

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml **koncentrat** za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 50 mg fluorouracila.
5 ml koncentrata za raztopino za injiciranje/infundiranje (ena viala) vsebuje 250 mg fluorouracila.
10 ml koncentrata za raztopino za injiciranje/infundiranje (ena viala) vsebuje 500 mg fluorouracila.
20 ml koncentrata za raztopino za injiciranje/infundiranje (ena viala) vsebuje 1000 mg fluorouracila.
100 ml koncentrata za raztopino za injiciranje/infundiranje (ena viala) vsebuje 5000 mg fluorouracila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bistra brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo 5-Fluorouracil Ebewe je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom dojke, širokega črevesa in danke, želodca, požiralnika, trebušne slinavke, materničnega vratu in tumorjev v področju glave in vratu.

Zdravilo je indicirano samo pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Raztopino fluorouracila dajemo v intravenski injekciji ali intravenski infuziji. Ob tem moramo paziti, da zdravilo ne zaide v tkivo. Za pripravo injekcij redčenje ni potrebno. Za pripravo infuzij razredčimo ustrezní odmerek fluorouracila s 300–500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml.

Odmerek fluorouracila določimo glede na bolnikovo telesno maso oziroma telesno površino. Pri bolnikih z ascitesom, edemom ali kakršnim koli drugim vzrokom zadrževanja tekočine v telesu in pri bolnikih z izredno debelostjo določamo odmerek glede na idealno telesno maso.

Odmerjanje

Poznamo številne različne načine odmerjanja zdravila 5-Fluorouracil Ebewe.

Najpogosteje uporabljamo:

425 mg/m² telesne površine v obliki intravenske injekcije pet zaporednih dni. Če ni neželenih učinkov, cikel ponovimo na 28 dni.

225 mg/m² telesne površine na dan v kontinuirani infuziji, do pojava neželenih učinkov. Ko le-ti izzvenijo, nadaljujemo zdravljenje.

V uporabi so tudi naslednji načini odmerjanja:

15 mg/kg telesne mase ali 600 mg/m² telesne površine v 2 do 4 urni infuziji dnevno. Infuzijo ponavljamo vsak dan. Zdravljenje prekinemo, ko se pojavijo neželeni učinki, kot so stomatitis, driska, levkopenija, trombocitopenija. Ko neželeni učinki izzvenijo, nadaljujemo z zdravljenjem.

12 mg/kg ali 480 mg/m² počasi intravensko (2 do 3 minute) 1., 2. in 3. dan.

Če ni neželenih učinkov, nadaljujemo s 6 mg/kg ali 240 mg/m² 5., 7. in 9. dan. Cikel zdravljenja se ponovi na 28 dni.

Tedensko zdravljenje:

15 mg/kg telesne mase ali 600 mg/m² telesne površine počasi intravensko, enkrat na teden.

Pri bolnikih, ki niso imeli neželenih učinkov ob začetnem zdravljenju, se po štirih tednih ponovi zdravljenje z enakimi odmerki fluorouracila.

Pri bolnikih, ki so imeli izražene neželene učinke po začetnem zdravljenju, priporočamo odmerek v višini 75 % izračunanega odmerka, oziroma 5–10 mg/kg dnevno ali 200–400 mg/m² intravensko enkrat tedensko.

Zdravilo 5-Fluorouracil Ebewe lahko uporabljamo tudi v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka, pri čemer pa je potrebno prilagoditi odmerek fluorouracila, kar naj določi zdravnik z izkušnjami z uporabo kemoterapevtikov pri zdravljenju raka.

Dolžino zdravljenja naj določi zdravnik z izkušnjami s sistemskim zdravljenjem raka s kemoterapijo glede na vrsto in potek bolezni.

Posebna opozorila

Fluorouracil uporabljamo zelo previdno pri:

- bolnikih, ki so v splošno slabem stanju prehranjenosti,
- bolnikih po večjih kirurških posegih (manj kot 30 dni po operaciji),
- bolnikih z mielosupresijo (levkociti < 4 x 10⁹/l, trombociti < 100 x 10⁹/l),
- bolnikih z motnjami v delovanju jeter in ledvic.

Pri teh bolnikih priporočamo zmanjšanje odmerka za tretjino do polovice.

Zdravljenje moramo takoj prekiniti, če se pojavijo:

- stomatitis, mukozitis, ezofagitis
- driska
- bruhanje
- razjede in krvavitve po prebavilih
- krvavitev kjer koli
- levkopenija (št. levkocitov < 3 x 10⁹/l)
- trombocitopenija (št. trombocitov < 80 x10⁹/l)
- centralni neželeni učinki (vključno z ataksijo in tremorjem)
- kardialni neželeni učinki.

Z zdravljenjem lahko nadaljujemo šele po prenehanju izražanja neželenih učinkov, če to dovoljuje splošno stanje bolnika.

Pri pojavu hujše gastrointestinalne, kardialne ali nevrološke toksičnosti ponovnega zdravljenja s fluorouracilom ne priporočamo.

Pri bolnikih s hemoragično diatezo, kakor tudi pri oslabeledih in izčrpanih bolnikih priporočamo izredno previdnost.

