

## **FLUOROSINDAN**

**Solutie perfuzabila/injectabila, 250 mg/5ml**

### **Compozitie**

5 ml solutie perfuzabila/injectabila contin fluorouracil 250 mg si excipienti: hidroxid de sodiu, hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, apa pentru preparate injectabile.

### **Grupa farmacoterapeutica:**

antineoplazice, antimetaboliti, analogi ai bazelor pirimidinice.

### **Indicatii terapeutice**

FLUOROSINDAN este indicat in tratamentul paleativ al tumorilor maligne, in special tumorile maligne ale rectului, colonului si sanului, dar si in tratamentul paleativ al tumorilor maligne ovariene, gastrice si pancreatice. Tratamentul cu fluorouracil nu inlocuieste tratamentul chirurgical sau alte tipuri de tratament si trebuie utilizat numai in cazul in care aceste metode nu pot fi aplicate, sau cand efectul lor a fost epuizat sau pur si simplu tratamentul cu ele a esuat.

### **Contraindicatii**

Hipersensibilitate la fluorouracil sau la oricare dintre excipientii medicamentului; scaderea severa a numarului celulelor sanguine, deprimarea maduvei hematopoietice, hemoragii; malabsorbtie, insuficienta renala si hepatica severa; infectii grave, herpes Zoster, varicela; stomatita, ulceratii ale cavitatii bucale si ale tractului gastrointestinal, colita pseudomembranoasa.

### **Precautii**

- Tratamentul cu FLUOROSINDAN trebuie realizat numai de catre medici specialisti si cu experienta in domeniul chimioterapiei. Produsul trebuie administrat numai in spital.
- Tratamentul trebuie intrerupt imediat la aparitia simptomelor urmatoare: stomatita, mucozita, diaree sau voma grave, ulceratii sau sangerari gastrointestinale, leucocite sub  $3000/\text{mm}^3$ , trombocite sub  $80000/\text{mm}^3$ , reactii adverse la nivelul sistemului nervos central sau periferic, inclusiv ataxie si tremor, reactii adverse de natura cardiaca.
- Tratamentul nu trebuie reluat pana cand aceste simptome nu dispar, in cazul in care se manifesta reactii adverse grave de natura gastrointestinala, cardiaca sau neurologica, reluarea tratamentului cu fluorouracil nu este, in general, recomandata, in timpul tratamentului initial este esentiala verificarea frecventa a hemoleucogramei (la fiecare doua sau trei zile). in timpul tratamentului de intretinere hemoleucograma se va repeta inaintea fiecarei administrari. Dozele recomandate pentru tratamentul initial trebuie reduse cu o treime, pana la o jumatate la pacientii cu stare nutritionala precara, la cei care au suferit interventii chirurgicale mari in ultimele 30 zile si la cei cu depresie medulara (leucocite sub  $4000/\text{mm}^3$ , trombocite sub  $100000/\text{mm}^3$ ) sau cu insuficienta hepatica sau renala. Trebuie acordata atentie deosebita pacientilor cu risc crescut: iritatie locala a venei dupa administrarea de doze mari, dupa terapie cu substante alchilante si in prezenta metastazelor osoase extinse, in cazul asocierii cu metotrexat, FLUOROSINDAN trebuie administrat dupa 24 ore de la administrarea metotrexatului, pentru a se realiza efecte optime (nu se vor administra in ordine inversa!).
- Administrarea de vaccinuri vii nu trebuie realizata in timpul tratamentului cu FLUOROSINDAN.
- Acest lucru este valabil si pentru persoanele care se afla in contact strans cu pacientul, inainte de tratamentul cu FLUOROSINDAN, datorita riscului de reactii anafilactice, trebuie pregatite substantele uzuale care se administreaza pentru tratarea socului anafilactic.

### **Interactiuni**

- In literatura de specialitate este recomandata terapia asociata cu folinat de calciu (acid folinic). in cazul asocierii cu folinatul de calciu, reactiile adverse ale fluorouracilului pot fi crescute (de exemplu diaree severa).
- In asociere cu alte produse antineoplazice (interferona, ciclofosfamida, vincristina, metotrexat, cisplatina, doxorubicina) atat eficacitatea cat si reactiile adverse ale fluorouracilului pot fi crescute.
- In cazul asocierii cu alte substante mielosupresoare, este necesara adaptarea dozei; radioterapia

concomitentă sau anterioară poate necesita, de asemenea, reducerea dozei.

- Aminofenazona, fenilbutazona și sulfonamida nu trebuie administrate înainte și în timpul tratamentului cu fluorouracil.
- Asocierea alopurinolului scade eficacitatea și toxicitatea. Clordiazepoxidul, disulfiramul, griseofulvina și izoniazida pot crește eficacitatea fluorouracilului. Mecanismele de apărare sunt afectate prin administrare de fluorouracil, ca urmare răspunsul imunologic este scăzut. Vaccinurile vii pot duce la multiplicarea crescută a virusului.
- După un tratament de lungă durată cu fluorouracil în asociere cu mitomicina s-a raportat apariția unui sindrom hemolitic-uremic.

