

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

5-FROTU 500 mg/10 ml Enjeksiyonluk Çözelti
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her flakon (10 ml için) 500 mg 5-Fluorourasil içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 200 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Cam flakon içerisinde berrak, neredeyse renksiz bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri ve kolorektal karsinoma tedavisinde tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Ek olarak mide kanseri, baş ve boyun kanserleri ve pankreatik karsinomalı hastalarda etkililiği bildirilmiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygun doz ve tedavi rejimi seçimi hastanın genel durumuna, tedavi edilen karsinoma tipine ve 5-FROTU'nun tek başına veya bir başka tedavi ile kombine verilmesine bağlıdır. Trombosit ve lökosit sayılarının her gün izlenmesi önerilmektedir ve trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ veya lökosit sayısı $3.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse tedavi kesilmelidir.

Obezite, ödem veya karında asit gibi anormal sıvı birikmesi şekillerinden herhangi biri olmadıkça hastanın gerçek vücut ağırlığına göre doz hesaplanır. Bu durumda, hesaplamada ideal vücut ağırlığı baz alınır.

- Kolon ve rektum adenokarsinomu için önerilen doz:

Tek başına lökovorin ile kombinasyon halinde veya lökovorin ve oksaliptatin veya irinotekan ile kombinasyon halinde bir infüzyon rejiminde önerilen fluorourasil dozu, 1. günde intravenöz bolus

olarak 400 mg/m², ardından 2400 mg/m² ila 3000 mg/m², her iki haftada bir 46 saat boyunca sürekli intravenöz infüzyon şeklindedir.

Lökovorin ile kombinasyon halinde bolus doz rejiminde uygulandığında önerilen fluorourasil dozu, 8 haftalık döngülerin 1, 8, 15, 22, 29 ve 36. günlerinde intravenöz bolus yoluyla 500 mg/m²'dir.

- Meme adenokarsinomu için önerilen doz

Siklofosamid bazlı çoklu ilaç rejiminin bir bileşeni olarak uygulanan önerilen fluorourasil dozu, 6 siklus boyunca her 28 günde bir 1. ve 8. günlerde intravenöz olarak 500 mg/m² veya 600 mg/m²'dir.

- Mide adenokarsinomu için önerilen doz

Platin içeren çoklu ilaç kemoterapi rejiminin bir bileşeni olarak önerilen fluorourasil dozu, 24 saat boyunca sürekli intravenöz infüzyon olarak 200 mg/m²- 2600 mg/m²'dir. Her döngüdeki dozlama sıklığı ve her döngünün uzunluğu, fluorourasil dozuna ve uygulanan spesifik rejime bağlı olacaktır.

- Pankreas adenokarsinomu için önerilen doz

Lökovorin ile kombinasyon halinde bir infüzyon rejimi olarak veya lökovorin içeren çoklu ilaç kemoterapi rejiminin bir bileşeni olarak önerilen fluorourasil dozu, iki haftada bir günde 400 mg/m² intravenöz bolus ve ardından sürekli 46 saatlik intravenöz infüzyon olarak 2400 mg/m²'dir.

- Diğer uygulama yöntemleri

İntraarteriyel infüzyon

24 saat sürekli intraarteriyel infüzyonla günlük 5-7.5 mg/kg (200-300 mg/m²) verilebilir. Özel durumlarda, primer tümörün veya metastazların tedavisi için bölgesel infüzyon uygulanabilir.

Uygulama şekli:

5-FROTU intravenöz enjeksiyon, intravenöz veya intraarteriyel infüzyonla verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz azaltılması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda 5-FROTU kullanımı için herhangi bir dozaj önerisi yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda 5-FROTU dozajı erişkinlerde kullanılabilecek benzerdir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- 5-FROTU daha önceden 5-fluorourasile veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık göstermiş hastalarda kullanılmamalıdır.
- 5-FROTU ciddi şekilde güçsüz düşmüş hastalarda veya radyoterapiden veya diğer antineoplastik ajanlarla tedaviden sonra kemik iliği depresyonu geçirenlerde kontrendikedir.
- 5-FROTU gebelik ve emzirme döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.6)
- 5-FROTU ciddi enfeksiyonları olan (örneğin, Herpes zoster, suçiçeği) hastalarda kullanılmamalıdır.
- 5-FROTU malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılmamalıdır.
- 5-FROTU ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- 5-FROTU bilinen dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) eksikliği durumunda kullanılmamalıdır. 5-Fluorourasili (5-FU) degrade eden kuvvetli DPD enzimi inhibitörleri olan brivudin, sorivudin ve analogları ile eşzamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- 5-FROTU, dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) mutasyonu yönünden homozigotik olduğu bilinen hastalara verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

