

UA/19295/01/01
leg 08.04.2022

Коротка характеристика лікарського засобу

ФТОРУРАЦИЛ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ ВР 50МГ/МЛ

1. Назва лікарського засобу

Фторурацил для ін'єкцій ВР (Британська фармакопея) 50мг.мл

2. Якісний та кількісний склад

Кожен флакон містить

Фторурацил.... 50 мг

Вода для ін'єкцій... QS

3. Лікарська форма

Прозорий безбарвний або майже безбарвний розчин.

4. Клінічні характеристики

4.1 Показання до застосування

Фторурацил показаний дорослим.

Фторурацил показаний для лікування таких злоякісних новоутворень і захворювань:

- у лікуванні метастатичного колоректального раку;
- як допоміжне лікування раку товстої та прямої кишки;
- у лікуванні прогресуючого раку шлунку;
- у лікуванні прогресуючого раку підшлункової залози;
- у лікуванні прогресуючого раку стравоходу;
- у лікуванні поширеного або метастатичного раку молочної залози;
- як допоміжне лікування у пацієнтів з операбельним первинним інвазивним раком молочної залози;
- у лікуванні неоперабельного локально прогресуючого плоскоклітинного раку голови та шиї у пацієнтів, які раніше не лікувалися;
- у лікуванні локально рецидивуючого або метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Дозування

5-фторурацил слід вводити лише під наглядом кваліфікованого лікаря з великим досвідом лікування цитотоксичними препаратами. Під час лікування потрібно здійснювати ретельний і частий моніторинг пацієнтів. Перед кожним лікуванням необхідно ретельно зважити ризики та переваги для кожного пацієнта.

Спосіб застосування

5-фторурацил можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції у вигляді болуса, інфузії або безперервної інфузії протягом кількох днів. Це загальні поради. Будь ласка, зверніться до місцевих або міжнародних рекомендацій, щоб отримати більш (оновлені) рекомендації.

Внутрішньовенне введення:

Доза 5-фторурацилу та схема лікування залежать від обраної схеми лікування, показань, загального стану та попереднього лікування пацієнта. Схеми лікування відрізняються в залежності від комбінації 5-фторурацилу з іншими цитотоксичними засобами або дози фолінової кислоти, що використовується одночасно.

Кількість циклів, що застосовуються, має визначати лікуючий лікар залежно від місцевих протоколів лікування та рекомендацій; беручи до уваги успішність лікування та переносимість у окремих пацієнтів.

Початкове лікування повинно проводитися в стаціонарі.

Зменшення дози доцільно у пацієнтів з будь-якими ознаками із перерахованих нижче:

1. Кахексія
2. Тяжка операція у період протягом попередніх 30 днів
3. Зниження функції кісткового мозку
4. Порушення функції печінки або нирок

У дорослих та пацієнтів літнього віку, які отримують 5-фторурацил, перед кожною дозою слід контролювати гематологічні показники (кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів), шлунково-кишковий тракт (стоматит, діарея, кровотеча з шлунково-кишкового тракту), неврологічну токсичність та, якщо це необхідно, дозу 5-фторурацилу можна зменшити або відмінити.

Необхідність коригування дозування або припинення прийому препарату залежить від виникнення небажаних реакцій. Гематологічна токсичність, така як зниження рівня лейкоцитів ($< 3500/\text{мм}^3$) та/або кількості тромбоцитів ($< 100000/\text{мм}^3$), може вимагати припинення лікування. Рішення про поновлення лікування має приймати лікар залежно від клінічного сценарію.

Колоректальний рак:

5-фторурацил використовується для лікування раку товстої та прямої кишки у кількох схемах лікування. 5-фторурацил переважно використовувати разом з фоліновою кислотою. Схеми лікування, які часто використовуються, також поєднують 5-фторурацил і фолінову кислоту з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як іринотекан (FOLFIRI і FLIRI), оксаліплатин (FOLFOX) або обидва разом іринотекан і оксаліплатин (FOLFIRINOX).

Діапазон доз 5-фторурацилу, який зазвичай використовується, варіюється від 200-600 мг/м² поверхні тіла. Доза також змінюється залежно від внутрішньовенного болюсного введення або безперервної внутрішньовенної інфузії.

Схеми дозування також відрізняються залежно від схеми хіміотерапії, і дозу 5-фторурацилу можна повторювати щотижня, раз на два місяці або щомісяця.

Кількість циклів залежить від схем лікування, які використовуються, а також від клінічного рішення на основі успішності лікування та переносимості.

Рак молочної залози:

5-фторурацил зазвичай використовується в схемах хіміотерапії в комбінації з циклофосфамідом і метотрексатом (CMF), або епірубіцином, циклофосфамідом (FEC) або метотрексатом і лейковорином (MFL). Звичайний діапазон доз становить 500-600 мг/м² поверхні тіла у вигляді внутрішньовенного болюсного введення та за необхідності повторюється кожні 3-4 тижні. При допоміжному лікуванні первинного інвазивного раку молочної залози тривалість лікування зазвичай складає 6 циклів.

Рак шлунку та рак гастроєзофагеального переходу:

На даний момент рекомендована періопераційна хіміотерапія за схемою ECF (епірубіцин, цисплатин, 5-фторурацил). Рекомендована доза 5-фторурацилу становить 200 мг/м² поверхні тіла на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 3 тижнів. Рекомендується 6 циклів, але це залежить від успішності лікування та переносимості препарату пацієнтом.

Рак стравоходу:

5-фторурацил зазвичай використовується в комбінації з цисплатином; або цисплатином та епірубіцином; або епірубіцином та оксалиплатином. Доза варіюється від 200 до 1000 мг/м² поверхні тіла на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом кількох днів, яка циклічно повторюється в залежності від схеми лікування.

У випадку раку нижньої частини стравоходу зазвичай рекомендується періопераційна хіміотерапія за схемою ECF (епірубіцин, цисплатин, 5-фторурацил). Рекомендована доза 5-фторурацилу становить 200 мг/м² поверхні тіла на добу, яку вводять у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 3 тижнів і повторюють циклічно.

Щодо застосування 5-фторурацилу/цисплатину в комбінації з променевою терапією, зверніться до літератури.

Рак підшлункової залози:

5-фторурацил використовують переважно у комбінації з фоліною кислотою або гемцитабіном. Доза варіюється в межах 200-500 мг/м² поверхні тіла на добу у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньовенної інфузії залежно від режиму та

циклічно повторюється.

Рак голови та ший:

5-фторурацил застосовують переважно у комбінації з цисплатином або карбоплатином. Доза варіюється в межах 600-1200 мг/м² поверхні тіла на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом кількох днів, яка циклічно повторюється в залежності від схеми лікування.

Щодо застосування 5-фторурацилу/цисплатину або карбоплатину в комбінації з променевою терапією, зверніться до літератури.

Особливі групи пацієнтів:

Порушення функції нирок або печінки

Щодо пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю рекомендується бути обережними і, можливо, доведеться зменшити дозу.

Діти

Фторурацил не рекомендується застосовувати дітям через брак даних щодо безпеки та ефективності.

Люди похилого віку

Корекція дозування не потрібна.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до фторурацилу або до будь-якої з наведених допоміжних речовин.

Фторурацил протипоказаний в наступних випадках:

- Тяжкі інфекції (наприклад, оперізувальний герпес, вітряна віспа).
- Дуже ослаблені пацієнти.
- Депресія кісткового мозку після променевої терапії або лікування іншими протипухлинними засобами.
- Лікування незлоякісних захворювань.
- Тяжке ураження печінки.
- Фторурацил (5-FU) не можна застосовувати у комбінації з бривудином, соривудином та аналогами. Бривудин, соривудин та аналоги є потужними інгібіторами ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), що метаболізує 5-FU.
- Фторурацил (5-FU) не можна призначати пацієнтам, гомозиготним щодо дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД).
- Фторурацил суворо протипоказаний вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю.
- Відомий повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД).

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи щодо застосування

Рекомендується введення фторурацилу лише кваліфікованим лікарем або під його суворим наглядом, який обізнаний із застосуванням потужних антиметаболітів і має можливість для регулярного моніторингу клінічних, біохімічних та гематологічних реакцій під час та після застосування.

Усі пацієнти повинні бути госпіталізовані для первинного лікування.

