

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUOROURACİL-KOÇAK 2500 mg/ 50 ml IV/IA enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon (50 mL için) 2500 mg 5-Fluorourasil içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit 735 mg/50 mL

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1'e bakınız.

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 $3000/\text{mm}^3$ '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

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:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması önerilmemektedir, ancak doz belirlenirken eşlik eden herhangi bir durumun dikkate alınmasına özen gösterilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- FLUOROURACİL-KOÇAK daha önceden 5-fluorourasile veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık göstermiş hastalarda kullanılmamalıdır.
- FLUOROURACİL-KOÇAK ciddi şekilde güçsüz düşmüş hastalarda veya radyoterapiden veya diğer antineoplastik ajanlarla tedaviden sonra kemik iliği depresyonu geçirenlerde kontrendikedir.
- FLUOROURACİL-KOÇAK emzirme döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- FLUOROURACİL-KOÇAK ciddi enfeksiyonları olan (örneğin, Herpes zoster, suçiçeği) hastalarda kullanılmamalıdır.
- FLUOROURACİL-KOÇAK malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılmamalıdır.
- FLUOROURACİL-KOÇAK ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- FLUOROURACİL-KOÇAK, brivudin, sorivudin veya bunların kimyasal olarak benzer analogları ile tedavi görmüş olmak (bu analoglar, 5-FU metabolize eden enzim dihidropirimidin dehidrogenazın (DPD) güçlü inhibitörleridir) (bkz. bölüm 4.5). Fluorouracil, brivudin, sorivudin veya bunların kimyasal olarak benzer analogları ile tedaviden sonraki 4 hafta içinde alınmamalıdır.
- FLUOROURACİL-KOÇAK, dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) mutasyonu yönünden homozigotik olduğu bilinen hastalara verilmemelidir (Bakınız Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FLUOROURACİL- 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.

Hematolojik etkiler

Flourourasil, miyelosüpresyona (lökopeni, granülositopeni, pansitopeni ve trombositopeni dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) neden olabilir.

FLUOROURACİL- 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.

Şiddetli miyelosüpresyonun klinik sonuçları arasında enfeksiyonlar yer alır. Bu enfeksiyonlar hafif olabileceği gibi, şiddetli ve bazen ölümcül de olabilir.

Gastrointestinal etkiler

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

FLUOROURACİL- 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.

Özel risk altındaki hastalar

Flourourasil, daha önce yüksek doz pelvik radyasyon veya alkilleyici ajanlar almış hastalarda ve metastatik tümörlerin kemik iliğinde yaygın tutulumu olan hastalarda son derece dikkatli kullanılmalıdır. Flourourasil tedavisi, radyasyonun neden olduğu nekrozu şiddetlendirebilir.

Fenitoin ile birlikte flourourasil kullanan hastalar, fenitoin plazma düzeyinin yükselme olasılığı nedeniyle düzenli olarak test edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Yaşlı veya güçsüz hastaların tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır, çünkü bu hastalar ciddi toksisite riski altında olabilirler.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Flourourasil, böbrek veya karaciğer fonksiyonu azalmış veya sarılık olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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 fluoropirimidin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu advers etkiler, bolus enjeksiyonundan ziyade sürekli 5-fluorourasil infüzyonu alan hastalarda daha yaygındır. Koroner arter hastalığı öyküsü, kardiyak advers 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.

İmmünosupresan etkiler

5-florourasil alan hastalarda ciddi veya ölümcül enfeksiyon riski nedeniyle canlı aşı ile aşılama yapılmamalıdır. Son zamanlarda çocuk felci aşısı ile tedavi görmüş kişilerle temastan kaçınılmalıdır. Öldürülmüş veya inaktive edilmiş aşılar uygulanabilir; ancak bu tür aşılarla verilen yanıt azalmış olabilir.