5-FROTU'nun, antimetabolitlerin kullanımını iyi bilen ve uygulama sırasında ve sonrasında klinik, biyokimyasal ve hematolojik etkilerin düzenli olarak izlenmesi için imkanlara sahip uzman doktor tarafından - veya onun sıkı gözetimi altında - uygulanması önerilmektedir. Başlangıç tedavisi tüm hastalara hastanede uygulanmalıdır.

5-FROTU tedavisini genellikle lökopeni takip eder, en düşük lökosit sayısı genellikle ilk tedavi kürünün 7. ila 14. günleri arasında gözlenmektedir, fakat bazen 20. güne kadar uzayabilir.

Lökosit sayıları genelde 30. günde normale geri döner. Her gün trombosit ve lökosit sayılarının izlenmesi önerilmektedir. Trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün ve lökosit sayısı $3000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse, tedavi kesilmelidir. Toplam lökosit sayısı $2000/\text{mm}^3$ 'ten daha az ve özellikle granülositopeni var ise, hastanın hastanede izole, koruyucu bir yerde tutulması ve sistemik enfeksiyon gelişmesini önlemek için uygun bir şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir.

Stomatit veya ağız içi ülser, diyare, gastrointestinal ülserasyon, gastrointestinal kanama ve herhangi bir yerdeki kanamanın ilk belirtileri görüldüğünde tedavi kesilmelidir.

5-FROTU'nun güvenlik aralığı dardır ve terapötik yanıt genellikle belli derecede toksisite olmadan ortaya çıkmaz. Bu nedenle hasta seçimine ve dozaj ayarlamasına dikkat edilmelidir. Ciddi toksisite durumunda tedavi durdurulmalıdır.

Kardiyotoksisite

Kardiyotoksisite, miyokard enfarktüsü, anjina, aritmi, miyokardit, kardiyojenik şok, ani ölüm, stres kardiyomiyopati (takotsubo sendromu) ve elektrokardiyografik değişiklikler (çok nadir QT uzaması vakaları dahil) dahil olmak üzere floropirimidin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu yan etkiler, bolus enjeksiyonundan ziyade sürekli 5-fluorourasil infüzyonu alan hastalarda daha yaygındır. Koroner arter hastalığı öyküsü, kardiyak yan etkiler için bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında göğüs ağrısı çeken hastaların veya kalp hastalığı öyküsü olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. 5- Fluorourasil tedavisi sırasında kalp fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir. Ciddi kardiyotoksisite durumunda, tedavi kesilmelidir.

5-FROTU, azalmış böbrek veya karaciğer fonksiyonuna sahip ya da sarılıklı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. 5-Fluorourasil uygulamasını takiben izole vakalarda angina, anormal EKG değerleri ve nadiren miyokard infarktüsü bildirilmiştir. Tedavi kürü esnasında (veya öncesinde) göğüs ağrısı olan veya kalp rahatsızlığı hikayesi olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Ensefalopati

5-fluorourasil tedavisi ile ilişkili ensefalopati vakaları (hiperamonemik ensefalopati, lökoensefalopati, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) dahil) pazarlama sonrası kaynaklardan bildirilmiştir. Ensefalopatinin belirti veya semptomları bozulmuş mental durum, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, koma veya ataksidir. Bir hastada bu semptomlardan herhangi birini geliştirirse tedavi kesilmeli ve derhal serum amonyak seviyeleri test edilmelidir. Serum amonyak seviyesinin yükselmesi durumunda, amonyak düşürücü tedavi başlatılır. Hiperamonemik ensefalopati sıklıkla laktik asidoz ile beraber oluşur.

5-Fluorourasil böbrek ve / veya karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Böbrek ve / veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar hiperamonemi ve hiperamonemik ensefalopati açısından yüksek risk taşırlar.

