręka-stopą. Fluorouracyl podawany w ciągłym wlewie może zwiększać częstość występowania i nasilenie erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej. Po przerwaniu leczenia objawy ustępują stopniowo w ciągu 5 do 7 dni.

Encefalopatia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki encefalopatii (w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii [ang posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES), encefalopatii Wernickiego] związanych z leczeniem 5-fluorouracylem. Do objawów encefalopatii należą: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka i ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy przerwać leczenie i natychmiast oznaczyć stężenie amoniaku i witaminy B1 w surowicy. Jeśli stwierdzi się jego podwyższoną wartość lub niedobór witaminy B1, należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Encefalopatia hiperamonemiczna często występuje wraz z kwasicą mleczanową.

Należy zachować ostrożność podczas podawania fluorouracylu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby ryzyko wystąpienia hiperamonemii i encefalopatii hiperamonemicznej może być zwiększone.

Zespół rozpadu guza

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fluorouracyl do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza związanego z leczeniem fluorouracylem. Należy ściśle monitorować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, dużą masą guza, szybką progresją choroby). Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych (np. nawodnienie, korekta wysokiego stężenia kwasu moczowego).

Niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD)

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności.

Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego Fluorouracil Accord (patrz punkt 4.3).

Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Zaburzona czynność nerek może prowadzić do zwiększenia stężenia uracylu we krwi, co zwiększa ryzyko błędów w rozpoznaniu niedoboru DPD u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 16 ng/mL oraz < 150 ng/mL wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/mL wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn. Należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyniku stężenia uracylu we krwi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. (patrz „Badanie niedoboru DPD” powyżej).

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu może poprawić wyniki kliniczne u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w infuzjach ciągłych w skutek zmniejszenia toksyczności i poprawy skuteczności. Wartość AUC powinna znajdować się w zakresie od 20 do 30 mg x h/l.

Reakcje nadwrażliwości na światło

U niektórych pacjentów po podaniu fluorouracylu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na światło. Zaleca się ostrzeganie pacjentów, aby unikali długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne (patrz punkt 4.8).

Połączenie fluorouracylu i kwasu folinowego

Profil toksyczności fluorouracylu może być wzmocniony lub zmieniony przez kwas folinowy. Najczęstszymi objawami toksyczności są: leukopenia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, które mogą ograniczać dawkę. W przypadku jednoczesnego stosowania fluorouracylu i kwasu folinowego, dawka fluorouracylu musi być bardziej zredukowana, jeśli wystąpią objawy toksyczności niż w przypadku monoterapii fluorouracylem. Objawy toksyczności u pacjentów leczonych fluorouracylem w skojarzeniu z kwasem folinowym są podobne jak u tych leczonych tylko fluorouracylem.

Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego obserwuje się częściej, mogą one być cięższe, a nawet zagrażające życiu (zwłaszcza zapalenie jamy ustnej i biegunka). W ciężkich przypadkach należy przerwać podawanie fluorouracylu i kwasu folinowego i włączyć dożylne leczenie podtrzymujące. Pacjenci zostaną poinformowani, aby natychmiast zgłaszać lekarzowi, jeśli zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia łagodne do umiarkowanych) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) wystąpią dwa razy na dobę.

Sód

Fluorouracyl Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 7,78 mmol (178,2 mg) sodu w maksymalnej dobowej dawce (600 mg/m² powierzchni ciała). Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brywudyna i sorywudyna

Brywudyna, sorywudyna lub ich chemicznie pokrewne analogi nieodwracalnie hamują DPD, powodując znaczny wzrost ekspozycji na fluorouracyl. Może to prowadzić do zwiększonej toksyczności związanej z fluoropirymidyną, która może zakończyć się zgonem. Dlatego można zastosować inną terapię przeciwwirusową lub pomiędzy podaniem brywudyny, sorywudyny lub ich analogów a rozpoczęciem leczenia fluorouracylem należy zachować co najmniej 4-tygodniową przerwę (patrz punkt 4.3). W razie przypadkowego podania analogów nukleozydów hamujących aktywność DPD pacjentom leczonym fluorouracylem, należy podjąć skuteczne działania w celu zmniejszenia toksyczności fluorouracylu. Zalecana jest natychmiastowa hospitalizacja.

