

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUOROURACİL-KOÇAK 500 mg/ 10 ml iv/ia enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit 100 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon.
Berrak, çok açık sarı renkli çözelti.

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 FLUOROURACİL-KOÇAK'ın 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
Siklofosfamid 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
İntra-arteriyel infüzyon
24 saat sürekli intra-arteriyel 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:

FLUOROURACIL-KOÇAK, intravenöz enjeksiyon, intravenöz veya intra-arteriyel infüzyonla verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz azaltılması önerilir.



Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda FLUOROURACIL-KOÇAK'ın kullanımı için herhangi bir dozaj önerisi yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda FLUOROURACIL-KOÇAK dozajı erişkinlerde kullanıllana benzerdir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FLUOROURACIL-KOÇAK'ın, 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.

FLUOROURACIL-KOÇAK 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/mm³'ün ve lökosit sayısı 3000/mm³'ün altına düşerse, tedavi kesilmelidir. Toplam lökosit sayısı 2000/mm³'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. FLUOROURACIL-KOÇAK'ın 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.

FLUOROURACIL-KOÇAK, 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 enfarktüsü 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.

Tumör Lizis Sendromu

Pazarlama sonrası kaynaklardan fluorourasil tedavisi ile ilişkili tümör lizis sendromu



vakaları bildirilmiştir. Tümör lizis sendrom 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 nörotoksosite) 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 aşılardan 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 kullanmalıdır.

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

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 57,5 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 arttırılabilir. 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 kardiyotoksisitesi 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.

Dihidropirimidin dehidrojenaz (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).

Siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil alan hastalarda, tiazid diüretiklerin eklenmesi, tiyazid almayan hastalarla karşılaştırıldığında, granülositlerin sayısında daha belirgin bir düşüşe yol açmıştır.

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

Meme kanserli hastalarda, siklofosamid, 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.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda canlı aşılarla aşılama dan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.



Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyona 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.

FLUOROURACIL-KOÇAK 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 FLUOROURACIL-KOÇAK ile tedavi sırasında anne sütü ile beslemeyi durdurmalıdır. FLUOROURACIL-KOÇAK laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

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 önerilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

FLUOROURACIL-KOÇAK 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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, agranülositoz, anemi, pansitopeni
Yaygın: Febril nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Bronkospazm, artmış enfeksiyon riski olan immunosupresyon
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: Laktik 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, dizartri,



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, ektropion, dakriyojenez

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: İskemik EKG anormallikleri.

Yaygın: Angina pectoris benzeri göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Aritmi, miyokard infarktüsü, miyokard iskemisi, miyokardit, kalp yetmezliği, dilatativ kardiyomiyopati, 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 kardiyomiyopatisi olan hastalarda kardiyotoksikite riski artmıştır.

Bilinmiyor: Taşikardi, nefes darlığı, perikardit, stres kardiyomiyopati (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, çok sayıda vakada, özellikle kadınlarda görülebilir, ancak geri dönüşümlüdür

Palmar-plantar 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 yüzeyel mavi pigmentasyon, hiperpigmentasyon, tırnak distrofisi, tırnak yatağı ağrısı ve kalınlaşması, paronişya) ve onkoliz

Bilinmiyor: Kutanöz lupus eritamatoz

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 deoksiniükleotide 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
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

5-Fluorourasil; kalsiyum folinat, karboplatin, sisplatin, sitarabin, diazepam, doksorubisin, droperidol, filgrastim, gallium nitrat, metotreksat, metoklopramid, morfin, ondansetron, parenteral beslenme, vinorelbin, diğer antrasiklinler ile geçimsizdir.

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

FLUOROURACIL-KOÇAK bir infüzyon içinde diğer maddeler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır. Kullanmadan hemen önce çözelti şişeden çekilmelidir.

FLUOROURACIL-KOÇAK'ı 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

10 mL amber renkli, tıpa ve flip-off kapaklı alüminyum kapaklı Tip I cam flakon.

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

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



FLUOROURACIL-KOÇAK, preparatın güvenli kullanımı konusunda eğitimli 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 FLUOROURACIL-KOÇAK'a dokunmamalıdır.

Kontaminasyon

FLUOROURACIL-KOÇAK, 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 eğitimli 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

FLUOROURACIL-KOÇAK parenteral kullanımdan hemen önce %5'lik glukoz çözeltisinde veya %0,9'luk serum fizyolojik içinde sulandırılır. 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23
Bağcılar / İSTANBUL
Tel. : 0212 410 39 50
Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

210/55



9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.02.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