Адекватне лікування фторурацилом зазвичай супроводжується лейкопенією, причому найнижчий рівень лейкоцитів (W.B.C.) зазвичай спостерігається між 7-м і 14-м днем першого курсу, але іноді до 20 днів. Зазвичай їх кількість приходить в норму на 30-й день. Рекомендується добовий моніторинг тромбоцитів і підрахунок W.B.C., і лікування потрібно припинити, якщо кількість тромбоцитів впаде нижче 100 000 на мм^3 або кількість W.B.C. падає нижче 3500 на мм^3 . Якщо загальна кількість становить менше 2000 на мм^3 , а особливо при наявності гранулоцитопенії, пацієнта рекомендується помістити в захисну ізоляцію в стаціонарі та провести відповідне лікування для запобігання системній інфекції.

Лікування також потрібно припинити при перших ознаках виразки ротової порожнини або якщо є ознаки шлунково-кишкових побічних реакцій, таких як стоматит, діарея, кровотеча з шлунково-кишкового тракту або кровотеча в будь-якому місці. Співвідношення між ефективною та токсичною дозою невелике, і терапевтична відповідь без певного ступеня токсичності є малоймовірною. Тому слід бути обережним при виборі пацієнтів та коригуванні дозування. У разі сильної токсичності лікування слід припинити.

Кардіотоксичність

Кардіотоксичність була пов'язана з терапією фторпіримідином, включаючи інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, міокардит, кардіогенний шок, раптову смерть та електрокардіографічні зміни (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці небажані явища частіше зустрічаються у пацієнтів, які отримують безперервну інфузію 5-фторурацилу, а не болюсну ін'єкцію. Ішемічна хвороба серця в анамнезі може бути фактором ризику серцевих побічних реакцій. Тому необхідно бути обережними при лікуванні пацієнтів, які відчували біль у грудях під час курсів лікування, або пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі. Під час лікування фторурацилом потрібно регулярно контролювати функцію серця. У разі тяжкої кардіотоксичності лікування слід припинити.

Фторурацил потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам зі зниженою функцією нирок чи печінки або жовтяницею. Після застосування фторурацилу повідомлялося про окремі випадки стенокардії, відхилень ЕКГ та рідко інфаркту міокарда. Тому потрібно бути обережними при лікуванні пацієнтів, які відчують біль у грудях під час курсів лікування, або пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі.

Енцефалопатія

У постмаркетингових джерелах повідомлялося про випадки енцефалопатій (включаючи гіперамонімічну енцефалопатію, лейкоенцефалопатію), пов'язаних із лікуванням 5-фторурацилом. Ознаками або симптомами енцефалопатії є зміна психічного стану, сплутаність свідомості, дезорієнтація, кома або атаксія. Якщо у пацієнта з'являється будь-який із цих симптомів, припиніть лікування та негайно перевірте рівень аміаку в сироватці крові. У разі підвищення рівня аміаку в сироватці крові розпочати аміакознижуючу терапію. Необхідна обережність при застосуванні фторурацилу пацієнтам з нирковою та/або печінковою недостатністю. Пацієнти з порушенням функції нирок та/або печінки можуть мати підвищений ризик гіперамоніємії та гіперамоніємічної енцефалопатії.

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД):

Дія ДПД обмежує швидкість катаболізму 5-фторурацилу. Тому пацієнти з дефіцитом ДПД мають підвищений ризик токсичності, пов'язаної з фторпіримідинами, включаючи, наприклад, стоматит, діарею, запалення слизової оболонки, нейтропенію та нейротоксичність. Токсичність, пов'язана з дефіцитом ДПД, зазвичай виникає під час першого циклу лікування або після збільшення дози.

Повний дефіцит ДПД

Повний дефіцит ДПД зустрічається рідко (0,01-0,5% європеїдної раси). Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають високий ризик токсичності, що загрожує життю або є смертельною, і не повинні отримувати ін'єкції фторурацилу.

Частковий дефіцит ДПД

За наявними оцінками, частковий дефіцит ДПД вражає 3-9% населення європеїдної раси. Пацієнти з частковим дефіцитом ДПД мають підвищений ризик тяжкої та потенційно небезпечної для життя токсичності. Для обмеження цієї токсичності потрібно розглянути можливість зменшення початкової дози. Дефіцит ДПД потрібно розглядати як параметр, який слід враховувати у поєднанні з іншими рутинними заходами щодо зниження дози. Зниження початкової дози може вплинути на ефективність лікування. За відсутності тяжкої токсичності наступні дози можуть бути збільшені з ретельним контролем.

Тестування на дефіцит ДПД

Перед початком лікування ін'єкцією фторурацилу рекомендується провести тест на фенотип та/або генотип, незважаючи на невизначеність щодо оптимальних методологій тестування перед лікуванням. Потрібно звернути увагу на клінічні рекомендації, які можуть бути застосовані.

Генотипна характеристика дефіциту ДПД

Тестування перед лікуванням на рідкісні мутації гена DPYD може ідентифікувати пацієнтів з дефіцитом ДПД.

Чотири варіанти DPYD c.1905+1G>A [також відомий як DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T і c.1236G>A/НарВ3 можуть викликати повну відсутність або зменшення

ферментативної активності ДПД. Інші рідкісні варіанти також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої або небезпечної для життя токсичності.

Відомо, що певні гомозиготні та складні гетерозиготні мутації в локусі гена DPYD (наприклад, комбінації чотирьох варіантів з принаймні одним алелем с.1905+1G>A або с.1679T>G) зумовлюють повну або майже повну відсутність ДПД ферментативного діяльність.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи варіанти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) мають підвищений ризик тяжкої токсичності при лікуванні фторпіримідинами.

Частота гетерозиготного генотипу с.1905+1G>A в гені DPYD у пацієнтів європейської раси становить близько 1%, 1,1% для с.2846A>T, 2,6-6,3% для варіантів с.1236G>A/НарВ3 і 0,07 до 0,1% для с.1679T>G. Дані про частоту чотирьох варіантів DPYD в інших групах населення, крім європейської, обмежені. На даний момент чотири варіанти DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) вважаються практично відсутніми в популяціях африканського (-американського) або азійського походження.

Фенотипна характеристика дефіциту ДПД

Для фенотипної характеристики дефіциту ДПД рекомендується вимірювати дотерапевтичні рівні ендогенного субстрату ДПД урацилу (U) у плазмі крові.

Підвищені концентрації урацилу до лікування пов'язані з підвищеним ризиком токсичності. Незважаючи на невизначеність порогових значень урацилу, що визначають повний та частковий дефіцит ДПД, рівень урацилу в крові > 16 нг/мл і < 150 нг/мл потрібно вважати ознакою часткового дефіциту ДПД та пов'язаним із підвищеним ризиком токсичності фторпіримідину. Рівень урацилу в крові > 150 нг/мл потрібно вважати ознакою повної дефіциту ДПД і пов'язаним із ризиком небезпечної для життя або летальної токсичності фторпіримідину. Пацієнтам, які отримують фторурацил, слід уникати вакцинації живою вакциною через можливість тяжких або летальних інфекцій. Необхідно уникати контакту з людьми, які нещодавно лікувалися вакциною проти вірусу поліомієліту.

Не рекомендується тривале перебування під сонячними променями через ризик фоточутливості.

З обережністю застосовувати пацієнтам, які перенесли високі дози опромінення органів малого таза.

Терапевтичний моніторинг лікарського засобу 5-фторурацил

Терапевтичний моніторинг 5-фторурацилу може покращити клінічні результати у пацієнтів, які отримують безперервні інфузії 5-фторурацилу, зменшуючи токсичність та покращуючи ефективність. AUC має бути від 20 до 30 мг х год/л. Комбінація 5-фторурацилу та фолінової кислоти

Профіль токсичності 5-фторурацилу може бути посилений або змінений фоліновою кислотою. Найбільш поширеними проявами є лейкопенія, мукозит, стоматит та/або діарея, які можуть обмежувати дозу. Якщо 5-фторурацил і фолінова кислота використовуються в комбінації, дозу фторурацилу у випадках токсичності потрібно зменшити більше, ніж при застосуванні фторурацилу окремо. Токсичність, що спостерігається у пацієнтів, які отримували комбінацію, за ознаками подібна до тієї, що спостерігалася у пацієнтів, які отримували 5-фторурацил окремо.

Шлунково-кишкова токсичність спостерігається частіше і може бути більш тяжкою або навіть небезпечною для життя (особливо стоматит і діарея). У важких випадках необхідно відмінити 5-фторурацил і фолінову кислоту та розпочати підтримуючу внутрішньовенну терапію. Пацієнти повинні бути проінструктовані щодо необхідності негайно звернутися до свого лікаря у разі виникнення стоматиту (виразки легкої та середньої тяжкості) та/або діареї (водянистий стілець або випорожнення) два рази на день.

Особливої обережності необхідно дотримуватися при лікуванні пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, оскільки у цих пацієнтів може бути підвищений ризик тяжкої токсичності.