El-ayak sendromu

Florourasil uygulaması, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu olarak da bilinen el-ayak sendromunun ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Sürekli infüzyon florourasil, palmar-plantar eritrodizestezi insidansını ve şiddetini artırabilir. Tedavinin kesilmesini takiben 5 ila 7 gün içinde kademeli bir iyileşme görülür.

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 veya vitamin B1 seviyeleri test edilmelidir. Serum amonyak veya vitamin B1 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 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 dehidrogenaz (DPD) eksikliği:

DPD aktivitesi, 5-florourasilin katabolizmasında hız sınırlayıcıdır (bkz. bölüm 5.2).

Bu nedenle, DPD eksikliği olan hastalar, stomatit, ishal, mukoza iltihabı, nötropeni ve nörotoksisite gibi floropirimidinlerle ilişkili toksisite riskinde artış gösterirler.

DPD eksikliğine bağlı toksisite genellikle tedavinin ilk döngüsünde veya doz artışından sonra ortaya çıkar.

Tam DPD eksikliği

Tam DPD eksikliği nadirdir (%0,01-0,5 beyaz ırkında). Tam DPD eksikliği olan hastalar, yaşamı tehdit eden veya ölümcül toksisite riski altındadır ve Florourasil Enjeksiyonu ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Kısmi DPD eksikliği

Kısmi DPD eksikliğinin beyaz ırkının %3-9'unu etkilediği tahmin edilmektedir.

Kısmi DPD eksikliği olan hastalar, ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden toksisite riskinde artış gösterirler. Bu toksisiteyi sınırlamak için azaltılmış bir başlangıç dozu düşünülmelidir. DPD eksikliği, doz azaltımı için diğer rutin önlemlerle birlikte dikkate alınması gereken bir parametre olarak değerlendirilmelidir. Başlangıç dozunun azaltılması tedavinin etkinliğini etkileyebilir. Ciddi toksisite yokluğunda, sonraki dozlar dikkatli bir izleme ile artırılabilir.

DPD eksikliği testi

Optimal tedavi öncesi test yöntemlerine ilişkin belirsizliklere rağmen, Fluorouracil Enjeksiyonu ile tedaviye başlamadan önce fenotip ve/veya genotip testi önerilir. Uygulanabilir klinik kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu, kan urasil seviyelerinin artmasına ve orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan DPD eksikliği hastalarında yanlış tanı riskinin artmasına yol açabilir.

DPD Eksikliğinin Genotipik Karakterizasyonu

DPYD geninin nadir mutasyonları için ön tedavi testleri, DPD eksikliği olan hastaları belirleyebilir.

Dört DPYD varyantı olan c.1905+1G>A [DPYD*2A olarak da bilinir], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3, DPD enzimatik aktivitesinin tamamen yokluğuna veya azalmasına neden olabilir. Diğer nadir varyantlar da şiddetli veya yaşamı tehdit eden toksisite riskinin artmasıyla ilişkili olabilir.

DPYD gen lokusundaki bazı homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonların (örneğin, dört varyantın en az bir aleli c.1905+1G>A veya c.1679T>G ile kombinasyonları), DPD enzimatik aktivitesinin tamamen veya neredeyse tamamen yokluğuna neden olduğu bilinmektedir.

Belirli heterozigot DPYD varyantlarına (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3 varyantları dahil) sahip hastalarda, floropirimidinlerle tedavi edildiğinde ciddi toksisite riski artmaktadır.

Beyaz hastalarda DPYD genindeki heterozigot c.1905+1G>A genotipinin sıklığı yaklaşık %1, c.2846A>T için %1,1, c.1236G>A/HapB3 varyantları için %2,6-6,3 ve c.1679T>G için %0,07 ila %0,1'dir.

Beyaz ırkı dışındaki diğer popülasyonlarda dört DPYD varyantının sıklığına ilişkin veriler sınırlıdır. Şu anda, dört DPYD varyantının (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3) Afrika (-Amerikan) veya Asya kökenli popülasyonlarda neredeyse hiç bulunmadığı düşünülmektedir.