Leki cytotoksyczne

Zgłaszano różne produkty lecznicze mogące modulować biochemiczną skuteczność przeciwnowotworową lub toksyczne działanie fluorouracylu. Do często stosowanych produktów leczniczych należą: metotreksat, metronidazol, kwas folinowy, interferon alfa i allopurynol.

Folinian wapnia (kwas folinowy)

Kwas folinowy zwiększa wiązanie fluorouracylu z syntazą tymidylanową. Zarówno skuteczność jak i toksyczność fluorouracylu może być zwiększona w przypadku stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym. Działania niepożądane mogą być bardziej widoczne; może wystąpić ciężka biegunka. Obserwowano występowanie ciężkich, zagrażających życiu biegunek w przypadku podawania fluorouracylu w dawce 600 mg/m² powierzchni ciała [podanie dożylnie (bolus) raz w tygodniu] w skojarzeniu z kwasem folinowym.

W skojarzeniu z innymi substancjami mielosupresyjnymi konieczne jest dostosowanie dawki. Jednoczesna lub uprzednio zastosowana radioterapia może wymagać zmniejszenia dawki. Kardiotoksyczność antracyklin może się zwiększyć.

Należy unikać jednoczesnego stosowania fluorouracylu z klozapiną ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy.

Zgłoszono zwiększoną częstość występowania zawału mózgu u pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła leczonych 5-fluorouracylem i cispłatyną.

Fenytoina

U pacjentów przyjmujących fluorouracyl należy regularnie monitorować stężenie fenytoiny oraz może również zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki fenytoiny. Zgłaszano toksyczność związaną ze zwiększonym stężeniem fenytoiny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny z fluorouracylem lub jego analogami. Nie przeprowadzono swoistych badań interakcji leków z fenytoiną, ale przypuszcza się, że mechanizm interakcji polega na hamowaniu izoenzymu CYP2C9 lub CYP2C19 przez fluorouracyl (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

U kilku pacjentów z ustabilizowanym leczeniem warfaryną, po rozpoczęciu leczenia fluorouracylem zgłaszano znaczne wydłużenie czasu protrombinowego i zwiększenie wskaźnika INR (ang. International Normalized Ratio). U pacjentów przyjmujących fluorouracyl należy regularnie monitorować odpowiednią reakcję przeciwzkrzepową na warfarynę i inne leki zawierające pochodne kumaryny.

Cymetydyna, metronidazol i interferon mogą zwiększać stężenie fluorouracylu w osoczu i w konsekwencji nasilać jego toksyczność.

Fluorouracyl nasila działanie innych leków cytostatycznych oraz leczenia napromienianiem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych powodowało bardziej wyraźny spadek liczby granulocytów w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali tiazydów.

U pacjentów otrzymujących fluorouracyl w połączeniu z lewamizolem często obserwowano wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz (AspAT, AlAT), bilirubiny).

U pacjentów z rakiem piersi zastosowanie skojarzonej terapii cyklofosfamidu, metotreksatu, fluorouracylu i tamoksyfenu zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Podczas jednoczesnego podawania winorelbiny i fluorouracylu/kwasu folinowego może wystąpić poważne, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Należy unikać podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje pacjentom z obniżoną odpornością.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby unikały zajścia w ciążę i stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia fluorouracylem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli lek jest stosowany w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy ją dokładnie poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu i, jeśli jest to właściwe i dostępne, zalecić poradnictwo genetyczne.

Ciąża

Fluorouracyl podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Nie ma wystarczających i dobrze kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży, jednakże zgłaszano wady płodu i poronienia.