Tümör Lizis Sendromu

Pazarlama sonrası kaynaklardan fluorourasil tedavisi ile ilişkili tümör lizis sendromu vakaları bildirilmiştir. Tümör lizis sendromu riski (örn. böbrek yetmezliği olanlarda, hiperürisemi, yüksek tümör yükü, hızlı ilerleme) artan hastalar yakından gözlemlenmelidir. Koruyucu önlemler (örn. hidrasyon, yüksek ürik asit düzeylerinin düzeltilmesi) dikkate alınmalıdır.

Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) eksikliği

Pazarlama sonrası raporlarda, DPD geninde DPD aktivitesinin tama yakın veya tamamen yokluğuyla sonuçlanan belirli homozigot veya bazı birleşik heterozigot mutasyonları olan hastalar, fluorourasilin neden olduğu (örn. mukozit, ishal, nötropeni ve nörotoksisite) akut erken başlangıçlı toksisite ve ciddi, yaşamı tehdit eden veya ölümcül advers etkiler açısından yüksek risk altındadır.

Dipirimidin Dehidrojenaz Aktivitesi Düşük veya Tam Eksiklik Olan Hastalarda Artan Ciddi veya Ölümcül Advers Reaksiyon Riski: Dipirimidin dehidrojenazın (DPD) tama yakın veya tamamen yokluğunu gösterebilen akut erken başlangıçlı veya alışılmadık derecede şiddetli toksisite kanıtı olan hastalarda fluorourasil durdurulmalı veya kalıcı olarak kesilmelidir. DPD aktivitesi olmayan

hastalarda hiçbir fluorourasil dozunun güvenli olduğu kanıtlanmamıştır. Kısmi DPD aktivitesi olan hastalarda herhangi bir spesifik testle ölçülen spesifik bir dozu önermek için yeterli veri yoktur.

DPD enzim eksikliği testinin fluorourasil ve ilişkili ön ilaçları (kapesitabin, tegafur) kullanmadan önce yapılması tavsiye edilmektedir.

Ciddi veya ölümcül enfeksiyon potansiyeli nedeniyle 5-fluorourasil alan hastalarda canlı aşı ile aşılamadan kaçınılmalıdır. Son zamanlarda çocuk felci virüsü aşısı olan kişilerle temastan kaçınılmalıdır.

Işığa duyarlılık riski nedeniyle güneş ışığına uzun süre maruz kalınması önerilmez.

Yüksek doz pelvik radyasyon tedavisi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

5-Fluorourasil Terapötik ilaç takibi (TİT)

5-Fluorourasil TİT'i, sürekli 5-fluorourasil infüzyonu alan hastalarda etkinliği artırarak ve toksisiteyi azaltarak klinik sonuçları düzeltebilir. EAA'nın 20 ve 30 mg x saat/L arasında olması beklenir.

5-fluorourasil ve folinik asit kombinasyonu

5-fluorourasilin toksisite profili, folinik asit tarafından arttırılabilir veya değiştirilebilir. En yaygın görülen belirtiler lökopeni, mukozit, stomatit ve / veya diyare, doz sınırlayıcı olabilir. 5-fluorourasil ve folinik asit kombinasyon halinde kullanıldığında, 5-fluorourasil dozajı, toksisite durumunda, 5-fluorourasilin tek başına kullanılmasından daha fazla azaltılmalıdır. Kombinasyon ile tedavi edilen hastalarda gözlenen toksisiteler, yalnızca 5- fluorourasil ile tedavi edilen hastalarda gözlenenlere niteliksel olarak benzerdir.

Gastrointestinal toksisiteler daha sık görülür ve daha şiddetli ve hatta hayatı tehdit edici olabilir (özellikle stomatit ve diyare). Ciddi durumlarda, 5-fluorourasil ve folinik asit kesilmeli ve destekleyici intravenöz tedaviye başlanmalıdır. Hastalara, günde iki kez stomatit (hafif ila orta dereceli ülserler) ve / veya diyare (sulu dışkı veya barsak hareketleri) ortaya çıkarsa derhal tedavi eden doktora danışmaları talimatı verilmelidir.

