

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

FLUOROURACIL-KOÇAK 5000 mg/ 100 mL .V./ .A. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti
Steril, Sitotoksik

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

Her flakon (100 mL için) 5000 mg 5-Fluorourasil içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit 1470 mg/100 mL

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

Uygun doz ve tedavi rejimi seçimi hastanın genel durumuna, tedavi edilen karsinoma tipine ve FLUOROURACIL-KOÇAK'ın tek başına veya bir başka tedavi ile kombine edilmesine bağlıdır. Başlangıç tedavisi hastanede uygulanmalıdır ve toplam günlük doz 1 gramı aşmamalıdır. Trombosit ve lökosit sayılarının her gün izlenmesi önerilmektedir ve trombosit sayısı $100.000/mm^3$ veya lökosit sayısı $3500/mm^3$ 'ün altına düşerse tedavi kesilmelidir.

Obezite, ödem veya karında asit gibi anormal sıvı birikmesi etkilerinden 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:

Ba langıç tedavisi infüzyon veya enjeksiyon ekinde olabilir, daha az toksisite nedeniyle infüzyon ekinde uygulama genelde tercih edilmektedir.

intravenöz infüzyon:

Vücut a ırlı na göre 15 mg/kg'lık (600 mg/m²) günlük doz, her bir infüzyon için 1 g'dan fazla olmayacak ekinde, 300 – 500 mL %5'lik glukoz çözeltilisinde 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 ula ıncaya kadar birbirini takip eden günlerde verilir. Günde en fazla 1 g ile bazı hastalar 30 g'a kadar ilaç almı lardır. Hematolojik veya gastrointestinal toksisite iyile inceye kadar tedaviye ara verilmelidir. Alternatif olarak FLUOROURACIL-KOÇAK 24 saat boyunca sürekli infüzyon ekinde verilebilir.

intravenöz enjeksiyon:

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

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

Örneklemlerin hepsinde, idame tedavisi ba latılmadan önce toksik yan etkiler ortadan kalkmı olmalıdır.

- Meme kanseri

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

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

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

- Di er uygulama yöntemleri

intra-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 ekli:

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxSHY3YnUyak1URG83Q3NRZ1Ax

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz azaltılması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda FLUOROURACIL-KOÇAK dozajı erişkinlerde kullanılanlara benzerdir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- FLUOROURACIL-KOÇAK daha önceden 5-fluorourasile veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı ciddi alerjik 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 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 dehidrogenaz (DPD) yönünden homozigotik 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. Bağımlı 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 $100.000/mm^3$ '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.

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 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 değişiklikleri 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 geliştiren 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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxSHY3YnUyak1URG83Q3NRZ1Ax

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, nötropeni ve nörotoksisite) DPD aktivitesinin eksikliğine bağlıdır.

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 (örneğin DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3 varyantları) bazı homozigot veya belirli bir heterozigot 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 heterozigot 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. Ciddi toksisite riski yüksek olan hastaları belirlemek için bu aleller için genotipleme önerilir. Bu DPYD değişkenlerinin beyaz veya açık tenlilerdeki popülasyonlardaki sıklığı hakkındaki veriler sınırlıdır. Diğer nadir değişkenlerin, artan ciddi toksisite riski ile ilişkili olabileceği göz ardı edilemez.

Kısmi DPD eksikliği olan (DPYD geninde heterozigot mutasyonları olanlar gibi) ve 5-fluorourasil yararlarının risklerden daha ağır olduğu düşünülen hastalar (alternatif bir floropirimidin olmayan kemoterapötik rejimin uygunluğu dikkate alındığında) 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 şüphelidir. Bu nedenle, ciddi toksisite olmadığında, hastayı dikkatle izlerken doz artırılabilir.

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 ağırı 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 değerlendirilmesine 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, örneğin 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 yanlılıkla uygulanması durumunda, 5-fluorourasil toksisitesini azaltmak için etkili önlemler alınmalıdır. Acil hastaneye yatırılır. Sistemik enfeksiyonları ve dehidrasyonu önlemek için önlem alınmalıdır.

Ciddi veya ölümcül enfeksiyon potansiyeli nedeniyle 5-fluorourasil alan hastalarda canlı ağırlıkla başlamadan kaçınılmalıdır. Son zamanlarda çocuk felci virüsü ağırlıkla olan kişilerle temastan kaçınılmalıdır.

İlaça duyarlılık riski nedeniyle güne 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, yarı veya güçsüz hastaların

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 845,25 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 etkileri

Çeşitli ilaçların 5-Fluorourasilin antitümör etkinliğini veya toksisitesini biyokimyasal olarak değerlendirdiği 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. E zamanlı veya öncesinde radyasyon terapisi, dozun azaltılmasını gerektirebilir. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesitesi artabilir.