Жінки репродуктивного віку та чоловіки повинні використовувати ефективну контрацепцію під час і до 6 місяців після лікування.

Пацієнти, які приймають фенітоїн одночасно з фторурацилом, повинні проходити регулярне обстеження через можливість підвищення рівня фенітоїну в плазмі крові.

Натрій:

Фторурацил для ін'єкцій ВР містить 7,78 ммоль (178,2 мг) натрію на максимальну добову дозу (600 мг/м²). Це потрібно враховувати щодо пацієнтів, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Повідомлялося, що різні засоби біохімічно модулюють протипухлинну ефективність або токсичність фторурацилу. Поширені препарати включають метотрексат, метронідазол, лейковорин, інтерферон альфа та алопуринол.

Ефективність і токсичність 5-фторурацилу можуть підвищуватися при застосуванні 5-фторурацилу в комбінації з фоліновою кислотою. Побічні ефекти можуть бути більш вираженими і може виникнути сильна діарея. При одночасному введенні 600 мг/м² фторурацилу (в/в болюсно раз на тиждень) з фоліновою кислотою спостерігалися небезпечні для життя діареї.

У комбінації з іншими міелосупресивними речовинами необхідна корекція дози. У випадку супутньої або попередньої променевої терапії може бути необхідним зниження дози. Кардіотоксичність антрациклінів може підвищуватися.

Потрібно уникати комбінації фторурацилу з клозапіном через підвищений ризик розвитку агранулоцитозу.

Повідомлялося про підвищення частоти інфаркту мозку у пацієнтів з раком ротоглотки, які отримували фторурацил і цисплатин.

Повідомлялося про значне підвищення протромбінового часу та МНО у кількох пацієнтів, які стабілізувалися терапією варфарином після початку лікування фторурацилом.

Фермент дигідропіримідиндегідрогеназа (ДПД) відіграє важливу роль у метаболізмі фторурацилу. Аналоги нуклеозидів, напр., бривудин і соривудин, можуть спричинити підвищення концентрації 5-фторурацилу або інших фторпіримідинів у плазмі крові, що супроводжується токсикологічними реакціями. Тому між прийомом фторурацилу та бривудину, соривудину та аналогів слід дотримуватися інтервалу не менше 4 тижнів.

Якщо можливо, перед лікуванням 5-фторпіримідинами показано визначення активності ферменту ДПД. Циметидин, метронідазол та інтерферон можуть підвищувати рівень 5-фторурацилу в плазмі крові, тим самим підвищуючи токсичність 5-фторурацилу.

У пацієнтів, які одночасно приймали фенітоїн та фторурацил, повідомлялося про підвищення концентрації фенітоїну в плазмі крові, що спричиняло симптоми токсичності фенітоїну.

Фторурацил посилює дію інших цитостатиків та променевої терапії.

У пацієнтів, які отримували циклофосфамід, метотрексат та 5-фторурацил, додавання тіазидних діуретиків призводило до більш вираженого зниження кількості гранулоцитів порівняно з пацієнтами, які не отримували тіазиди.

Гепатотоксичність (підвищення рівня лужної фосфатази, трансаміназ або білірубіну) часто спостерігалася у пацієнтів, які отримували 5-фторурацил у комбінації з левамізолом.

Повідомлялося, що у пацієнтів з раком молочної залози комбінована терапія циклофосфамідом, метотрексатом, 5-фторурацилом і тамоксифеном підвищує ризик тромбоемболічних явищ.

При одночасному застосуванні вінорельбіну та 5-фторурацилу/фолінової кислоти може виникнути тяжкий, потенційно небезпечний для життя мукозит.

Пацієнтам з ослабленим імунітетом потрібно уникати вакцинації живими вакцинами.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Вагітність:

Немає адекватних і добре контрольованих досліджень щодо вагітних жінок, проте повідомлялося про вади плода та викидні.

Жінкам репродуктивного віку потрібно рекомендувати уникати вагітності та використовувати ефективний метод контрацепції під час лікування фторурацилом та до 6 місяців після нього.

Якщо препарат використовується під час вагітності, або якщо пацієнтка завагітніє під час прийому препарату, пацієнтку необхідно повністю поінформувати про потенційну небезпеку для плода та рекомендувати генетичне консультування. Фторурацил застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.

Фертильність:

Чоловікам, які отримують лікування фторурацилом, не рекомендується мати дитину під час і протягом 6 місяців після припинення лікування. Перед лікуванням слід отримати консультацію щодо збереження сперми через можливість незворотного безпліддя внаслідок терапії фторурацилом.

Годування груддю:

Оскільки невідомо, чи проникає фторурацил у грудне молоко, годування груддю потрібно припинити, якщо мати приймає фторурацил.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилось.

Фторурацил може викликати такі побічні ефекти, як нудота та блювота. Він також може зумовити негативний вплив на нервову систему та зорові зміни, які можуть заважати водінню автомобіля або роботі з важкими механізмами.

4.8 Небажані реакції

Частота визначається за наведеною нижче умовою:

Дуже часто ($>1/10$), Часто ($> 1/100$ до $< 1/10$), Нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$), Рідко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$), Дуже рідко ($< 1/10000$), Невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Система органів	Frequency	Побічна реакція
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Часто	Фебрильна нейтропенія
	Дуже часто	Мієлосупресія (початок: 7-10 днів, надір: 9-14 днів, відновлення: 21-28 днів), нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, анемія та панцитопенія.
Порушення з боку імунної системи	Дуже часто	Бронхоспазм, імуносупресія з підвищеним ризиком інфекції.
	Рідко	Генералізовані алергічні реакції, анафілаксія, анафілактичний шок.
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Інфекції
Ендокринні порушення	Рідко	Підвищення Т4 (загального тироксину), підвищення Т3 (загального)
Порушення обміну речовин і харчування	Дуже часто	Гіперурикемія
Психічні розлади	Нечасто	Ейфорія
	Рідко	Може виникнути оборотний стан
	Дуже рідко	Дезорієнтація

Розлади нервової системи	Нечасто	Ністагм, головний біль, запаморочення, симптоми хвороби Паркінсона, пірамідні ознаки, ейфорія, сонливість
	Дуже рідко	Симптоми лейкоенцефалопатії, включаючи атаксію, гострий мозочковий синдром, дизартрію, сплутаність свідомості, дезорієнтацію, міастенію, афазію, судоми
Порушення зору	Невідомо	Може виникнути периферична нейропатія, гіперамоніємічна енцефалопатія
	Нечасто	Надмірна сльозотеча, нечіткість зору, порушення руху очей, неврит зорового нерва, диплопія, зниження гостроти зору, світлобоязнь, кон'юнктивіт, блефарит,
Серцеві порушення	Дуже часто	Ішемічні порушення ЕКГ
	Часто	Біль у грудях, схожий на стенокардію
	Нечасто	Аритмія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, міокардит, серцева недостатність, дилатаційна кардіоміопатія, серцевий шок
	Дуже рідко	Зупинка серця, раптова серцева смерть. Кардіотоксичні побічні ефекти здебільшого виникають протягом годин після першого циклу лікування. Існує підвищений ризик кардіотоксичності у пацієнтів із попередньою ішемічною хворобою серця
	Невідомо	Тахікардія, задишка, перикардит
	Рідко	Церебральна, кишкова та периферична ішемія, синдром Рейно, тромбоемболія, тромбофлебіт/відстеження вен
Судинні порушення	Нечасто	Гіпотонія
Розлади шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту дуже поширені і можуть бути небезпечними для життя. Мукозит (стоматит, еозофагіт, фарингіт, проктит),
	Нечасто	Зневоднення, сепсис, виразка та кровотеча шлунково-кишкового тракту (може призвести до припинення терапії), луцення.
Гепатобіліарні порушення	Нечасто	Пошкодження клітин печінки
	Дуже рідко	Некроз печінки (випадки з летальним наслідком), жовчний склероз, холецистит
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Alopecia, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (hand-foot syndrome)

	Нечасто	Дерматит, зміни шкіри (наприклад, сухість шкіри, ерозія тріщин, еритема, свербіж макулопапульозний висип), екзантема, кропив'янка, фоточутливість, гіперпігментація шкіри, смугаста
		або депігментація поблизу вен. Зміни нігтів (наприклад, дифузна поверхнева блакитна пігментація, гіперпігментація, дистрофія нігтів, біль і потовщення нігтьового ложа, пароніхія) та онихолісис.
Порушення з боку репродуктивної системи та	Нечасто	Порушення сперматогенезу та овуляції
Загальні розлади та зміни у місці введення	Дуже часто	Уповільнене загоєння ран, носові кровотечі, нездужання, слабкість, стомлюваність.
	Невідомо	Лихоманка, зміна кольору вен поблизу від місць ін'єкцій

4.9 Передозування

Симптоми та ознаки передозування подібні до побічних реакцій, але зазвичай більш виражені, зокрема, можуть виникнути такі побічні реакції:

Нудота, блювання, діарея, виразки та кровотечі шлунково-кишкового тракту, пригнічення функції кісткового мозку (включаючи тромбоцитопенію, лейкопенію, агранулоцитоз).