Bu hastalar ciddi toksisite riski altında olabileceğinden, yaşlı veya güçsüz hastaların tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ve erkekler, tedaviden sonra ve 6 aya kadar etkili kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

5-Fluorourasil ile birlikte fenitoin alan hastalar, fenitoin plazma seviyelerinde yükselme olasılığına karşı düzenli testlere tabi tutulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 115 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çeşitli ilaçların 5-Fluorourasilin antitümör etkinliğini veya toksisitesini biyokimyasal olarak değiştirdiği bildirilmiştir. Bunların içinde en yaygın olanlar; aktif maddenin yararlanımını etkileyebilen metotreksat, metronidazol, lökovorin, interferon alfa ve allopurinoldür.

5-fluorourasilin folinik asit ile kombinasyon halinde kullanılması durumunda 5- fluorourasilin etkinliği ve toksisitesi artırılabilir. Yan etkiler daha belirgin olabilir ve ciddi diyare görülebilir. Folinik asit ile birlikte 600 mg / m² 5-fluorourasil (yani haftada bir kez bolus) verildiğinde hayatı tehdit eden diyareler gözlenmiştir.

Diğer miyelosupresif maddelerle kombinasyonda, dozaj ayarlaması gereklidir. Eşzamanlı veya öncesinde radyasyon terapisi, dozun azaltılmasını gerektirebilir. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesisi artabilir.

Agranülositoz riskinde artış nedeniyle 5-Fluorourasilin klozapin ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

5-Fluorourasil ve sisplatin ile tedavi edilen orofaringeal kanser hastalarında artmış serebral enfarktüs insidansı bildirilmiştir.

5-Fluorourasil kürü başlangıcını takiben stabil varfarin tedavisi altında olan az sayıda hastada protrombin zamanı ve INR değerlerinde belirgin yükselmeler bildirilmiştir.

Dihidropirimidindehidrojenaz (DPD) enzimi 5-Fluorourasil metabolizmasında önemli bir rol oynar. Brivudin ve sorivudin gibi nükleozid analogları 5-Fluorourasil veya diğer fluoropirimidinlerin plazma konsantrasyonunda şiddetli bir artış ile beraber toksik reaksiyonlara sebep olabilir. Bu nedenle 5-Fluorourasil alımı veya kullanımı ile brivudin, sorivudin ve analoglarının alımı veya kullanımı arasında en az 4 haftalık bir zaman geçmelidir.

Uygun olduğu durumlarda, 5- Fluoropirimidinlerle tedaviye başlamadan önce DPD enzim aktivitesi tespiti yapılmalıdır.

Simetidin, metronidazol ve interferon 5-fluorourasilin plazma seviyesini artırabilir, böylece 5-fluorourasilin toksisitesini artırabilir.

Fenitoin ve 5-Fluorourasil birlikte uygulandığında, fenitoin intoksikasyonu semptomları ile sonuçlanan fenitoinin plazma seviyelerinde yükselme bildirilmiştir.

5-Fluorourasil, diğer sitostatik ilaçların ve ışınlama tedavisinin etkisini artırır (bkz. Bölüm 4.2). Siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil alan hastalarda, tiazid diüretiklerin eklenmesi, tiyazid almayan hastalarla karşılaştırıldığında, granülositlerin sayısında daha belirgin bir düşüşe yol açmıştır.

Hepatotoksiste (alkalin fosfatazlarda, transaminazlarda veya bilirubinde artış), levamisol ile kombinasyon halinde 5-fluorourasil alan hastalarda yaygın olarak gözlenmiştir.

Meme kanserli hastalarda, siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil ve tamoksifen ile kombinasyon tedavisinin, tromboembolik olay riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Vinorelbin ve 5-fluorourasil / folinik asidin birlikte verilmesini takiben ciddi, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici mukozit oluşabilir.

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda canlı aşılarda aşılamadan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar gebe kalmaktan kaçınmalı ve fluorourasil tedavisi sırasında ve sonrasında 6 aya kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü bir çalışma yoktur, ancak fetüs kusurları ve düşükler bildirilmiştir.

5-Fluorourasilin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

5-FROTU gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

5-Fluorourasil, hamilelik sırasında kullanılırsa veya hasta ilacı alırken hamile kalırsa, hastaya fetüs üzerine olan potansiyel zararları hakkında tam olarak bilgi verilmeli ve genetik danışmanlık önerilmelidir.

