

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

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. Başlangıç tedavisi hastanede uygulanmalıdır ve toplam günlük doz 1 gramı aşmamalıdır. Trombosit ve lökosit sayılarının her gün izlenmesi önerilmektedir ve trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ veya lökosit sayısı $3500/\text{mm}^3$ '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.

Aşağıdaki dozajların sadece bir rehber olması amaçlanmıştır.

- Kolorektal karsinom:

Başlangıç tedavisi infüzyon veya enjeksiyon şeklinde olabilir, daha az toksisite nedeniyle infüzyon şeklinde uygulama genelde tercih edilmektedir.

İntravenöz infüzyon:

Vücut ağırlığına göre 15 mg/kg'lık (600 mg/m²) günlük doz, her bir infüzyon için 1 g'dan fazla olmayacak şekilde, 300 – 500 mL %5'lik glukoz çözeltisinde veya %0,9'luk serum fizyolojik içinde sulandırılır ve 4 saatte verilir.

Bu doz, toksisite ortaya çıkıncaya kadar veya toplam doz 12-15 g'a ulaşıncaya kadar birbirini takip eden günlerde verilir. Günde en fazla 1 g ile bazı hastalar 30 g'a kadar ilaç almışlardır. Hematolojik veya gastrointestinal toksisite iyileşinceye kadar tedaviye ara verilmelidir. Alternatif olarak FLUOROURACİL-KOÇAK 24 saat boyunca sürekli infüzyon şeklinde verilebilir.

İntravenöz enjeksiyon:

İntravenöz enjeksiyonla vücut ağırlığına göre günde 12 mg/kg (480 mg/m²), 3 gün süreyle verilebilir. Herhangi bir toksisite belirtisi olmazsa, hasta 5., 7. ve 9. günlerde ağırlığa göre 6 mg/kg (240 mg/ m²) alabilir.

İdame tedavisi, haftada bir kez intravenöz enjeksiyonla verilen 5–10 mg/kg (200-400 mg/m²) dozundan oluşmaktadır.

Örneklemelerin hepsinde, idame tedavisi başlatılmadan önce toksik yan etkiler ortadan kalkmış olmalıdır.

- Meme kanseri

Meme kanseri tedavisinde FLUOROURACİL-KOÇAK metotreksat ve siklofosfamid ile veya doksorubisin ve siklofosfamid ile kombine olarak kullanılabilir.

Bu şemada, 28 günlük bir tedavi kürünün 1. ve 8. günlerinde intravenöz olarak 10-15 mg/kg (400-600 mg/m²) uygulanır.

FLUOROURACİL-KOÇAK 24 saat sürekli infüzyonla da verilebilir, genel doz 8,25 mg/kg'dır (350 mg/m²).

- 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.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda FLUOROURACİL-KOÇAK dozajı erişkinlerde kullanılanlara benzerdir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- FLUOROURACİL-KOÇAK daha önceden 5-fluorourasile veya ilacın bileşenlerinden 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 gebelik ve 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 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).
- FLUOROURACİL-KOÇAK, dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) yönünden homozigotik hastalara verilmemelidir.

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.

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 $100.000/mm^3$ 'ün ve lökosit sayısı $3500/mm^3$ 'ün altına düşerse, tedavi kesilmelidir. Toplam lökosit sayısı $2000/mm^3$ '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.

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.

Kardiyotoksisite

Kardiyotoksisite, miyokard enfarktüsü, anjina, aritmi, miyokardit, kardiyojenik şok, ani ölüm 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.

FLUOROURACİL- 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 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 (hiperamonik ensefalopati, lökoensefalopati 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.

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.

Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) eksikliği

5-fluorourasil ile ilişkili, nadiren, beklenmeyen, ciddi toksisite (örneğin stomatit, diyare, mukozal inflamasyon, nütropeni ve nörotoksisite) DPD aktivitesinin eksikliğine bağlanmıştır.

5-Fluorourasil degradasyonunda yer alan bir enzim olan DPD aktivitesi düşük veya bulunmayan hastalar, 5-fluorourasilin neden olduğu ciddi, hayatı tehdit eden veya ölümcül advers reaksiyon riski altındadır. DPD eksikliği kesin olarak tanımlanamamasına rağmen, DPD enzimatik aktivitesinin (laboratuvar deneylerinden belirlenen şekilde) tam veya neredeyse tamamen yokluğuna neden olabilen DPYD gen lokusunda (örn. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3 varyantları) bazı homozigoz veya belirli bileşik heterozigoz mutasyonları olan hastalarda yaşamı tehdit edici veya ölümcül toksisite riskinin en yüksek olduğu bilinmektedir ve bu hastalar 5-fluorourasil ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). DPD aktivitesinin tamamen yok olduğu hastalarda hiçbir dozun güvenli olduğu kanıtlanmamıştır.

Bazı heterozigot DPYD varyantları olan hastaların (DPYD * 2A, c.1679T> G, c.2846A> T ve c.1236G> A / HapB3 varyantları dahil), floropirimidinlerle tedavi edildiğinde ciddi toksisite riskinin arttığı gösterilmiştir.

Beyaz veya açık tenli hastalarda DPYD genindeki heterozigoz DPYD * 2A 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. Şiddetli toksisite riski yüksek olan hastaları belirlemek için bu aleller için genotipleme önerilir. Bu DPYD değişkenlerinin beyaz veya açık ten dışındaki popülasyonlardaki sıklığı hakkındaki veriler sınırlıdır. Diğer nadir değişkenlerin, artan ciddi toksisite riski ile ilişkili olabileceği göz ardı edilemez.