Лікування полягає у припиненні введення препарату та підтримуючих заходах. У пацієнтів, які зазнали передозування фторурацилом, потрібно контролювати гематологічні показники протягом щонайменше чотирьох тижнів. При появі відхилень необхідно застосувати відповідну терапію.

5. Фармакологічні властивості

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фторурацил є аналогом урацилу, що входить до складу рибонуклеїнової кислоти. Вважається, що препарат діє як антиметаболіт. Після внутрішньоклітинного перетворення в активний дезоксиридиносуклеотид він перешкоджає синтезу ДНК, блокуючи перетворення дезоксиуридинилової кислоти в тимідилову кислоту клітинним ферментом тимідилатсинтетазою. Фторурацил також може перешкоджати синтезу РНК.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Після внутрішньовенного введення фторурацил розподіляється через воду в організмі і зникає з крові протягом 3 годин. Він переважно поглинається тканинами і пухлинами, що активно діляться, після перетворення в його нуклеотид. Фторурацил легко потрапляє у спинномозкову

рідину й тканини мозку.

Після внутрішньовенного введення період напіввиведення з плазми становить у середньому близько 16 хвилин і залежить від дози. Після одноразового внутрішньовенного введення фторурацилу приблизно 15 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 6 годин; понад 90% виводиться протягом першої години. Решта метаболізується переважно в печінці до неактивних метаболітів за допомогою звичайних механізмів організму для урацилу. Порушення функції печінки може призвести до уповільнення метаболізму фторурацилу і може бути потрібна корекція дози.

5-фторурацил катаболізується ферментом дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) до набагато менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (FUH2). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуреїдопропіонової кислоти (FUPA). Нарешті, пурейдо-пропіоназа розщеплює FUPA до α -фтор-паланіну (FBAL), який виводиться із сечею. Активність дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) є етапом обмеження швидкості. Дефіцит ДПД може призвести до підвищення токсичності 5-фторурацилу.

5.3 Доклінічні дані щодо безпеки

Доклінічна інформація не була включена, оскільки клінічний профіль токсичності фторурацилу був встановлений після багатьох років клінічного застосування.

6 Фармацевтичні характеристики

6.1 Список допоміжних речовин

Гідроксид натрію ВР

Трис-буфер (триметамин) ВР

Вода для ін'єкцій ВР

6.2 Несумісність

Фторурацил несумісний з фоліною кислотою, карбоплатином, цисплатином, цитарабіном, діазепамом, доксорубіцином, дроперидолом, філграстимом, нітратом галію, метотрексатом, метоклопрамідом, морфіном, ондансетроном, парентеральним харчуванням, вінорельбіном та іншими антрациклінами.

Відновлені розчини є лужними, тому рекомендується уникати змішування з кислими препаратами. За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

6.3 Термін придатності

Термін придатності нерозкритого флакона: 2 роки.

Флакон після першого відкривання: використовувати відразу після відкривання.

Термін придатності після розведення

Після розведення ізотонічним розчином глюкози розчин стабільний до 5 годин при кімнатній температурі.

З мікробіологічної точки зору препарат потрібно використовувати негайно. Якщо його не використали негайно, відповідальність за час та умови зберігання перед використанням несе користувач.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі нижче 25°C. Захищати від світла. Не охолоджувати та не заморожувати.

6.5 Тип і вміст упаковки

Фторурацил для ін'єкцій ВР у флаконах по 5 мл, 10 мл та 20 мл, які містять фторурацил ВР 50 мг/мл.

6.6 Особливі запобіжні заходи при поводженні з лікарським засобом і його утилізації

Інструкції з використання цитотоксичних речовин

Фторурацил повинен вводитись тільки кваліфікованим лікарем, який має досвід застосування хіміотерапевтичних препаратів проти раку, або під його наглядом.

Фторурацил для ін'єкцій повинні готувати до введення лише фахівці, які пройшли навчання щодо безпечного використання препарату. Підготовка повинна проводитися тільки в асептичному кабінеті або приміщенні, призначеному для збирання цитотоксичних препаратів. У разі розливу виконаці повинні надіти рукавички, маску для обличчя, захист для очей і одноразовий фартух і витерти розлитий матеріал абсорбуючим матеріалом, який зберігається в зоні для цієї мети. Потім ділянку слід очистити, а весь забруднений матеріал перенести в мішок або контейнер для цитотоксичних речовин і запечатати для спалювання.

Забруднення

Фторурацил є подразником, тому слід уникати контакту зі шкірою та слизовими оболонками. У разі потрапляння на шкіру або в очі уражену ділянку необхідно промити великою кількістю води або фізіологічного розчину. Крем гідрокортизону 1% можна використовувати для лікування тимчасового поколювання шкіри. При ураженні очей або при вдиханні чи ковтанні препарату необхідно звернутися до лікаря.

Перша допомога

Попадання в очі: негайно промити водою та звернутися до лікаря.

При попаданні на шкіру: ретельно вимити водою з милом і зняти забруднений одяг.

Вдихання, проковтування: звернутися до лікаря.

Інструкції щодо приготування

- a) Хіміотерапевтичні засоби повинні готуватися до застосування тільки фахівцями, які пройшли навчання з безпечного використання препарату.
- b) Такі дії, як розведення порошку та перенесення у шприци, потрібно виконувати лише у визначеному місці.
- c) Персонал, який виконує ці процедури, повинен бути належним чином захищений спеціальним одягом, двома парами рукавичок, одна латексна, одна ПВХ (латекс одягається під ПВХ), це компенсує відмінності у проникності для різних протипухлинних засобів, та щитками для очей. Як для приготування цитотоксичних препаратів, так і для їх введення потрібно завжди використовувати шприци та фітинги Luerlock.
- d) Вагітному персоналу не рекомендується працювати з хіміотерапевтичними засобами.
- e) Перед початком роботи зверніться до місцевих інструкцій.

Утилізація

Шприци, контейнери, абсорбуючі матеріали, розчин та будь-який інший забруднений матеріал необхідно помістити в товстий поліетиленовий пакет або інший непроникний контейнер, позначений як цитотоксичні відходи та спалити мінімум при 700°C. Хімічна інактивація може бути досягнута 5% гіпохлоритом натрію протягом 24 годин.

Use Інструкція щодо застосування

Розчинники

Хімічна та фізична стабільність під час використання була продемонстрована протягом 24 годин при 25°C із застосуванням глюкози 5% або хлориду натрію 0,9% для ін'єкцій або води для ін'єкцій у концентрації 0,98 мг/мл фторурацилу.

З мікробіологічної точки зору продукт слід використовувати негайно. Якщо його не використали негайно, відповідальність за час та умови зберігання перед використанням несе користувач.

Якщо препарат набуває у розчині коричневого або темно-жовтого кольору, його потрібно утилізувати.

Решту розчинів необхідно утилізувати після використання: не перетворювати їх на багатодозові препарати.

- 7 **Власник реєстраційного посвідчення**
-
- 8 **Номер(и) реєстраційного посвідчення**
-
- 9 **Дата першої реєстрації або перереєстрації**

-

10 Дата оновлення тексту

14 липня 2021 року

11 Контактні дані компанії

-

12 Адреса

-

UA /19295 /01/01
big 08.04.2022

Summary of Product Characteristics

FLUOROURACIL INJECTION BP 50mg/ml

1. Name of the medicinal product

Fluorouracil Injection BP 50mg/ml

2. Qualitative and quantitative composition

Each ml contains

Fluorouracil 50 mg

Water For Injection.....QS

3. Pharmaceutical form

A clear colorless or almost colorless solution.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Fluorouracil is indicated in adults.

Fluorouracil is indicated in the treatment of the following malignancies and disease settings:

- in the treatment of metastatic colorectal cancer
- as adjuvant treatment in colon and rectal cancer
- in the treatment of advanced gastric cancer,
- in the treatment of advanced pancreatic cancer,
- in the treatment of advanced oesophageal cancer,
- in the treatment of advanced or metastatic breast cancer,
- as adjuvant treatment in patients with operable primary invasive breast cancer,
- in the treatment of inoperable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in previously untreated patients
- in the treatment of locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck

4.2. Posology and method of administration

Posology

5-fluorouracil should be administered only under the supervision of a qualified physician with extensive experience in cytotoxic treatment. Patients must be carefully and frequently monitored during the treatment. The risks and benefits to individual patients should be carefully considered before each treatment.