Fluorourasil hamilelik sırasında sadece potansiyel yararları fetüs üzerine olan potansiyel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

Hamilelik sırasında, özellikle gebeliğin ilk üç ayında 5-Fluorourasil kullanımı sakıncalıdır. Her bir vakada, tedavinin beklenen yararları, fetus üzerine olası riskten üstün olmalıdır.

Laktasyon dönemi

5-Fluorourasilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren anneler 5-FROTU ile tedavi sırasında anne sütü ile beslemeyi durdurmalıdır. 5-FROTU laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

5-Fluorourasil ile tedavi edilen erkeklere, tedavi boyunca ve tedavinin kesilmesinden sonraki 6 aya kadar baba olmamaları tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4). 5-Fluorourasil tedavisine bağlı geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce spermin korunması önemlidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

5-FROTU bulantı ve kusma gibi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca sinir sistemi üzerinde advers etki ve araç veya ağır makine kullanımını engelleyebilecek görsel değişiklikler oluşturabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni, mielosupresyon (Başlangıç: 7-10 gün En düşük: 9-14 gün, İyileşme: 21-28 gün), nötropeni, trombositopeni, anemi, pansitopeni

Yaygın: Febril nötropeni

Bağışıklık sistem hastalıkları

Çok yaygın: Bronkospazm, artmış enfeksiyon riski olan immünosupresyon

Seyrek: Genelleştirilmiş alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, anaflaktik şok

Endokrin hastalıkları

Seyrek: T4 (total tiroksin) ve T3 (total triiyodotironin) artışı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi

Bilinmiyor: Lakstik asidoz, tümör lizis sendromu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Öfori

Seyrek: Reversibl konfüzyonel durum oluşabilir.

Çok seyrek: Oryantasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nistagmus, baş ağrısı, baş dönmesi, Parkinson hastalığı semptomları, piramidal belirtiler, öfori, uyku hali.

Çok seyrek: Ataksi dahil lökoensefalopati belirtileri, akut serebellar sendrom, dizatri, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, miyasteni, afazi, konvülsiyon veya koma, böbrek yetmezliği

Bilinmiyor: Periferik nöropati oluşabilir, hiperamonemik ensefalopati, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

Göz hastalıkları

Sistemik 5-fluorourasil tedavisi, çeşitli oküler toksisite tipleri ile ilişkilendirilmiştir.

Yaygın olmayan: Aşırı lakrimasyon, bulanık görme, göz hareketlerinde bozukluk, optik nörit, diplopi, görme keskinliğinde azalma, fotofobi, konjonktivit, blefarit, ektropiyon, dakriyojeniz

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: İskemik EKG anormallikleri.

Yaygın: Angina pectoris benzeri göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Aritmi, miyokard infarktüsü, miyokardit, kalp yetmezliği, dilatativ kardiyomiopati, kardiyak şok

Çok Seyrek: Kalp durması, ani kardiyak ölüm

Kardiyotoksik advers olaylar çoğunlukla ilk tedavi döngüsünü takip eden saatler içinde veya sırasında gerçekleşir. Daha önce koroner kalp hastalığı veya kardiyomiopatisi olan hastalarda kardiyotoksisite riski artmıştır.

Bilinmiyor: Taşikardi, nefes darlığı, perikardit, stres kardiyomiopati (takotsubo sendromu)

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Serebral, intestinal ve periferik iskemi, Raynaud sendromu, tromboembolizm, tromboflebit / damar izleme

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Gastrointestinal advers olaylar çok yaygındır ve hayatı tehdit edici olabilir. Mukozit (stomatit, özofajit, farenjit, proktit), anoreksi, sulu diyare, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Dehidrasyon, sepsis, gastrointestinal ülserasyon ve kanama (tedavinin kesilmesine neden olabilir), kangren

Bilinmiyor: Pnömotozis intestinalis

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer hücre hasarı

Çok Seyrek: Karaciğer nekrozu (ölümcül sonucu olan vakalar), Biliyer skleroz, Kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi, eritrodisestezi sendromu (el-ayak sendromu), uzun süreli ve sürekli yüksek dozda infüzyonla kaydedilmiştir.