### **Atenționări speciale**

La pacienții cu metastaze hepatice extinse (metabotizare redusă a fluorouracilului) administrarea produsului trebuie făcută cu precauție.

### **Sarcina și alăptarea**

În cadrul studiilor efectuate la animale s-au observat reacții adverse fetale. Deși, la om nu există informații privind reacții adverse similare, FLUOROSINDAN este contraindicat în timpul sarcinii. Nu se știe dacă FLUOROSINDAN traversează placentă. Înainte, în timpul și până la 6 luni după tratamentul cu FLUOROSINDAN, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate atât pentru pacienții de sex feminin cât și de sex masculin. Se recomandă mijloace contraceptive ne hormonale. Deoarece nu se știe dacă FLUOROSINDAN se excreta în laptele matern, femeile tratate cu acest medicament nu trebuie să alăpteze, în cazul în care după terminarea tratamentului cu FLUOROSINDAN se dorește o sarcină, se recomandă consult genetic.

### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Datorită reacțiilor adverse pe care FLUOROSINDAN le poate determina, pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **Doze și mod de administrare**

Medicamentul se administrează numai intravenos (i.v.), fie în perfuzie intravenoasă, fie prin injecție i.v.. Prepararea soluției perfuzabile se face prin diluarea soluției de fluorouracil în soluție de glucoză 5% sau 10%, ser fiziologic (NaCl 0,9%), soluție Ringer. Doza totală zilnică maximă este de 1 g.

### **Tratament inițial**

#### **Doza uzuală:**

**Administrare în perfuzie:** 15 mg/kg corp sau 600 mg/m<sup>2</sup> pe zi (nu mai mult de 1 g per doză) în perfuzie intravenoasă, timp de patru ore. Conținutul a 3-4 flacoane a câte 5 irrt poate fi diluat în 250 ml din una din soluțiile de mai sus. Soluția diluată trebuie utilizată în decurs de opt ore de la preparare. Perfuzarea se repetă zilnic, până la apariția primelor reacții adverse (stomatită, diaree, leucopenie și/sau trombocitopenie) după care se întrerupe tratamentul, cantitatea cumulată într-o cură de tratament fiind de 3-5g.

Cura se poate relua după o pauză de 4-6 săptămâni. În timpul tratamentului se impune control hematologic permanent, la nevoie putându-se recomanda transfuzii de sânge. Odată cu remisia reacțiilor adverse gastrointestinale, cu creșterea numărului de leucocite la 3000 - 4000/mm<sup>3</sup> și a numărului de trombocite la 80000-100000/mm<sup>3</sup>, doza trebuie ajustată pentru tratamentul de întreținere (vezi punctul b).

**Administrare prin injecție i.v.:** 12 mg/kg corp sau 480 mg/m<sup>2</sup> pe zi, în injecții intravenoase lente, 3 zile consecutiv. Dacă nu intervin simptome de toxicitate (stomatită, diaree, leucopenie și/sau trombocitopenie), se administrează 6 mg/kg corp sau 240 mg/m<sup>2</sup> zilele 5, 7 și 9, cu condiția absenței semnelor de toxicitate în acest interval. Dacă tratamentul este bine tolerat, se recomandă trecerea la tratamentul de întreținere (vezi punctul b); în caz contrar, trebuie așteptată remisia reacțiilor adverse, înainte de administrarea dozelor ulterioare. Administrarea injectabilă în bolus trebuie evitată.

#### **Regim alternativ:**

15 mg/kg corp sau 600 mg/m<sup>2</sup> o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni, prin injecție i.v. în cele mai multe cazuri, reacțiile adverse sunt ușoare. După remisia acestora, se poate trece la tratamentul de întreținere.

## Tratament de intretinere

**Administrare prin injectare i. v.:** 5-10 mg/kg corp sau 200-400 mg/m<sup>2</sup> i.v., o data pe saptamana. Desi simptomele reactiilor adverse sunt rare, acestea constituie factorul limitant in cursul tratamentului. Primul ciclu de tratament se va administra in spital sau sub supravegherea unui specialist in administrarea produselor oncologice. Daca functia hematopoietica este afectata (leucocite sub 4.000/mm<sup>3</sup>, trombocite sub 100.000/mm<sup>3</sup>) sau daca exista o alterare severa a functiei hepatice sau renale, sau dupa o pierdere ponderala importanta, doza trebuie redusa cu o treime, pana la o jumatate. La pacientii obezi, sau la care edemele, ascita sau alte tipuri de retentie de lichide au determinat o crestere ponderala, dozele trebuie raportate la greutatea sau la suprafata corporala normala a pacientului. Administrarea de fluorouracil trebuie intrerupta imediat la aparitia urmatoarelor reactii adverse:

- *Reactii adverse gastrointestinale:* stomatita, mucozita, diaree sau voma severe, ulceratii sau sangerari gastrointestinale;
- *Reactii adverse hematologice:* leucocite sub 3.000/mm<sup>3</sup>, trombocite sub 80.000/mm<sup>3</sup>;
- *Reactii adverse la nivelul sistemului nervos central sau periferic,* inclusiv ataxie si tremor;
- *Reactii adverse de natura cardiaca.*

Terapia poate fi reluata doar dupa disparitia acestor reactii. in cazul unor reactii adverse grave de natura gastrointestinala, cardiaca sau neurologica, nu se recomanda, in general, reluarea tratamentului cu fluorouracil.