DPD eksikliğinin fenotipik karakterizasyonu

DPD eksikliğinin fenotipik karakterizasyonu için, plazmadaki endojen DPD substratı urasilin (U) tedavi öncesi kan seviyelerinin ölçülmesi önerilir. Yüksek tedavi öncesi urasil konsantrasyonları, toksisite riskinin artmasıyla ilişkilidir. Tam ve kısmi DPD eksikliğini tanımlayan urasil eşik değerlerine ilişkin belirsizliklere rağmen, kan urasil seviyesinin ≥ 16 ng/mL ve < 150 ng/mL olması kısmi DPD eksikliğinin göstergesi olarak kabul edilmeli ve floropirimidin toksisitesi riskinde artışla ilişkilendirilmelidir. Kan urasil seviyesinin ≥ 150 ng/mL olması ise tam DPD eksikliğinin göstergesi olarak kabul edilmeli ve yaşamı tehdit eden veya ölümcül floropirimidin toksisitesi riskiyle ilişkilendirilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kan urasil seviyeleri dikkatle yorumlanmalıdır (yukarıdaki 'DPD eksikliği testi' bölümüne bakınız).

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.

Fotosensitivite reaksiyonları

Bazı hastalarda fluorourasil uygulamasından sonra fotosensitivite reaksiyonları görülebilir; hastaların uzun süreli güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmaları önerilir (bkz. bölüm 4.8).

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 bağırsak

hareketleri) ortaya çıkarsa derhal tedavi eden doktora danışmaları talimatı verilmelidir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 422,625 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

Brivudin ve sorivudin

Brivudin, sorivudin veya kimyasal olarak ilişkili analogları, DPD'yi geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek fluorourasil maruziyetinde önemli bir artışa neden olur. Bu, potansiyel olarak ölümcül sonuçlarla birlikte floropirimidinle ilişkili toksisite artışına yol açabilir. Bu nedenle, ya farklı bir antiviral tedavi kullanılmalı ya da brivudin, sorivudin veya analoglarının uygulanması ile fluorourasil tedavisine başlanması arasında en az 4 haftalık bir aralık olmalıdır (bkz. bölüm 4.3). Fluorourasil ile tedavi edilen hastalara DPD aktivitesini inhibe eden nükleozit analoglarının kazara uygulanması durumunda, fluorourasil toksisitesini azaltmak için etkili önlemler alınmalıdır. Derhal hastaneye yatış önerilir.

Sitotoksik ajanlar

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.

Kalsiyum folinat (Folinik asit)

Folinik asit, fluorourasilin timidilat sentazına bağlanmasını artırır. 5-fluorourasilin hem etkinliği hem de toksisitesi, 5-fluorourasil folinik asit ile birlikte kullanıldığında artabilir. Yan etkiler daha belirgin olabilir ve şiddetli ishal meydana gelebilir. 600 mg/m² fluorourasil (haftada bir kez intravenöz bolus) folinik asit ile birlikte verildiğinde yaşamı tehdit eden ishaller gözlemlenmiştir.

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 IV 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.

Fenitoin

Florourasil kullanan hastalarda fenitoin düzeyi düzenli olarak izlenmeli ve fenitoin dozunun azaltılması gerekebilir. Fenitoinin florourasil veya analoglarıyla birlikte kullanımı sırasında yüksek fenitoin plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili toksisite bildirilmiştir. Fenitoin ile ilgili resmi ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır, ancak etkileşim mekanizmasının florourasil tarafından CYP2C9 veya CYP2C19 izoenziminin inhibisyonu olduğu varsayılmaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Varfarin

Florourasil rejimlerinin başlatılmasının ardından varfarin tedavisiyle stabilize edilmiş birkaç hastada protrombin zamanında ve INR'de belirgin yükselmeler bildirilmiştir. Florourasil kullanan hastalarda varfarin ve diğer kumarin türevi tedavilerine yeterli antikoagülan yanıt düzenli olarak izlenmelidir.

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

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. Hepatotoksisite (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.