Method of administration

5-fluorouracil can be administered by intravenous injection as bolus, infusion or continuous infusion for up to several days. These are general advices. Please refer to a local or international guideline for a more (up to date) recommendation.

Intravenous administration:

The dose of 5-fluorouracil and the treatment schedule depends on the chosen treatment regimen, the indication, the general status and previous treatment of the patient. Treatment regimens vary in the combination of 5-fluorouracil with other cytotoxic agents or dose of concomitantly used folinic acid.

The number of cycles used should be decided by the treating clinician depending on local treatment protocols and guidelines; taking into consideration treatment success and tolerability in individual patients.

Initial treatment should be given in hospital.

Reduction of the dose is advisable in patients with any of the following:

1. Cachexia
2. Major surgery within preceding 30 days
3. Reduced bone marrow function
4. Impaired hepatic or renal function

Adults and elderly patients receiving 5-fluorouracil should be monitored prior to each dose for haematological (platelet, leucocyte, and granulocyte counts), gastrointestinal (stomatitis, diarrhoea, bleeding from the gastrointestinal tract), and neurological toxicity, and, if necessary, the dose of 5-fluorouracil may be either reduced or withheld.

Necessity of dosage adjustment or discontinuation of the medicinal product depends on the occurrence of undesirable effects. Haematological toxicities such as reduced leukocytes ($\leq 3500/\text{mm}^3$) and/or platelet counts ($\leq 100000/\text{mm}^3$) can require treatment interruption. Resumption of treatment must be decided by the treating clinician depending upon the clinical scenario.

Colorectal cancer:

5-fluorouracil is used in the treatment of colon and rectal cancers in a number of treatment regimens. 5-fluorouracil is preferably used along with folinic acid. Commonly used treatment regimens also combine 5-fluorouracil and folinic acid with other chemotherapeutic agents such as Irinotecan (FOLFIRI and FLIRI), Oxaliplatin (FOLFOX) or both Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX).

The commonly used dose range of 5-fluorouracil varies from 200-600mg/m² of body surface. The dose also varies depending administration as intravenous bolus or as continuous intravenous infusion.

The dose schedules also vary depending on the chemotherapy regimen, and 5-fluorouracil dose could be repeated weekly, bimonthly or monthly.

The number of cycles varies with the treatment regimens used and also depends on the clinical decision based on treatment success and tolerability.

Breast cancer:

5-fluorouracil is commonly used in chemotherapy regimens in combination with cyclophosphamide and methotrexate (CMF), or epirubicin, cyclophosphamide (FEC) or methotrexate and leucovorin (MFL). The usual dose range is 500- 600 mg/m² body surface as an intravenous bolus and repeated every 3–4 weeks as necessary. In adjuvant treatment of primary invasive breast cancer, duration of treatment will usually continue for 6 cycles.

Gastric cancer and cancer of gastroesophageal junction:

Peri-operative chemotherapy with ECF regimen (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil) is currently recommended. The recommended dose of 5-fluorouracil is 200 mg/m² body surface per day given as continuous intravenous infusion for 3 weeks. 6 cycles are recommended but this depends on treatment success and tolerability of medicinal product by the patient.

Oesophageal cancer:

5-fluorouracil is commonly used in combination with cisplatin; or cisplatin and epirubicin; or epirubicin and oxaliplatin. Dose varies between 200- 1000 mg/m² body surface per day as continuous intravenous infusion over several days and repeated cyclically depending upon regimen.

For cancers involving lower part of oesophagus, peri-operative chemotherapy with ECF regimen (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil) is commonly recommended. The recommended dose of 5-fluorouracil is 200 mg/m² body surface per day given as continuous intravenous infusion for 3 weeks and repeated cyclically.

Concerning administration of 5-fluorouracil/cisplatin in combination with radiotherapy, please refer to the literature.

Pancreatic cancer:

5-fluorouracil is preferably used in combination with folinic acid or gemcitabine. Dose varies between 200- 500 mg/m² body surface per day as intravenous bolus injection or intravenous infusion, depending on the regimen and repeated cyclically.

Head and neck cancer:

5-fluorouracil is preferably used in combination with cisplatin or carboplatin. Dose varies between 600- 1200 mg/m² body surface per day as continuous intravenous infusion over several days and repeated cyclically depending upon regimen.

Concerning administration of 5-fluorouracil/ cisplatin or carboplatin in combination with radiotherapy, please refer to the literature.

Special populations:

Renal or hepatic impairment

Caution is advised and the dose might need to be reduced in patients with renal or hepatic impairment.

Paediatric population

Fluorouracil is not recommended for use in children due to insufficient data on safety and efficacy.

Elderly

No dosage adjustment necessary.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the fluorouracil or to any of the excipients listed

Fluorouracil is contraindicated in the following:

- Serious infections (e.g. Herpes zoster, chickenpox).
- Seriously debilitated patients.
- Bone marrow depression after radiotherapy or treatment with other antineoplastic agents.
- Management of non-malignant disease
- Serious liver impairment
- Fluorouracil (5-FU) must not be given in combination with brivudin, sorivudin and analogues. Brivudin, sorivudin und analogues are potent inhibitors of the 5-FU-metabolising enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).
- Fluorouracil (5-FU) must not be given to patients homozygotic for dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).
- Fluorouracil is strictly contraindicated in pregnant or breast feeding women.
- Known complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency.

4.4 Special warnings and precautions for use

It is recommended that fluorouracil should only be given by, or under the strict supervision of, a qualified physician who is conversant with the use of potent antimetabolites and has the facilities for regular monitoring of clinical, biochemical and haematological effects during and after administration.

All patients should be admitted to hospital for initial treatment.

Adequate treatment with fluorouracil is usually followed by leucopenia, the lowest white blood cell (W.B.C.) count commonly being observed between the 7th and 14th day of the first course, but occasionally being delayed for as long as 20 days. The count usually returns to normal by the 30th day. Daily monitoring of platelet and W.B.C. count is recommended and treatment should be stopped if platelets fall below 100,000 per mm³ or the W.B.C. count falls below 3,500 per mm³. If the total count is less than 2000 per mm³, and especially if there is granulocytopenia, it is recommended that the patient be placed in protective isolation in the hospital and treated with appropriate measures to prevent systemic infection.

Treatment should also be stopped at the first sign of oral ulceration or if there is evidence of gastrointestinal side effects such as stomatitis, diarrhoea, bleeding from the G.I. tract or haemorrhage at any site. The ratio between effective and toxic dose is small and therapeutic response is unlikely without some degree of

toxicity. Care must be taken therefore, in the selection of patients and adjustment of dosage. Treatment should be stopped in case of severe toxicity.

Cardiotoxicity

Cardiotoxicity has been associated with fluoropyrimidine therapy, including myocardial infarction, angina, arrhythmias, myocarditis, cardiogenic shock, sudden death and electrocardiographic changes (including very rare cases of QT prolongation). These adverse events are more common in patients receiving continuous infusion of 5-fluorouracil rather than bolus injection. Prior history of coronary artery disease may be a risk factor for cardiac adverse reactions. Care should therefore be exercised in treating patients who experienced chest pain during courses of treatment, or patients with a history of heart disease. Cardiac function should be regularly monitored during treatment with fluorouracil. In case of severe cardiotoxicity the treatment should be discontinued.

Fluorouracil should be used with caution in patients with reduced renal or liver function or jaundice. Isolated cases of angina, ECG abnormalities and rarely, myocardial infarction have been reported following administration of fluorouracil. Care should therefore be exercised in treating patients who experience chest pain during courses of treatment, or patients with a history of heart disease.

Encephalopathy

Cases of encephalopathies (including hyperammonaemic encephalopathy, leukoencephalopathy) associated with 5-fluorouracil treatment have been reported from post-marketing sources. Signs or symptoms of encephalopathy are altered mental status, confusion, disorientation, coma or ataxia. If a patient develops any of these symptoms withhold treatment and test serum ammonia levels immediately. In case of elevated serum ammonia levels initiate ammonia-lowering therapy.

Caution is necessary when administering fluorouracil to patients with renal and/or hepatic impairment. Patients with impaired renal and/or hepatic function may have an increased risk for hyperammonaemia and hyperammonaemic encephalopathy.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency:

DPD activity is rate limiting in the catabolism of 5-fluorouracil. Patients with DPD deficiency are therefore at increased risk of fluoropyrimidines-related toxicity, including for example stomatitis, diarrhoea, mucosal inflammation, neutropenia and neurotoxicity.