Sendrom, ağrı ve hassasiyete kadar ilerleyen avuç içi ve tabanlarda yanma hissi ile başlar. El ve ayaklardaki eritem ve simetrik şişme ile ilişkisi bulunmaktadır.

Yaygın olmayan: Dermatit, hiperpigmentasyon, cilt değişiklikleri (örn. kuru cilt, fissür erozyonu, eritem, kaşıntılı makülopapüler döküntü), ekzantem, ürtiker, ışığa duyarlılık, cildin hiperpigmentasyonu, damarların yakınında çizgili hiperpigmentasyon veya depigmentasyon. Tırnaklarda değişiklikler (örneğin, yaygın yüzeysel mavi pigmentasyon, hiperpigmentasyon, tırnak distrofisi, tırnak yatağı ağrısı ve kalınlaşması, paronişya) ve onkoliz

Bilinmiyor: Kutanoz lupus eritematöz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Spermatojenez ve yumurtlama bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Gecikmiş yara iyileşmesi, burun kanaması, bitkinlik, halsizlik, yorgunluk

Bilinmiyor: Ateş, enjeksiyon bölgelerine yakın damarlarda renk değişikliği.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları ve belirtileri advers reaksiyonlara niteliksel olarak benzerdir, ancak genellikle daha belirgindir. Aşağıdaki advers etkiler oluşabilir:

Bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal ülserasyon ve kanama, kemik iliği depresyonu (trombositopeni, lökopeni ve agranülositoz dahil) Tedavi, ilaç kesilmesinden ve destekleyici önlemlerden oluşur (bkz. Bölüm 4.4).

5-Fluorourasil doz aşımına maruz kalmış hastalar en az dört hafta hematolojik olarak izlenmelidir. Anormallikler görülürse uygun tedaviye başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar; Antimetabolitler ; Pirimidin analogları

ATC kodu: L01BC02

Etki mekanizması:

Fluorourasil, ribonükleik asidin bir bileşeni olan urasilin bir analogudur. İlacın bir antimetabolit olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır. Aktif deoksınükleotide hücre içi dönüşümden sonra, deoksiüridilik asidin hücresel enzim timidilat sentetaz tarafından timidilik aside dönüştürülmesini engelleyerek DNA'nın sentezine müdahale eder.

Fluorourasil ayrıca RNA sentezine müdahale edebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

5-Fluorourasil beyaz veya neredeyse beyaz kristal tozudur. Suda az, % 96'lık etanolde çok az çözünür.

Emilim:

Oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan 5-Fluorourasilin emilimi bireyler arasında ve aynı bireyde büyük değişkenlikler gösterir. Ayrıca karaciğerde ilk-geçiş eliminasyonuna uğrar. Biyoyararlanımı %0 ila %80 arasındadır. Sadece i.v. ve i.a. olarak uygulanır.

Dağılım:

İntravenöz 5-Fluorourasil uygulamasından sonra tüm vücuda dağılır ve 3 saat içinde kandan kaybolur. Tercihen, nükleotidine dönüştürüldükten sonra dokuların ve tümörlerin aktif olarak bölünmesiyle alınır. Fluorourasil kolayca serebrospinal sıvıya ve beyin dokusuna girer.

Biyotransformasyon:

5-fluorourasil, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi tarafından çok daha az toksik dihidro-5-fluorourasile (FUH2) dönüştürülür. Dihidropirimidinaz, 5-fluoro-üreidopropiyonik asit (FUPA) elde etmek için pirimidin halkasını ayırır. Son olarak, p-üreido-propionaz FUPA'yı idrarda temizlenen α -floro-p-alanine (FBAL) ayırır. Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) aktivitesi, hız sınırlama aşamasıdır. DPD eksikliği 5-fluorourasil toksisitesinin artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Eliminasyon:

IV uygulamasını takiben, plazma eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 16 dakika sürer ve doza bağlıdır. Tek bir IV fluorourasil dozunu takiben, dozun yaklaşık % 15'i 6 saat içinde değişmeden idrarla atılır; bunun %90'ından fazlası ilk saatte atılır. Kalanlar çoğunlukla karaciğerde urasil için olağan vücut mekanizmaları ile inaktif metabolitlere metabolize edilir. Karaciğer yetmezliği daha yavaş fluorourasil metabolizmasına neden olabilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Fluorourasilin klinik toksisite profili uzun yıllar klinik kullanımdan sonra belirlendiği için klinik öncesi bilgiler dahil edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

5-FROTU, kalsiyum folinat, karboplatin, sisplatin, sitarabin, diazepam, doksorubisin, droperidol, filgrastim, galyum nitrat, metotreksat, metoklopramit, morfin, ondansetron, parenteral beslenme, vinorelbin, ve diğer antrasiklinler ile geçimsizdir.