W oparciu o działanie teratogenne wykryte w badaniach na zwierzętach, fluorouracyl można uznać za środek mogący powodować wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Fluorouracyl należy stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Zgłaszano przypadki pomyślnych ciąż u pacjentek, które otrzymały chemioterapię w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fluorouracyl przenika do mleka ludzkiego, dlatego należy przerwać karmienie piersią, jeśli matka przyjmuje fluorouracyl (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ fluorouracylu na gonady i zdolność reprodukcyjną u ludzi nie jest w pełni poznany. Jednak badania na zwierzętach wskazują na upośledzoną płodność samców i samic (patrz punkt 5.3). Ponadto leki hamujące syntezę DNA, RNA i białek (takie jak fluorouracyl) prawdopodobnie zakłócają gametogenezę.

Mężczyznom leczonym fluorouracylem zaleca się, aby nie planowali poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni zasięgnąć porady dotyczącej zachowania płodności, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia fluorouracylem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt leczniczy Fluorouracil Accord może wywoływać działania niepożądane, takie jak nudności i wymioty. Może również mieć działanie niepożądane na układ nerwowy i prowadzić do zmian widzenia, które mogłyby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie ciężkich maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Mielosupresja Neutropenia Małopłytkowość Leukopenia Agranulocytoza Niedokrwistość Pancytopenia
Często	Gorączka neutropeniczna
Częstość nieznana	Granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo często	Skurcz oskrzeli Immunosupresja
Rzadko	Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna Wstrząs anafilaktyczny
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia Zapalenie gardła
Często	Posocznica
Częstość nieznana	Wstrząs septyczny Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc Zakażenie dróg moczowych Zapalenie tkanki łącznej
Badania laboratoryjne	
Często	Zmiany w zapisie EKG
Zaburzenia hormonalne	
Rzadko	Zwiększone stężenie tyroksyny Zwiększone stężenie trójiodotyroniny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperurykemia
Niezbyt często	Odwodnienie organizmu
Częstość nieznana	Zmniejszony apetyt Kwasica mleczanowa Zespół rozpadu guza Hipertriglicydermia

	Niedobór witaminy B1
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Nastój euforyczny
Rzadko	Stan splątania
Bardzo rzadko	Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Oczopląs Ból głowy Zawroty głowy Objawy choroby Parkinsona Objawy piramidowe Senność
Bardzo rzadko	Leukoencefalopatia Zespół mózdkowy Dyzartria Miastenia Afazja Drgawki Śpiączka
Częstość nieznana	Neuropatia obwodowa Padaczka Encefalopatia hiperamonemiczna Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) Encefalopatia Wernickiego
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	Niewydolność nerek
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zwiększone łzawienie Niewyraźne widzenie Zaburzenia ruchu gałek ocznych Zapalenie nerwu wzrokowego Podwójne widzenie Zmniejszenie ostrości widzenia Światłowstręt Zapalenie spojówek Zapalenie powiek Odwinięcie powieki Niedrożność kanalikula łzowego
Zaburzenia serca	
Bardzo często	EKG z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego
Często	Zawał mięśnia sercowego Dusznicza bolesna
Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca Niedokrwienie mięśnia sercowego Zapalenie mięśnia sercowego Niewydolność serca Kardiomiopatia zastoinowa Wstrząs kardiogeny
Bardzo rzadko	Zatrzymanie akcji serca Nagła śmierć sercowa