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)

Doğurganlık çağındaki kadınlara, Fluorourasiltedavisi sırasında ve sonrasında en az 6 ay boyunca hamile kalmaktan kaçınmaları ve yüksek etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. İlaç hamilelik sırasında kullanılırsa veya hasta ilacı kullanırken hamile kalırsa, hasta fetüs için potansiyel tehlike konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir ve uygun ve mevcutsa genetik danışmanlık önerilir.

Gebelik dönemi

Fluorourasil, hamile kadınlara uygulandığında fetüse zarar verebilir. Hamile kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır, ancak fetal kusurlar ve düşükler bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında tespit edilen teratojenik etkilere dayanarak, Fluorourasilfetal malformasyonlara neden olabilecek bir ajan olarak kabul edilebilir (bkz. bölüm 5.3). Fluorourasil, hamilelik sırasında yalnızca potansiyel fayda fetüs için potansiyel riski haklı çıkarıyorsa kullanılmalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterlerde kemoterapi alan hastalarda başarılı gebelikler bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Fluorourasilin insanlarda gonadlar ve üreme kapasitesi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, erkek ve dişi doğurganlığında bozulmaya işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.3). Ayrıca, DNA, RNA ve protein sentezini engelleyen ilaçların (fluorourasil gibi), gametogenezi etkilediği varsayılmaktadır.

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

FLUOROURACİL-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, Faranjit

Yaygın: Sepsis (kan zehirlenmesi)

Bilinmiyor: Septik şok, nöropatik sepsis, zatürre, idrar yolu enfeksiyonu, selülit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Yaygın: febril nötropeni

Bilinmiyor: Granülositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Bronkospazm, artmış enfeksiyon riski olan immunosupresyon

Seyrek: Hipersensivite, anafilaksi, anaflaktik şok

Endokrin hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

Bilinmiyor: İştah azalması, laktik asidoz, tümör lizis sendromu, hipertrigliseridemi, B1 vitamini eksikliği

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Öfori

Seyrek: Konfüzyonel durum

Çok seyrek: Oryantasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

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

Çok seyrek: Lökensefalopati, Serebellar sendrom, Ataksi dahil lökoensefalopati belirtileri, akut serebellar sendrom, dizatri, konfüzyon, miyasteni, afazi, konvülsiyon, koma

Bilinmiyor: Periferik nöropati, epilepsi, hiperamonemik ensefalopati, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), Wernicke ensefalopatisi

Göz hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: İskemik EKG anormallikleri.

Yaygın: Angina pektoris, Miyokard enfarktüsü

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: Nefes darlığı, perikardit, stres kardiyomiyopati (takotsubo sendromu)

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

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

Bilinmiyor: Kanama

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrointestinal advers olaylar hayatı tehdit edici olabilir.

Çok yaygın: Mukozit iltihaplanma, stomatit, özofajit, proktit, anoreksi, diyare, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Gastrointestinal ülserasyon ve gastrointestinal kanama (tedavinin kesilmesine neden olabilir) ve gastrointestinal mukozal soyulma.

Bilinmiyor: Pnömotosis intestinalis, melena, enterokolit, kolit (nekrotizan kolit dahil)

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Böbrek yetmezliği

Bilinmiyor: Kutanöz lupus eritematoz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Azospermi ve yumurtlama bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Gecikmiş yara iyileşmesi, epitaksis, bitkinlik, halsizlik, yorgunluk

Bilinmiyor: Ateş, göğüs ağrısı, enjeksiyon bölgelerine yakın damarlarda renk değışikliği, damar dışına sızmanın neden olduğu lokal reaksiyon (ağrı, şişlik, kızarıklık).

Araştırmalar

Yaygın: elektrokardiogram değışikliği

c. Seçilmiş yan etkilerin açıklaması

Miyelosupresyon

Gözlemlenen miyelosupresyonun başlangıcı 7-10 gün arasında, en düşük seviyesi 9-14 gün arasında değışmekte ve iyileşme 21-28 gün arasında gerçekleşmektedir.