Agranülozitoz riskinde artışı 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 iddetteli 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.

5-fluorourasilin toksisitesini artırabilir.

Fenitoin ve 5-Fluorourasil birlikte uygulandı ında, fenitoin intoksikasyonu semptomları ile sonuçlanan fenitoinin plazma seviyelerinde yükselme bildirilmi tir.

5-Fluorourasil, di er sitostatik ilaçların ve ı nılama tedavisinin etkisini artırır (bkz. Bölüm 4.2).

Siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil alan hastalarda, tiazid diüretiklerin eklenmesi, tiyazid almayan hastalarla kar ıla tırıldı ında, granülositlerin sayısında daha belirgin bir dü ü e yol açmı tır.

Hepatotoksisite (alkalin fosfatazlarda, transaminazlarda veya bilirubinde artı), levamisol ile kombinasyon halinde 5-fluorourasil alan hastalarda yaygın olarak gözlenmi tir.

Meme kanserli hastalarda, siklofosamid, metotreksat, 5-fluorourasil ve tamoksifen ile kombinasyon tedavisinin, tromboembolik olay riskini arttırdı ı bildirilmi tir.

Vinorelbin ve 5-fluorourasil / folinik asidin birlikte verilmesini takiben ciddi, potansiyel olarak ya amı tehdit edici mukozit olu abilir.

Ba ı ıklık sistemi baskılanmı hastalarda canlı a ırlarla a ılamadan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ili kin herhangi bir etkile im çalı ması tespit edilmemi tir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ili kin herhangi bir etkile im çalı ması tespit edilmemi tir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyona ili kin herhangi bir etkile im çalı ması tespit edilmemi tir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar gebe kalmaktan kaçınılmalı ve fluorourasil tedavisi sırasında ve sonrasında 6 aya kadar etkili bir do um kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Bu belge 5070 sayılı Elektronik Kanun gereğince elektronik ortamda hazırlanmıştır ve imza ile değiştirilebilir. Bu belgeyi kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın do rulama kodu : 1Z1AxSHY3YnUyak1URG83Q3NRZ1Ax

düükler bildirilmi tir.

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

FLUOROURACIL-KOÇAK gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Fluorourasil hamilelik sırasında sadece potansiyel yararları fetus 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 sperm 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 aır makine kullanımını engelleyebilecek görsel defektler olabilir.

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 (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Bu belge elektronik imza ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxSHY3YnUyak1URG83Q3NRZ1Ax

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: febril nötropeni

Çok yaygın: Lökopeni, miyelosupresyon (Ba langıç: 7-10 gün, En dü ük: 9-14 gün, yile me: 21-28 gün), nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, anemi, pansitopeni

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Bronkospazm, artımı enfeksiyon riski olan immunosupresyon

Seyrek: Genelle tirilmi alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, anafilaktik ok

Endokrin hastalıkları

Seyrek: T4 (total tiroksin) ve T3 (total triiyodotironin) artı ı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Öfori

Seyrek: Reversibl konfüzyonel durum olu abilir.

Çok seyrek: Oryantasyon bozuklu u

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nistagmus, ba a rısı, ba dönmesi, Parkinson hastalı ı semptomları, piramidal belirtiler, öfori, uyku hali.

Çok seyrek: Ataksi dahil lökoensefalopati belirtileri, akut serebellar sendrom, dizartri, konfüzyon, oryantasyon bozuklu u, miyasteni, afazi, konvülsiyon veya koma, böbrek yetmezli i

Bilinmiyor: Periferik nöropati olu abilir, hiperamonemik ensefalopati

Göz hastalıkları

Sistemik 5-fluorourasil tedavisi, çe itli oküler toksisite tipleri ile ili kilendirilmi tir.

Yaygın olmayan: A ırı lakrimasyon, bulanık görme, göz hareketlerinde bozukluk, optik nörit, diplopi, görme keskinli inde azalma, fotofobi, konjonktivit, blefarit, ektropion, dakriyojeniz

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: skemik EKG anormallikleri.

Yaygın: Angina pektoris benzeri gö üs a rısı

Yaygın olmayan: Aritmi, miyokard infarktüsü, miyokard iskemisi, miyokardit, kalp yetmezli i, dilatativ kardiyomiyopati, kardiyak ok

Çok seyrek: Kalp durması, ani kardiyak ölüüm

Kardiyotoksik advers olaylar ço unlukla 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

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 ödem ile ilgili kısıtlı bulunmaktadır.

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Spermatojenez ve yumurtlama bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Bilinmiyor: Ateşi, enjeksiyon bölgelerine yakın damarlarda renk de i ikliği.

Üst üşeli advers reaksiyonların raporlanması

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxSHY3YnUyak1URG83Q3NRZ1Ax

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ırmaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli 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 a ımı ve tedavisi

Doz a ımı semptomları ve belirtileri advers reaksiyonlara niteliksel olarak benzerdir, ancak genellikle daha belirgindir.