Częstość nieznana	Zakrzep wewnątrżsercowy Zapalenie osierdzia Zespół takotsubo (kardiomiopatia stresowa)
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Rzadko	Niedokrwienie mózgu Niedokrwienie jelit Niedokrwienie obwodowe Zespół Raynauda Choroba zakrzepowo-zatorowa Zakrzepowe zapalenie żył
Częstość nieznana	Krwotok
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, zapalenie gardła, zapalenie odbytnicy) Jadłowstręt Biegunka Nudności Wymioty
Niezbyt często	Wrzody żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Złuszczenie błony śluzowej przewodu pokarmowego
Częstość nieznana	Smoliste stolce Odma pęcherzykowa jelit Zapalenie jelit Zapalenie jelita grubego (w tym martwicze zapalenie jelita grubego)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Uszkodzenie komórek wątroby
Bardzo rzadko	Martwica wątroby Stwardnienie dróg żółciowych Zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręką–stopa)
Niezbyt często	Zapalenie skóry Sucha skóra Powstawanie nadżerek i szczelin Rumień Swędząca wysypka grudkowo-plamista Wysypka Pokrzywka Wrażliwość na światło Przebarwienia skóry Przebarwienia lub odbarwienia w okolicy żył Pigmentacja paznokci Dystrofia paznokci Zaburzenia łożyska paznokcia Zanokcica Onycholiza
Częstość nieznana	Toczeń rumieniowaty (postać skórna)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Azoospermia

	Zaburzenia owulacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Opóźnione gojenie się ran Krwawienie z nosa Złe samopoczucie Astenia Zmęczenie
Częstość nieznana	Gorączka Ból w klatce piersiowej Odbarwienie w miejscu wstrzyknięcia Reakcja miejscowa spowodowana wynaczynieniem (ból, obrzęk, rumień)

Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

Obserwowany początek mielosupresji występował między 7-10 dniem, nadir między 9-14 dniem, a normalizacja nastąpiła między 21-28 dniem.

Zaburzenia serca

Zdarzenia niepożądane o charakterze kardi toksycznym występują najczęściej podczas lub w ciągu kilku godzin po pierwszym cyklu leczenia.

Zwiększone ryzyko kardi toksyczności występuje u pacjentów z przebytą chorobą wieńcową lub kardiomiopatią (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zgłaszano przypadki martwicy wątroby zakończone zgonem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Duże dawki lub długotrwałe leczenie fluorouracylem może powodować zagrażające życiu objawy zatrucia, takie jak nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza).

Zalecane postępowanie obejmuje przerwanie podawania produktu leczniczego i zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, którzy zostali narażeni na przedawkowanie fluorouracylu powinny być monitorowani hematologicznie przez okres co najmniej czterech tygodni. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości, należy podjąć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC02.

Mechanizm działania

Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa jako antymetabolit. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może być także włączony do RNA hamując jego syntezę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po szybkim podaniu dożylnym (10–15 mg/kg mc.) maksymalne stężenie w osoczu (24–125 mikrogramów/mL) osiągnięte jest w ciągu kilku minut.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym fluorouracyl ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i w ciągu 3 godzin jest eliminowany z krwi krążącej. Po przemianie do nukleotydu, wychwytywany jest preferencyjnie przez komórki szybko dzielące się i komórki guza. Fluorouracyl łatwo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i tkanki mózgowej.

Metabolizm

5-fluorouracyl jest katabolizowany przez enzym dehydrogenazę dihydropirymidyny (DPD) do znacznie mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH2). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień pirymidynowy z wytworzeniem kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie beta-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do alfa-fluoro-beta-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększonej toksyczności 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.3 i 4.4). Główna część fluorouracylu jest szybko metabolizowana w wątrobie do farmakologicznie nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym okres półtrwania w osoczu wynosi około 16 minut i zależy od wielkości dawki. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki fluorouracylu około 15% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 6 godzin, z czego ponad 90% w ciągu pierwszej godziny. Pozostała część jest metabolizowana głównie w wątrobie, w sposób typowy dla uracylu.

Szczególne populacje

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek metabolizm i (lub) eliminacja fluorouracylu są zmniejszone, co może wymagać redukcji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach po wielokrotnym podaniu u szczurów, kotów i psów zgłaszano działania niepożądane fluorouracylu. Głównymi narządami toksycznego działania u szczurów były: przewód pokarmowy, układ krwiotwórczy i limfatyczny, wątroba, nerki i jądra. U szczurów obserwowano kardiotoxycność, a u kotów i psów neurotoksycność.