DPD-deficiency related toxicity usually occurs during the first cycle of treatment or after dose increase.

Complete DPD deficiency

Complete DPD deficiency is rare (0.01-0.5% of Caucasians). Patients with complete DPD deficiency are at high risk of life-threatening or fatal toxicity and must not be treated with fluorouracil injection.

Partial DPD deficiency

Partial DPD deficiency is estimated to affect 3-9% of the Caucasian population. Patients with partial DPD deficiency are at increased risk of severe and potentially life-threatening toxicity. A reduced starting dose should be considered to limit this toxicity. DPD deficiency should be considered as a parameter to be taken

into account in conjunction with other routine measures for dose reduction. Initial dose reduction may impact the efficacy of treatment. In the absence of serious toxicity, subsequent doses may be increased with careful monitoring.

Testing for DPD deficiency

Phenotype and/or genotype testing prior to the initiation of treatment with fluorouracil injection is recommended despite uncertainties regarding optimal pre-treatment testing methodologies. Consideration should be given to applicable clinical guidelines.

Genotypic characterisation of DPD deficiency

Pre-treatment testing for rare mutations of the DPYD gene can identify patients with DPD deficiency.

The four DPYD variants c.1905+1G>A [also known as DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 can cause complete absence or reduction of DPD enzymatic activity. Other rare variants may also be associated with an increased risk of severe or life-threatening toxicity.

Certain homozygous and compound heterozygous mutations in the DPYD gene locus (e.g. combinations of the four variants with at least one allele of c.1905+1G>A or c.1679T>G) are known to cause complete or near complete absence of DPD enzymatic activity.

Patients with certain heterozygous DPYD variants (including c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 variants) have increased risk of severe toxicity when treated with fluoropyrimidines.

The frequency of the heterozygous c.1905+1G>A genotype in the DPYD gene in Caucasian patients is around 1%, 1.1% for c.2846A>T, 2.6-6.3% for c.1236G>A/HapB3 variants and 0.07 to 0.1% for c.1679T>G.

Data on the frequency of the four DPYD variants in other populations than Caucasian is limited. At the present, the four DPYD variants (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3) are considered virtually absent in populations of African (-American) or Asian origin.

Phenotypic characterisation of DPD deficiency

For phenotypic characterisation of DPD deficiency, the measurement of pre-therapeutic blood levels of the endogenous DPD substrate uracil (U) in plasma is recommended.

Elevated pre-treatment uracil concentrations are associated with an increased risk of toxicity. Despite uncertainties on uracil thresholds defining complete and partial DPD deficiency, a blood uracil level ≥ 16 ng/ml and < 150 ng/ml should be considered indicative of partial DPD deficiency and associated with an increased risk for fluoropyrimidine toxicity. A blood uracil level ≥ 150 ng/ml should be considered indicative of complete DPD deficiency and associated with a risk for life-threatening or fatal fluoropyrimidine toxicity.

Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving fluorouracil due to the potential for serious or fatal infections. Contact should be avoided with people who have recently been treated with polio virus vaccine.

It is not advisable to prolonged exposure to sunlight because of the risk of photosensitivity.

Use with caution in patients who have had high-dose pelvic radiation.

5-Fluorouracil Therapeutic drug monitoring (TDM)

TDM of 5-fluorouracil may improve clinical outcomes in patients receiving continuous 5-fluorouracil infusions by reducing toxicities and improving efficacy. AUC is supposed to be between 20 and 30mg x h/L.
Combination of 5-fluorouracil and folinic acid

The toxicity profile of 5-fluorouracil may be enhanced or shifted by folinic acid. The most common manifestations are leucopenia, mucositis, stomatitis and/or diarrhoea which may be dose limiting. When 5-fluorouracil and folinic acid are used in combination, the fluorouracil dosage must be reduced more in cases of toxicity than when fluorouracil is used alone. Toxicities observed in patients treated with the combination are qualitatively similar to those observed in patients treated with 5-fluorouracil alone.

Gastrointestinal toxicities are observed more commonly and may be more severe or even life threatening (particularly stomatitis and diarrhoea). In severe cases, 5-fluorouracil and folinic acid must be withdrawn, and supportive intravenous therapy initiated. Patients should be instructed to consult their treating physician immediately if stomatitis (mild to moderate ulcers) and/or diarrhoea (watery stools or bowel movements) two times per day occur.

Particular care should be taken in the treatment of elderly or debilitated patients, as these patients may be at increased risk of severe toxicity.

Women of childbearing potential and men have to use effective contraception during and up to 6 months after treatment.

Patients taking phenytoin concomitantly with fluorouracil should undergo regular testing because of the possibility of an elevated plasma level of phenytoin.

Sodium:

Fluorouracil injection BP contains 7.78 mmol (178.2 mg) of sodium per maximum daily dose (600 mg/m²). This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Various agents have been reported to biochemically modulate the anti-tumour efficacy or toxicity of Fluorouracil. Common drugs include methotrexate, metronidazole, leucovorin, interferon alfa and allopurinol.

Both the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil may be increased when 5-fluorouracil is used in combination with folinic acid. Side effects may be more pronounced and severe diarrhoea may occur. Life-threatening diarrhoeas have been observed if 600 mg/m² of fluorouracil (i.v. bolus once weekly) is given together with folinic acid.

In combination with other myelosuppressive substances, dosage adjustment is necessary. Concomitant or previous radiation therapy may require dosage reduction. The cardiotoxicity of anthracyclines may be increased.

Fluorouracil should be avoided in combination with clozapine due to increased risk of agranulocytosis.

Increased incidence of cerebral infarction has been reported in oropharyngeal cancer patients treated with fluorouracil and cisplatin.

Marked elevations of prothrombin time and INR have been reported in a few patients stabilised on warfarin therapy following initiation of fluorouracil regimes.

The enzyme dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) plays an important role in the metabolism of fluorouracil. Nucleoside analogues, e.g. brivudin and sorivudin, may induce an increase in plasma concentrations of 5-FU or other fluoropyrimidines accompanied by toxicological reactions. Therefore, a time interval of minimum 4 weeks between administration of fluorouracil and brivudin, sorivudin and analogues should be kept.

If applicable, determination of DPD enzyme activity is indicated prior to treatment with 5- fluoropyrimidines. Cimetidine, metronidazole and interferone may increase the plasma level of 5-fluorouracil, thereby increasing the toxicity of 5-fluorouracil.

In patients receiving phenytoin and fluorouracil concomitantly, an increase of phenytoin plasma concentration has been reported resulting in symptoms of phenytoin toxicity.

Fluorouracil enhances the action of other cytostatic drugs and irradiation therapy.

In patients receiving cyclophosphamide, Methotrexate and 5-fluorouracil, addition of thiazide diuretics resulted in a more pronounced decrease of the number of granulocytes when compared to patients not receiving thiazides.

Hepatotoxicity (increase in alkaline phosphatases, transaminases or bilirubin) has been observed commonly in patients receiving 5-fluorouracil in combination with levamisol.

In patients with breast cancer, combination therapy with cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil and tamoxifen has been reported to increase the risk of thromboembolic events.

Serious, potentially life-threatening mucositis may occur following co-administration of vinorelbine and 5-fluorouracil/folinic acid.

Vaccination with live vaccines should be avoided in immunocompromised patients.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, however, fetal defects and miscarriages have been reported.

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant and use an effective method of contraception during treatment with fluorouracil and upto 6 months afterwards. If the drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be fully informed of the potential hazard to the fetus and genetic counselling is recommended. Fluorouracil should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Fertility:

Men treated with fluorouracil are advised not to father a child during and for up to 6 months following cessation of treatment. Advice on conservation of sperm should be sought prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with fluorouracil.

Breast-feeding:

Since it is not known whether fluorouracil passes into breast milk, breast-feeding must be discontinued if the mother is treated with fluorouracil.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machinery have been performed. Fluorouracil may induce side effects such as nausea and vomiting. It can also produce adverse event on nervous system and visual changes which could interfere driving or the usage of heavy machinery.

4.8 Undesirable effects

Frequencies are defined using the following convention:

Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$), Very rare ($< 1/10000$), Not known (cannot be estimated from the available data).