5-Fluorourasil doz a ımı, bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal ülserasyon ve kanama, kemik ili i depresyonu (trombositopeni, lökopeni ve agranülositoz dahil) ekinde ortaya çıkabilir. Tedavi, ilaç kesilmesinden ve destekleyici önlemlerden olu ur (bkz. Bölüm 4.4). 5-Fluorourasil doz a ımına maruz kalmı hastalar en az dört hafta hematolojik olarak izlenmelidir. Anormallikler görülürse uygun tedaviye ba lanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu :Antineoplastik ajanlar; Antimetabolitler; Pirimidin analogları

ATC kodu : L01BC02

Etki mekanizması:

Flourourasil, ribonükleik asidin bir bile eni olan urasilin bir analogudur. lacın bir antimetabolit olarak i lev gördü üne inanılmaktadır. Aktif deoksinükleotide hücre içi dönü ümden sonra, deoksiüridilik asidin hücresel enzim timidilat sentetaz tarafından timidilik aside dönü türülmesini engelleyerek DNA'nın sentezine müdahale eder.

Flourourasil ayrıca RNA sentezine müdahale edebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

5-Fluorourasil 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 de i kenlikler gösterir. Ayrıca karaci erde ilk-geçi eliminasyonuna u rar. Biyoyararlanımı %0 ila %80 arasındadır.

Sadece i.v. ve i.a. olarak uygulanır.

Da ılım:

ntravenöz 5-Fluorourasil uygulamasından sonra tüm vücuda da ılır ve 3 saat içinde kandan kaybolur. Tercihen, nükleotidine dönü türüldükten sonra dokuların ve tümörlerin aktif olarak bölünmesiyle alınır. Flourourasil kolayca serebrospinal sıvıya ve beyin

Biyotransformasyon:

5-florourasil, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi tarafından çok daha az toksik dihidro-5-florourasile (FUH2) dönü türülür. Dihidropirimidinaz, 5-floro-üroidopropiyonik asit (FUPA) elde etmek için pirimidin halkasını ayırır. Son olarak, p-ürido-propionaz FUPA'yı idrarda temizlenen a-floro-p-alanine (FBAL) ayırır. Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) aktivitesi, hız sınırlama a amasıdır. 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 ba lıdır. Tek bir IV fluorourasil dozunu takiben, dozun yaklaşık % 15'i 6 saat içinde de i meden idrarla atılır; bunun %90'ından fazlası ilk saatte atılır. Kalanlar ço unlukla karaci erde urasil için ola an vücut mekanizmaları ile inaktif metabolitlere metabolize edilir. Karaci er yetmezliği daha yavaş florourasil metabolizmasına neden olabilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.

Do rusallık/do rusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Florourasilin klinik toksisite profili uzun yıllar klinik kullanımdan sonra belirlendi i için klinik öncesi bilgiler dahil edilmemi tir.

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, di er antrasiklinler ile geçimsizdir.

Formüle edilmiş çözeltiler alkalidir ve asidik ilaçlarla veya preparatlarla karış tırılmaması önerilir.

FLUOROURACIL- KOÇAK bir infüzyon içinde di er maddeler ile karış tırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında, ıktan korunarak saklanmalıdır. Kullanmadan hemen önce çözelti i eden çekilmelidir.

FLUOROURACIL-KOÇAK'ı dondurmuyunuz ya da so utmayınız.

E er ürün dü ük ısıya maruz kalırsa çökelti ler görülebilir. Bu çökelti ler 60 °C'de hafif ısıtma ve çalkalamayla çözülebilir. Bu durumda kullanmadan önce vücut sıcaklığı na gelecek ekilde so utulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i

Bromobüt il tıpa ve alüminyum flip-off kapaklı 100 mL amber renkli Tip I cam flakon.

6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler

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

FLUOROURACIL-KOÇAK, preperatın güvenli kullanımı konusunda e itimli profesyoneller tarafından hazırlanmalıdır. Hazırlama i lemi yalnızca aseptik bir kabinde veya sitotoksikler için ayrılmı bir odada yapılmalıdır.

Preperatın dökülmesi olasılı na kar ı 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 iyile tirmek için yumu ak bir krem kullanılabilir. Gözler etkilenirse veya preperat solunur veya yutulursa medikal tavsiye alınmalıdır.

Hazırlama talimatları

- Kemoterapötik ilaçlar yalnızca preperatın güvenli kullanımı konusunda e itimli uzmanlar tarafından uygulanmalıdır.
- Hazırlama i lemi yalnızca aseptik bir kabinde veya sitotoksikler için ayrılmı bir odada yapılmalıdır.
- lemi gerçekte tiren 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, ekilip 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)

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