W większości przeprowadzonych badań *in vitro* i *in vivo* fluorouracyl wykazywał działanie genotoksyczne.

Dane niekliniczne nie są jednoznaczne w odniesieniu do działania rakotwórczego. Niemniej jednak nie można całkowicie wykluczyć ryzyka działania rakotwórczego.

Wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wskazują, że fluorouracyl może wpływać na funkcje rozrodcze i płodność samców szczurów. Fluorouracyl był toksyczny dla męskich narządów rozrodczych, powodując zmiany w organizacji chromosomów spermatogonii, hamowanie różnicowania plemników i przejściową niepłodność u samców szczurów.

Podawanie samicom szczurów dawki ≥ 25 mg/kg (0,33 x dawki u ludzi wynoszącej 12 mg/kg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) co tydzień przez 3 tygodnie powodowało zmniejszenie płodności samic, utratę przedimplantacyjną i zwiększenie nieprawidłowości chromosomalnych w zarodkach.

Fluorouracyl wykazywał działanie toksyczne dla płodu i teratogenne u myszy, szczurów i chomików. Na podstawie działania teratogenne wykrytego w badaniach na zwierzętach (w których stosowane dawki były 1 do 3 razy większe niż maksymalna dawka zalecana dla ludzi), fluorouracyl można uznać za środek mogący powodować wady rozwojowe płodu. Do wad rozwojowych płodu należały rozszczep podniebienia, wady szkieletu oraz deformacje kończyn i ogona. Nie badano potencjalnego wpływu fluorouracylu na rozwój okołoporodowy i pourodzeniowy u zwierząt. Jednak u szczurów stwierdzono, że fluorouracyl przenika przez barierę łożyskową i powoduje śmiertelność płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Fluorouracyl wykazuje niezgodność farmaceutyczną z kwasem folinowym, karboplatiną, cisplatiną, cytarabiną, diazepamem, doksorubicyną, droperydolem, filgrastymem, azotanem galu, metotreksatem, metoklopramidem, morfiną, ondansetronem, żywieniem pozajelitowym, winorelbina i innymi antracyklinami.

Przygotowane roztwory są zasadowe i nie zaleca się ich mieszania z lekami lub produktami o pH kwaśnym.

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności fiolki nieotwartej:

18 miesięcy.

Fiolka po otwarciu: zawartość zużyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności po rozcieńczeniu

W użyciu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub wody do wstrzykiwań. Stężenie fluorouracylu wynosiło 0,98 mg/mL.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada osoba podająca produkt leczniczy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wartość pH produktu leczniczego Fluorouracil Accord do wstrzykiwań wynosi 8,9. Zakres pH, dla których wykazano maksymalną stabilność produktu leczniczego to 8,6 – 9,4.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

W przypadku powstania osadu na skutek działania niskiej temperatury, należy osad rozpuścić, podgrzewając zawartość fiołki do temperatury 60°C przy jednoczesnym energicznym wstrząsaniu. Należy pozostawić roztwór do ochłodzenia do temperatury ciała przed użyciem. Produkt leczniczy należy usunąć, jeśli okaże się, iż roztwór ma brązowe lub ciemnożółte zabarwienie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/mL, 5 mL zawarte jest w fiołce o pojemności 5 mL z bezbarwnego szkła typu I, z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/mL, 10 mL zawarte jest w fiołce o pojemności 10 mL z bezbarwnego szkła typu I, z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/mL, 20 mL zawarte jest w fiołce o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu I, z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50mg/mL, 50 mL zawarte jest w fiołce o pojemności 50 mL z bezbarwnego szkła typu I, z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/mL, 100 mL zawarte jest w fiołce o pojemności 100 mL z bezbarwnego szkła typu I, z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 5 mL

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 10 mL

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 20 mL

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 50 mL

Opakowanie: 1 fiołka o pojemności 100 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Procedury wymagane dla produktów cytotoksycznych

Produkt leczniczy Fluorouracil Accord powinien być podawany wyłącznie przez lub pod bezpośrednim nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu chemioterapeutyków w leczeniu nowotworów złośliwych.