Organ System	Frequency	Adverse Event
Blood and lymphatic system disorders	Common	febrile neutropenia
	Very common	Myelosuppression (Onset: 7-10 days, Nadir: 9-14 days, Recovery: 21-28 days), neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, agranulocytosis, anaemia and pancytopenia.
Immune system disorders	Very common	Bronchospasm, immunosuppression with an increased risk of infection.
	Rare	Generalized allergic reactions, anaphylaxis, anaphylactic shock.
Infections and infestations	Very common	Infections
Endocrine disorders	Rare	Increase of T4 (total thyroxin), increase of T3 (total triiodothyronine).
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperuricemia.
Psychiatric disorders	Uncommon	Euphoria.
	Rare	Reversible confusional state may occur.
	Very rare	Disorientation
Nervous system disorders	Uncommon	Nystagmus, headache, dizziness, symptoms of Parkinson's disease, pyramidal signs, euphoria, Somnolence
	Very rare	Symptoms of leucoencephalopathy including ataxia, Acute cerebellar syndrome, dysarthria, confusion, disorientation, myasthenia, aphasia, convulsion or coma, kidney failure.

	Not known	Peripheral neuropathy may occur, hyperammonaemic encephalopathy
Eye disorders	Uncommon	Excessive lacrimation, blurred vision, eye movement disturbance, optic neuritis, diplopia, decrease in visual acuity, photophobia, conjunctivitis, blepharitis, ectropion, dacryostenosis
Cardiac disorders	Very common	Ischemic ECG abnormalities.
	Common	Angina pectoris-like chest pain.
	Uncommon	Arrhythmia, myocardial infarction, myocardial ischemia myocarditis, heart insufficiency, dilative cardiomyopathy, cardiac shock.
	Very rare	Cardiac arrest, sudden cardiac death Cardiotoxic adverse events mostly occur during or within hours following the first treatment cycle. There is an increased risk of cardiotoxicity in patients with previous coronary heart disease or cardiomyopathy.
Vascular disorders	Not known	Tachycardia, breathlessness, pericarditis
	Rare	Cerebral, intestinal and peripheral ischemia, Raynaud's syndrome, thromboembolism, thrombophlebitis/vein tracking,
	Uncommon	Hypotension
Gastrointestinal disorders	Very common	Gastrointestinal adverse events are very common and may be life-threatening. Mucositis (stomatitis, esophagitis, pharyngitis, proctitis), anorexia, watery diarrhoea, nausea, vomiting.
	Uncommon	Dehydration, sepsis, gastrointestinal ulceration and bleeding (may result in therapy being discontinued), sloughing
Hepatobiliary disorders	Uncommon	liver cell damage
	Very rare	Liver necrosis (cases with fatal outcome), Biliary sclerosis, Cholecystitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Alopecia, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (hand-foot syndrome)
	Uncommon	Dermatitis, skin alterations (e.g. dry skin, fissure erosion, erythema, pruritic maculopapular rash), exanthema, urticaria, photosensitivity, hyperpigmentation of the skin, streaky hyperpigmentation or depigmentation near the

		veins. Changes in the nails (e.g. diffuse superficial blue pigmentation, hyperpigmentation, nail dystrophy, pain and thickening of the nail bed, paronychia) and onycholyse.
Reproductive system and breast disorder	Uncommon	Spermatogenesis and ovulation disorder
General disorders and administration site conditions	Very common	Delayed wound healing, epistaxis, malaise, weakness, fatigue.
	Not known	Fever, vein discolouration proximal to injection sites

4.9 Overdose

The symptoms and signs of overdosage are qualitatively similar to the adverse reactions but commonly are more pronounced particularly, the following adverse reactions might occur:

Nausea, vomiting, diarrhoea, gastrointestinal ulceration and bleeding, bone marrow depression (including thrombocytopenia, leukopenia, agranulocytosis).

Treatment consists of drug discontinuation and supportive measures.

Patients who have been exposed to an overdose of fluorouracil should be monitored haematologically for at least four weeks. Should abnormalities appear, appropriate therapy should be utilised.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Fluorouracil is an analogue of uracil, a component of ribonucleic acid. The drug is believed to function as an antimetabolite. After intracellular conversion to the active deoxynucleotide, it interferes with the synthesis of DNA by blocking the conversion of deoxyuridylic acid to thymidylic acid by the cellular enzyme thymidylate synthetase. Fluorouracil may also interfere with RNA synthesis.

5.2 Pharmacokinetic properties

After intravenous administration, Fluorouracil is distributed through the body water and disappears from the blood within 3 hours. It is preferentially taken up by actively dividing tissues and tumours after conversion to its nucleotide. Fluorouracil readily enters the C.S.F. and brain tissue.

Following IV administration, the plasma elimination half-life averages about 16 minutes and is dose dependant. Following a single IV dose of fluorouracil approximately 15 % of the dose is excreted unchanged in the urine within 6 hours; over 90% of this is excreted in the first hour. The remainder is mostly metabolised in the liver to inactive metabolites by the usual body mechanisms for uracil. Hepatic impairment may result in slower metabolism of fluorouracil and may require dose adjustment.

5-fluorouracil is catabolised by the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) to the much less toxic dihydro-5-fluorouracil (FUH2). Dihydropyrimidinase cleaves the pyrimidine ring to yield 5-fluoro-

ureidopropionic acid (FUPA). Finally, β -ureido-propionase cleaves FUPA to α -fluoro- β -alanine (FBAL) which is cleared in the urine. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity is the rate limiting step. Deficiency of DPD may lead to increased toxicity of 5-fluorouracil.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical information has not been included, as the clinical toxicity profile of fluorouracil has been established after many years of clinical use.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Sodium hydroxide BP

Tris buffer (Tromethamine) BP

Water for Injections BP

6.2 Incompatibilities

Fluorouracil is incompatible with folic acid, Carboplatin, Cisplatin, Cytarabine, Diazepam, Doxorubicin, Droperidol, Filgrastim, Gallium nitrate, Methotrexate, Metoclopramide, Morphine, Ondansetron, parenteral nutrition, Vinorelbine, other Anthracyclines.

Formulated solutions are alkaline and it is recommended that admixture with acidic drugs or preparations should be avoided. In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Shelf life of unopened vial: 2 years.

Vial after first opening: Use immediately after opening

Shelf Life after dilution

After dilution with isotonic Glucose solution, the solution is stable up to period of 5 hours at room temperature.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C. Protect from light. Do not refrigerate or freeze

6.5 Nature and contents of container

Fluorouracil Injection BP is available in 5ml, 10ml, and 20ml vial pack containing Fluorouracil BP 50 mg/ml.

6.6 Special precautions for disposal and handling

Cytotoxic Handling Guidelines

Fluorouracil should be administered only by or under the supervision of a qualified physician who is experienced in the use of cancer chemotherapeutic drugs.

Fluorouracil Injection should only be prepared for administration by professionals who have been trained in the safe use of the preparation. Preparation should only be carried out in an aseptic cabinet or suite dedicated for the assembly of cytotoxics.

In the event of spillage, operators should put on gloves, face mask, eye protection and disposable apron and mop up the spilled material with an absorbent material kept in the area for that purpose. The area should then be cleaned and all contaminated material transferred to a cytotoxic spillage bag or bin and sealed for incineration.

Contamination

Fluorouracil is an irritant, contact with skin and mucous membranes should be avoided.

In the event of contact with the skin or eyes, the affected area should be washed with copious amounts of water or normal saline. Hydrocortisone cream 1% may be used to treat the transient stinging of the skin. Medical advice should be sought if the eyes are affected or if the preparation is inhaled or ingested.

First Aid

Eye contact: Irrigate immediately with water and seek medical advice.

Skin contact: Wash thoroughly with soap and water and remove contaminated clothing.

Inhalation, Ingestion: Seek medical advice.

Preparation Guidelines

- a) Chemotherapeutic agents should be prepared for administration only by professionals who have been trained in the safe use of the preparation.
- b) Operations such as reconstitution of powder and transfer to syringes should be carried out only in the designated area.
- c) The personnel carrying out these procedures should be adequately protected with special clothing, two pairs of gloves one latex, one PVC, (the latex being worn beneath the PVC), this covers differences in permeabilities to the various antineoplastics, and eye shields. Luerlock syringes and fittings should always be used both in the preparation of cytotoxic products and for their administration.
- d) Pregnant personnel are advised not to handle chemotherapeutic agents.
- e) Refer to local guidelines before commencing.

Disposal

Syringes, containers, absorbent materials, solution and any other contaminated material should be placed in a thick plastic bag or other impervious container, marked as cytotoxic waste and incinerated at a minimum of 700°C.

Chemical inactivation can be achieved by 5% sodium Hypochlorite over 24 hours.

Instruction for Use

Diluents

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25°C with Glucose 5% or Sodium Chloride 0.9% Injection or Water for Injections at concentration 0.98 mg/ml of fluorouracil.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

The product should be discarded if it appears brown or dark yellow in solution.

The remainder of solutions should be discarded after use: do not make up into multidose preparations.