Formüle edilmiş çözeltiler alkalidir ve asidik ilaçlarla veya preparatlarla karıştırılmaması önerilir.

5-FROTU, bir infüzyon içinde diğer maddeler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakonlar:

24 ay

Açılmış flakonlar

Ürün flakonun açılmasından sonra hemen kullanılmalıdır.

Seyreltildikten sonra

Kullanım: Kimyasal ve fiziksel olarak %5 dekstroz veya %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltildikten sonra, 25 C°'de 24 saat stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanmadan önce saklama süreleri ve kullanım koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve aseptik olarak valide edilmiş koşullarda olmazsa normalde 2-8 C°'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır. Kullanmadan hemen önce çözelti siseden çekilmelidir.

5-FROTU'yu dondurmayınız ya da soğutmayınız.

Eğer ürün düşük ısıya maruz kalırsa çökeltiler görülebilir. Bu çökeltiler 60°C'de hafif ısıtma ve çalkalamayla çözülebilir. Bu durumda kullanmadan önce vücut sıcaklığına gelecek şekilde soğutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, alüminyum flip- off gri renk kapaklı, klorobutil gri kauçuk tıpalı, 10R (13.5 mL) Tip I şeffaf cam flakon, 1 adet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

5-FROTU, kanser kemoterapötik ajanları kullanımında tecrübeli uzman bir doktor tarafından veya onun sıkı gözetimi altında uygulanmalıdır.

5-FROTU, preparatın güvenli kullanımı konusunda eğitilmiş profesyoneller tarafından hazırlanmalıdır. Hazırlama işlemi yalnızca aseptik bir kabinde veya sitotoksikler için ayrılmış bir odada yapılmalıdır.

Preparatın dökülmesi olasılığına karşı personel, eldiven, yüz maskesi, göz koruyucusu ve atılabilir önlük giymeli ve dökülen materyali bu alanda muhafaza edebilen absorban bir madde ile süpürmelidir. Daha sonra alan temizlenmeli ve kontamine madde sitotoksik atık torbası veya kutusuna aktarılmalı ve insinerasyon için mühürlenmelidir.

Gebeler 5-FROTU'ya dokunmamalıdır.

Kontaminasyon

5-FROTU, iritan bir maddedir, deri ve mukoz membranla temasından kaçınılmalıdır. Deri ve göz ile teması halinde, temas eden alan bol suyla yıkanmalıdır. Derinin acısını iyileştirmek için yumuşak bir krem kullanılabilir. Gözler etkilenirse veya preparat solunur veya yutulursa medikal tavsiye alınmalıdır.

Hazırlama talimatları

- Kemoterapötik ilaçlar yalnızca preparatın güvenli kullanımı konusunda eğitilmiş uzmanlar tarafından uygulanmalıdır.
- Hazırlama işlemi yalnızca aseptik bir kabinde veya sitotoksikler için ayrılmış bir odada yapılmalıdır.
- İşlemi gerçekleştiren personel koruyucu elbise, eldiven ve yüz maskesi kullanmalıdır.
- Hamile olan hastane personeli kemoterapötik ilaçlara dokunmamalıdır.

Çözücüler

5-FROTU parenteral kullanımdan hemen önce %5'lik dekstroz çözeltisi veya %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde seyreltilir. Kalan çözelti kullanımdan sonra atılmalıdır, çoklu doz yapılmamalıdır.

Atılım

Sitostatiklerin atıkları konusundaki talimatlar geçerlidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Gebze OSB2 Mah. 1700. Sok.

No:1703/2 Çayırova/Kocaeli

Telefon: 0850 250 66 56

E-mail : info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI

2018/633

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