Przygotowanie roztworu fluorouracylu do podawania powinny dokonywać wyłącznie osoby, które zostały przeszkolone w zakresie jego bezpiecznego stosowania. Roztwór do podawania należy przygotowywać w warunkach jałowych w miejscach specjalnie do tego wyznaczonych.

W przypadku rozlania, osoby przygotowujące produkt powinny nałożyć rękawiczki i maskę na twarz, zabezpieczyć oczy, ubrać fartuch jednorazowego użytku oraz zetrzeć rozlany płyn za pomocą dobrze

absorbującego materiału, który powinien znajdować się w miejscu do tego przeznaczonym. Powierzchnię należy oczyścić, a wszelkie skażone materiały należy umieścić w worku lub pojemniku przeznaczonym na rozlane środki cytotoksyczne i zamknąć do spalenia.

Skażenie

Ze względu na to, że fluorouracyl powoduje podrażnienia, należy unikać jego kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

W razie kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami, skażone miejsce należy przemyć obfitą ilością wody lub roztworem soli fizjologicznej. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować hydrokortyzon w kremie 1%. Jeżeli roztwór dostał się do oczu, dróg oddechowych lub został połknięty, konieczne jest zasięgnięcie porady medycznej.

Pierwsza pomoc

Kontakt produktu leczniczego z oczami: natychmiast przepłukać wodą i zgłosić się po poradę medyczną.

Kontakt produktu leczniczego ze skórą: starannie przemyć wodą z mydłem. Skażoną odzież należy zdjąć.

Inhalacja, połknięcie: zgłosić się po poradę medyczną.

Przygotowanie (wytyczne)

- a) Środki chemioterapeutyczne powinny być przygotowywane do podania wyłącznie przez osoby, które zostały przeszkolone w zakresie bezpiecznego przygotowywania produktu leczniczego.
- b) Zabiegi, takie jak rozpuszczanie proszku oraz przeniesienie do strzykawek powinny się odbyć wyłącznie w miejscu do tego wyznaczonym.
- c) Personel wykonujący te czynności powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne, dwie pary rękawiczek: jedne lateksowe, drugie ochronne z PCW (PCW należy nałożyć na lateksowe), co zapobiega przenikaniu różnych środków przeciwnowotworowych oraz chronić oczy. Należy zawsze stosować strzykawki i złączki typu Luer Lock podczas sporządzania i podawania produktów cytotoksycznych.
- d) Kobiетom w ciąży zaleca się, aby unikały kontaktu z produktami chemioterapeutycznymi.
- e) Przed przystąpieniem do usuwania pozostałości produktu leczniczego należy zapoznać się z lokalnymi przepisami.

Usuwanie pozostałości produktu leczniczego

Strzykawki, pojemniki, materiały chłonne, roztwór oraz jakiegokolwiek inne skażone materiały należy umieścić w grubym plastikowym worku lub innym nieprzepuszczalnym pojemniku oznakowanym jako odpady cytotoksyczne, po czym je spalić w temperaturze nie mniejszej niż 700°C.

Inaktywację chemiczną można uzyskać w 5% roztworze podchlorynu sodu przez 24 godziny.

Instrukcja dotycząca stosowania

Rozpuszczalniki

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub wody do wstrzykiwań dla stężenia roztworu Fluorouracil Accord 0,98 mg/mL.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiada osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny

w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

W przypadku pojawienia się brązowego lub ciemnożółtego zabarwienia roztwór należy usunąć.

Pozostałości roztworu należy usunąć po użyciu: nie wolno przygotowywać dawek wielokrotnych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16642

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.09.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.05.2026