7. Marketing authorization holder

-

8. Marketing authorization number(s)

-

9. Date of first authorization/renewal of the authorization

-

10. Date of revision of the text

14-Jul-2021

11. Company Contact Details

-

12. Address

-

180mm

Pharmacokinetics

Absorption/Distribution- Following intravenous injection, fluorouracil distributes into tumors, intestinal mucosa, bone marrow, liver and other tissues throughout the body. In spite of its limited lipid solubility, fluorouracil diffuses readily across the blood-brain barrier and distributes into cerebrospinal fluid and brain tissue.

Metabolism/Excretion- 7% to 20% of the parent drug is excreted unchanged in the urine in 6 hours; of this over 90% is excreted in the first hour. The remaining percentage of the administered dose is metabolized, primarily in the liver. The catabolic metabolism of fluorouracil results in degradation products (e.g., CO₂, urea and α-fluoro-β-alanine) which are inactive. The inactive metabolites are excreted in the urine over the next 3 to 4 hours. Ninety percent of the dose is accounted for during the first 24 hours following intravenous administration. Intravenous administration of fluorouracil, the mean half-life of elimination from plasma is approximately 16 minutes, with a range of 6 to 20 minutes, and is dose dependent. No intact drug can be detected in the plasma 3 hours after an intravenous injection.

INDICATIONS

Fluorouracil is effective in the palliative management of carcinoma of the colon, rectum, breast, stomach and pancreas.

CONTRAINDICATIONS

Contraindicated for patients in poor nutritional state or those with bone marrow previously depressed by other therapy. The drug should not be used in patients who have recently undergone major surgery or those with a history of high dose pelvic irradiation, previous use of alkylating agents, or who have a wide-spread involvement of the bone marrow by metastatic tumors or extensive liver impairment or jaundice. Fluorouracil is contraindicated throughout pregnancy.

PRECAUTIONS

The margin between effective and toxic doses of Fluorouracil is narrow and a therapeutic response is unlikely without some effects of toxicity. Even with meticulous selection of patients and careful adjustment of dosage, there may be severe hematological toxicity and gastrointestinal hemorrhage.

Severe toxicity is more likely in poor risk patients. Therapy is to be discontinued promptly whenever one of the following signs of toxicity occur: leukopenia (white blood cell count below 3500), thrombocytopenia (platelet count below 100,000), stomatitis, diarrhoea, gastrointestinal ulceration and bleeding, haemorrhage at any site. The daily dose of Fluorouracil is not to exceed 800 mg. It is recommended that patients be hospitalized during their first course of treatment.

Pregnancy: Category D

Teratogenic: Fluorouracil may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.
Nursing Mother- It is not known whether fluorouracil is excreted in human milk. Because fluorouracil inhibits DNA, RNA and protein synthesis, mothers should not nurse while receiving this drug.

ADVERSE REACTIONS

Following adverse reactions are occurred during Fluorouracil therapy:
Hematologic: pancytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, anemia.
Cardiovascular: myocardial ischemia, angina.
Gastrointestinal: gastrointestinal ulceration and bleeding.
Allergic Reactions: anaphylaxis and generalized allergic reactions.
Neurologic: acute cerebellar syndrome (which may persist following discontinuance of treatment), nystagmus, headache.
Dermatologic: dry skin; fissuring, photosensitivity, as manifested by erythema or increased pigmentation of the skin, vein pigmentation; palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, as manifested by tingling of the hands and feet followed by pain, erythema and swelling.
Ophthalmic: lacrimal duct stenosis, visual changes, lacrimation, photophobia.
Psychiatric: disorientation, confusion, euphoria.
Miscellaneous: thrombophlebitis, epistaxis, nail changes (including loss of nails).

DRUG INTERACTIONS

Leucovorin calcium may enhance the toxicity of fluorouracil.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

By intravenous injection or by intravenous infusion, the latter usually being preferable because of lesser toxicity.

Adults:

Dosage is generally based on the patients body weight. If the patient is obese the patients weight should be used in calculating the dosage. The initial doses should be reduced by one third to a half if the following conditions are present, poor nutritional state after major surgery, inadequate bone marrow function (anaemia, leukopenia with white cell count less than 5000), impaired hepatic or renal function. Initial daily doses of Fluorouracil should not exceed 1 gm. Usually 12 mg / kg body weight is given intravenously or 12 to 15 mg by intravenous infusion, but never more than 1 gm per infusion or injection for four successive days.

Infusion:

A daily dose of 12-15 mg/kg, but not more than 1 gm, per infusion is diluted in 500 ml isotonic glucose solution and given by intravenous infusion at the rate of 60 drops per minute over four hours. This daily dose is given on successive days until toxicity occurs or until 12-15gm, have

120 mm

UA/19295/01/02
big 08.04.2022

back

Fluorouracil DS (General Export)
Unfold Size: 180 x 120 mm (Front)
Folds: HF-HF-HF
Folded Size: 22.5 x 120mm
Paper: 54 GSM Century Maplitho
Color: Black Text on white paper
Artwork Code: XXXXXX
Item Code: XXXXXX
Pharma Code: XXXXXX

Naprod Packaging Development:

Artwork prepared by: Uday Wakkar		PP No.:	
Artwork Approval Date:		PP Date:	
Artwork Dept.	RA Dept.	Mktg. Dept.	P. D. Dept.
Production Dept.	QC Dept.	QA Dept.	Plant Head

180mm

been given. This sequence of injection constitute a course of therapy. The daily dose should never exceed 1 gm. An interval of four to six weeks should be allowed between any two courses of Fluorouracil.

Regional Perfusion Intra-Arterially:

Continuous infusion of Fluorouracil into an artery supplying localised growth has been shown to produce the better result in some tumours than would have been expected from systemic administration by the intravenous route together with a decrease in toxicity. The usual dose is 5 to 7.5 mg/kg daily.

Children:

No dosage recommendation are made for the administration of Fluorouracil to children.

OVERDOSAGE

The possibility of overdose with Fluorouracil is unlikely in view of the mode of administration. Nevertheless, the anticipated manifestations would be nausea, vomiting, diarrhea, gastrointestinal ulceration and bleeding, bone marrow depression (including thrombocytopenia, leukopenia and agranulocytosis). No specific antidotal therapy exists. Patients who have been exposed to an overdose of Fluorouracil should be monitored hematologically for atleast four weeks.

STORAGE

Store below 30°C.
Protect from light.
Do not freeze.

PRESENTATION

Fluorouracil Injection BP is available in 5 ml, 10 ml and 20ml vial packs containing Fluorouracil BP 25mg and 50mg/ml.



Manufactured by :

Naprod Life Sciences Pvt. Ltd.

304, Town Centre, Andheri - Kurla Road,

Andheri (E), Mumbai : 400 059.

Works : G-17/1, M.L.D.C.,

Bolsar Dist - Thane (INDIA).

180 x 120mm

ITEM CODE ARTWORK CODE

For the use only of Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory.

Fluorouracil Injection BP

Cytotoxic

WARNING

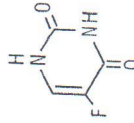
It is recommended that Fluorouracil be given only by or under the supervision of qualified physician who is experienced in cancer chemotherapy and who is well versed in the use of potent antimetabolites. Because of the possibility of severe toxic reactions, it is recommended that patients be hospitalized at least during the initial course therapy.

COMPOSITION

Each ml contains:
Fluorouracil BP 25mg/50mg

DESCRIPTION

Fluorouracil is a fluorinated pyrimidine, belonging to the category of anti-metabolites. Chemical name of fluorouracil is 5-fluoro-2,4 (1H,3H)-pyrimidinone. Molecular formula of fluorouracil is C₄H₄FN₂O₂.



CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics

Fluorouracil inhibits cell division by interfering with the synthesis of deoxyribonucleic acid (DNA) and to a lesser extent of ribonucleic acid (RNA). Since DNA and RNA are essential for cell division and growth, Fluorouracil is used to create a deficiency of thymine which provokes unbalanced growth, of tumour cells. The effects are mostly marked on those cells which grow more rapidly and which take Fluorouracil at a more rapid rate.

1234

PHARMA CODE

front

71.75 mm

Fluorouracil DS (General Export)

Unfold Size: 180 x 120 mm (Front)

Folds: HF-HF-HF

Folded Size: 22.5 x 120mm

Paper: 54 GSM Century Maplitho

Color: Black Text on white paper

Artwork Code: XXXXXXX

Item Code: XXXXXXX

Pharma Code: XXXXXXX

Naprod Packaging Development:

Artwork prepared by: Uday Wakkar

Artwork Approval Date:

PP No.:

PP Date:

Artwork Dept.	RA Dept.	Mktg. Dept.	P. D. Dept.
Production Dept.	QC Dept.	QA Dept.	Plant Head

120 mm