## Tratament asociat

In cazul asocierii fluorouracil cu alte citostatice care au acelasi gen de reactii adverse sau cu radioterapie, dozele recomandate trebuie reduse corespunzator.

Durata tratamentului trebuie stabilita de catre un specialist, in functie de tipul si evolutia bolii.

## Reactii adverse

Urmatoarele reactii adverse au fost constatate la pacientii tratati cu fluorouracil:

### Sistemul hematopoietic:

- **In mod frecvent:** mielosupresie cu leucopenie si neutropenie, anemie, trombocitopenie;
- **Rar:** anemie hemolitica, agranulocitoza, pancitopenie.

### Tulburari gastrointestinale:

- **Frecvente:** anorexie, inapetenta, greata, varsaturi, stomatita, mucozita, diaree;
- **Rare:** sangerare, afectari hepatocelulare;
- **Foarte rare:** s-a constatat necroza hepatica fatala. Diareea raspunde de regula la tratamentul antidiareic, in timp ce greata si varsaturile pot fi controlate cu antiemetice.

### Afectiuni ale tesutului cutanat si subcutanat:

- **Frecvente:** alopecie;
- **Rare:** exantem, dermatita, eritem palmo-plantar, hiperpigmentare, fotosensibilitate, urticarie;
- **Izolate:** modificari ale unghiilor, inclusiv pierderea acestora. Daca tratamentul cu fluorouracil este intrerupt, eritemul palmoplantar reversibil si care dispare treptat dupa 5 pana la 7 zile de la intreruperea tratamentului. Ca o alternativa, sindromul palmoplantar poate fi tratat prin administrarea simultana de piridoxina pe cale orala, in doze de 100 pana la 150 mg pe zi.

### Afectiuni cardiovasculare?

- **Foarte rare:** dureri precordiale, modificari electro-cardiografice tranzitorii, aritmii cardiace, infarct miocardic, ischemie si infarct miocardic, care au avut uneori efect letal.

### Afectiuni ale sistemul nervos central:

**Rare:** ataxie, disartrie, somnolenta, nistagmus, fotofobie, dezorientare, confuzie, euforie si nevrita optica. S-au constatat cazuri de disfunctie cerebelara extrapiramidala sau corticala, care sunt de regula reversibile.

### Afectiuni oculare:

**Rare:** hiperlacrmatie ca si prim semn de stenoza a canalelor lacrimale.

**Alte reactii:**

**Rar:** bronhospasm, soc anafilactic, tulburari ale spermatogenezei si dvulatiei; insuficienta renala si hiperuricemie.

**Supradozaj**

Principalele simptome de supradozaj sunt greata, voma, diareea, stomatita, hemoragia, leucopenia si/sau trombocitopenia. in caz de supradozaj cronic se pot produce deprimarea maduvei hematopoietice cu agranulocitoza si trombocitopenie critica, diateza hemoragica, ulceratii ale tractului gastrointestinal, diaree, alopecie. Nu exista un antidot specific. Masurile terapeutice adecvate constau in intreruperea sau scaderea dozelor si, pentru profilaxia infectiilor, transfuzii de sange, perfuzii cu concentrate leucocitare sau trombocitare si terapie antiinfecioasa.

**Pastrare**

A se pastra la temperaturi sub 25 °C, in ambalajul original.

Daca, in urma pastrarii la temperaturi mai mici de 15°C, apare un precipitat, acesta poate fi dizolvat prin incalzire cu grija la 60°C si agitare.

Solutia trebuie utilizata imediat dupa extragerea din flacon.

Medicamentul este destinat unei singure administrari.

**Ambalaj**

Cutie cu un flacon din sticla incolora care contine 5 ml solutie perfuzabila/injectabila.

**Producatori**

*Loc de fabricatie principal, loc pentru etichetare, ambalare secundara si colectiva, eliberarea seriilor*  
S.C. SINDAN-PHARMAS.R.L. B-dul Ion Mihalache nr. 11, sector 1, Bucuresti, Romania

*Loc alternativ de fabricatie pentru produsul vrac* HAUPT PHARMA WOLFRATSHAUSEN GmbH Pfaffenrieder Strasse 5,  
82515 Wolfratshausen, Germania

**Detinatorul Autorizatiei de punere de piata**

S.C. SINDAN S.R.L. B-dul Ion Mihalache nr.11, sector 1, Bucuresti, Romania

**Data ultimei verificari a prospectului**

Iulie, 2006