Kısmi DPD eksikliği olan (DPYD geninde heterozigoz mutasyonları olanlar gibi) ve 5-fluorourasil yararlarının risklerden daha ağır olduğu düşünülen hastalar (alternatif bir floropirimidin olmayan kemoterapötik rejimin uygunluğu dikkate alındığında) aşırı dikkatle tedavi edilmeli ve toksisiteye göre doz ayarlamasıyla sık izleme yapılmalıdır. Bu hastalarda başlangıç dozunun azaltılması ciddi toksisiteyi önlemek için düşünülebilir. Spesifik test ile ölçülen kısmi DPD aktivitesine sahip hastalarda spesifik bir doz önermek için yeterli veri yoktur. DPYD * 2A, c.1679T> G varyantlarının, daha yüksek yan etki riski olan diğer varyantlara kıyasla enzimatik aktivitede daha büyük bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Azaltılmış bir dozun etkinlik üzerindeki sonuçları şu anda belirsizdir. Bu nedenle, ciddi toksisite olmadığında, hastayı dikkatle izlerken doz arttırılabilir.

Yukarıda belirtilen aleller için negatif olarak test edilen hastalar, yine de ciddi advers olaylar riski taşıyabilir.

5-fluorourasil ile tedavi edilen bilinmeyen DPD eksikliği olan hastalarda olduğu gibi, belirli DPYD varyasyonları için negatif test edilen hastalarda da, akut aşırı doz olarak ortaya çıkan hayatı tehdit eden toksisiteler ortaya çıkabilir (bakınız bölüm 4.9). 2-4 derece akut toksisite durumunda, derhal tedavi kesilmelidir. Tedavinin kalıcı olarak kesilmesi, gözlenen toksisitelerin başlangıcı, süresi ve ciddiyetinin klinik değerlendirmesine dayanarak değerlendirilmelidir.

Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD), 5-fluorourasil metabolizmasında önemli bir rol oynar. DPD'nin azalmış aktivitesi /eksikliği olan hastalarda 5-fluorourasil toksisitenin arttığı bildirilmiştir. Uygun olduğu durumlarda, 5-fluoropirimidinlerle tedaviye başlamadan önce DPD enzim aktivitesi tespiti yapılmalıdır.

Nükleosid analogları, ör. DPD aktivitesini etkileyen brivudin ve sorivudin, plazma konsantrasyonlarının artmasına ve floropirimidinlerin toksisitesinin artmasına neden olabilir (bkz. bölüm 4.5). Bu nedenle, 5-fluorourasil ve brivudin, sorivudin veya analogların tatbik edilmesi arasında en az 4 haftalık bir ara olmalıdır. 5-Fluorourasil ile tedavi edilen hastalara nükleosid analoglarının yanlışlıkla uygulanması durumunda, 5-fluorourasil toksisitesini azaltmak için etkili önlemler alınmalıdır. Acil hastaneye yatış önerilir. Sistemik enfeksiyonları ve dehidrasyonu önlemek için önlem alınmalıdır.

Ciddi veya ölümcül enfeksiyon potansiyeli nedeniyle 5-fluorourasil alan hastalarda canlı aşı ile aşılama 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 ve folinik asit kombinasyonu

5-fluorourasilin toksisite profili, folinik asit tarafından artırılabilir 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 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

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.

DPD enzimi 5-Fluorourasil degradasyonunda 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, diğeri 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, granüositlerin 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.

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda canlı aşularla aşılardan 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 çalışmalar yoktur, ancak fetüs kusurları ve düşükler bildirilmiştir.

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

FLUOROURACİL-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 FLUOROURACİL-KOÇAK ile tedavi sırasında anne sütü ile beslemeyi durdurmalıdır. FLUOROURACİL-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.

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

En yaygın bildirilen istenmeyen etkiler diyare ve bulantıdır. Lökopeni de oldukça yaygındır ve önceki bölümlerde belirtilen önlemler takip edilmelidir.

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

Yaygın: febril nötropeni

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

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

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

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 kardiyotoksisite riski artmıştır.

Bilinmiyor: Taşikardi, nefes darlığı, perikardit

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

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, 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

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.

5-Fluorourasil doz aşımı, bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal ülserasyon ve kanama, kemik iliği depresyonu (trombositopeni, lökopeni ve agranülositoz dahil) şeklinde ortaya çıkabilir. 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:

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

Flourourasil ayrıca RNA sentezine müdahale edebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

5-Flourourasil beyaz veya neredeyse beyaz kristal tozdur. 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. Florourasil kolayca serebrospinal sıvıya ve beyin dokusuna girer.

Biyotransformasyon:

5-florourasil, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi tarafından çok daha az toksik dihidro-5-florourasile (FUH₂) dönüştürülür. Dihidropirimidinaz, 5-floro-üreidopropiyonik asit (FUPA) elde etmek için pirimidin halkasını ayırır. Son olarak, p-üreido-propionaz FUPA'yı idrarda temizlenen a-floro-p-alanine (FBAL) ayırır. Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) aktivitesi, hız sınırlama aşamasıdır. DPD eksikliği 5-florourasil 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 florourasil metabolizmasına neden olabilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Florourasilin 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 ozelti alkalidir ve asidik ilaçlarla veya preparatlarla karıştırılmaması önerilir.

FLUOROURACİL- KOÇAK bir infüzyon içinde diğer maddeler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf mrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır. Kullanmadan hemen önce zelti Őiředen ekilmelidir.

FLUOROURACİL-KOÇAK'ı dondurmayınız ya da soğutmayınız.

Eğer rn düşük ısıya maruz kalırsa okeltiiler görülebilir. Bu okeltiiler 60 °C'de hafif ısıtma ve alkalamayla çözülebilir. Bu durumda kullanmadan önce vücut sıcaklığına gelecek Şekilde soğutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobtil 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 nlemler

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 sprmelidir. 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 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:

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”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