Kalp rahatsızlıkları

Kardiyotoksik yan etkiler çoğunlukla ilk tedavi döngüsü sırasında veya sonrasında saatler içinde ortaya çıkar.

Daha önce koroner kalp hastalığı veya kardiyomiyopati öyküsü olan hastalarda kardiyotoksikite riski artmaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Hepatobiliyer bozukluklar

Ölümcül hepatik nekroz vakaları bildirilmiştir.

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:

Hızlı intravenöz uygulama (10 - 15 mg/kg) sonrasında, en yüksek plazma seviyelerine (24 - 125 mikrogram/mL) birkaç dakika içinde ulaşılır.

Dağılım:

İntravenöz 5-Fluorourasil uygulamasından sonra tüm vücuda dağılır ve 3 saat içinde kandan kaybolur. Tercihen, nükleotide 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). Fluorourasilin ana kısmı karaciğerde hızla farmakolojik olarak inaktif metabolitlere dönüştürülür.

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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, fluorourasilin biyotransformasyonu ve/veya eliminasyonu azalır; bu da dozun azaltılmasını gerektirebilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Yapılan çalışmalara göre, sıçanlarda, kedilerde ve köpeklerde tekrarlanan doz çalışmalarında fluorourasilin yan etkileri bildirilmiştir. Sıçanlarda toksisitenin başlıca görüldüğü organlar gastrointestinal sistem, hemolenfopoetik sistem, karaciğer, böbrekler ve testislerdir. Sıçanlarda kardiyotoksiste, kedilerde ve köpeklerde ise nörotoksiste gözlemlenmiştir.

Fluorourasil, yapılan in vitro veya in vivo çalışmaların çoğunda genotoksiktir.

Kanserojenite açısından klinik dışı veriler kesin sonuç vermemektedir. Bununla birlikte, kanserojenite riski tamamen dışlanamaz.

Tekrarlanan doz toksiste çalışmalarındaki bulgular, fluorourasilin erkek sıçanlarda üreme fonksiyonunu ve doğurganlığı etkileme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Fluorourasil, erkek üreme organları için toksiktir ve spermatogonya kromozomal organizasyonunda değişikliklere, spermatogonyal farklılaşmanın inhibisyonuna ve erkek sıçanlarda geçici kısırlığa neden olmuştur.

Dişi sıçanlara 3 hafta boyunca haftalık olarak ≥ 25 mg/kg (vücut yüzey alanına göre insan dozu olan 12 mg/kg'ın 0,33 katı) uygulanması, dişi doğurganlığında azalmaya, implantasyon öncesi kayba ve embriyolarda kromozomal anormalliklerde artışa neden olmuştur.

Fluorourasil, farelerde, sıçanlarda ve hamsterlarda fetotoksik ve teratojeniktir. Hayvan çalışmalarında (insanlar için önerilen maksimum dozun 1 ila 3 katı daha yüksek dozların kullanıldığı) tespit edilen teratojenik etkilere dayanarak, fluorourasil fetal malformasyonlara neden olabilen bir ajan olarak kabul edilebilir. Fetal malformasyonlar arasında yarı damak, iskelet kusurları ve deforme olmuş uzuvlar ve kuyruklar yer almaktadır. Fluorourasil'in perinatal ve postnatal gelişim üzerindeki potansiyel etkileri hayvanlarda incelenmemiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda fluorourasil'in plasenta bariyerini geçtiği ve fetal ölüme neden olduğu bulunmuştur.

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.

FLUOROURACİL- KOÇAK bir infüzyon içinde diğer maddeler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

FLUOROURACİL-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

Bromobütil tıpa ve alüminyum flip-off kapaklı 50 mL amber renkli Tip I cam flakon.

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

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

FLUOROURACİL-KOÇAK, 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 FLUOROURACİL-KOÇAK'a dokunmamalıdır.

Kontaminasyon

FLUOROURACİL-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 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:

FLUOROURACİL-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 Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İstanbul

Telefon : 0212 410 39 50

Faks : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/310

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.09.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