Pri kombiniranju zdravila 5-Fluorouracil Ebewe z drugimi citostatiki, ki imajo podobne neželene učinke, ali pri obsevanju moramo odmerek ustrezno zmanjšati. Odmerek lahko damo tudi v obliki 24-urne infuzije.

Odmerjanje pri bolnikih z jetrno insuficienco

Pri bolnikih z jetrno insuficienco je priporočen odmerek odvisen od jakosti insuficiencie, ki jo ocenjujemo s koncentracijo serumskega bilirubina. V kolikor je na dan aplikacije zdravila serumska koncentracija bilirubina manjša od 85 mmol/l, lahko bolnik prejme 100 % odmerek fluorouracila. Bolnike s koncentracijo serumskega bilirubina, ki presega 85 mmol/l, ne zdravimo s fluorouracilom.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila 5-Fluorouracil Ebewe nista bili dokazani.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi pri rokovanju s 5-fluorouracilom

Zaradi potencialno mutagenega in kancerogenega učinka je pri rokovanju z zdravilom potrebna previdnost. Preprečiti je potrebno direkten stik učinkovine s kožo ali sluznicami. Priprava mora potekati pod aseptičnimi pogoji, priporočena je uporaba ustrezne zaščitne mikrobiološke komore z laminarnim pretokom sterilnega zraka (LAF). Med rokovanjem s fluorouracilom je potrebno nositi ustrezna zaščitna oblačila. Osebe se mora v času nosečnosti izogibati rokovanju s fluorouracilom (glejte poglavje 6.6).

Fluorouracil uporabljamo intravensko. Lahko ga injiciramo ali razredčimo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml in damo v obliki infuzije. Tako pripravljene raztopine so obstojne 24 ur. Pri tem lahko prosto izberemo hitrost infundiranja.

Intravenska uporaba:

- počasna intravenska injekcija
- kratka infuzija
- infuzija, ki traja 4 do 24 ur (samostojno zdravljenje oziroma kombinirano zdravljenje).

Uporabljamo le bistro in brezbarvno do rahlo rumenkasto raztopino. Oborino, ki je nastala zaradi shranjevanja pri nizkih temperaturah, lahko raztopimo s stresanjem in previdnim segrevanjem raztopine na 60 °C. Pred uporabo pustimo, da se raztopina ohladi.

V literaturi je opisano zmanjšano delovanje zdravila zaradi adsorpcije fluorouracila v infuzijskih steklenicah.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom (glede medsebojnega delovanja med zdravili glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8),
- zelo izrazite spremembe krvne slike,
- mielosupresija,
- krvavitve,
- izrazita kaheksija,
- hude okvare v delovanju jeter in ledvic,
- akutne hude okužbe (npr. herpes zoster, varicella),
- stomatitis,
- razjede v ustni votlini in prebavilih,
- psevdomembranozni enteritis,

- znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4),
- bolniki, ki so v slabem fizičnem stanju,
- med nosečnostjo in obdobjem dojenja,
- psevdomembranski enteritis.

Med zdravljenjem s fluorouracilom ni dovoljeno cepljenje z živimi cepivi. To velja tudi za osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom. Izogibati se je treba vsakršnega stika z osebami, cepljenimi proti otroški paralizi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiotoksičnost

Z zdravljenjem s fluoropirimidini je bila povezana kardiotoksičnost, vključno z miokardnim infarktom, angino pektoris, aritmijami, miokarditisom, kardiogenim šokom, nenadno smrtjo in spremembami srčnega ritma (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanj intervala QT). Ti neželeni učinki so pogostejši pri bolnikih, ki prejema neprekinjeno infuzijo 5-fluorouracila namesto bolusne injekcije. Koronarna arterijska bolezen v anamnezi lahko predstavlja tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih s srcem. Zato je potrebna pozornost pri zdravljenju bolnikov, ki so imeli bolečine v prsih med zdravljenjem ali pri bolnikih z anamnezo bolezni srca. Med zdravljenjem s fluorouracilom je treba redno spremljati delovanje srca. V primeru hude kardiotoksičnosti je treba zdravljenje prekiniti.

Encefalopatija

Pri zdravljenju s 5-fluorouracilom so v obdobju trženja poročali o primerih encefalopatij (vključno s hiperamonemično encefalopatijo, levkoencefalopatijo). Znaki ali simptomi encefalopatije so: spremenjeno duševno stanje, zmedenost, dezorientacija, koma ali ataksija. Če pacient razvije katerega koli od teh simptomov, je treba zdravljenje nemudoma ustaviti in preveriti koncentracijo amonijaka v serumu. V primeru zvišane koncentracije amonijaka v serumu je potrebno začeti zdravljenje za zniževanje koncentracije amonijaka.

Pri dajanju fluorouracila bolnikom z ledvično in/ali jetrno okvaro je potrebna previdnost. Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter imajo lahko povečano tveganje za hiperamonemijo in hiperamonemično encefalopatijo.

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Aktivnost DPD omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD je zato povečano tveganje za toksičnost, povezano s fluoropirimidini, ki vključuje na primer stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevtoksičnost.

Toksičnost, povezana s pomanjkanjem DPD, se običajno pojavi v prvem ciklu zdravljenja ali po povečanju odmerka.

Popolno pomanjkanje DPD

Popolno pomanjkanje DPD je redko (0,01–0,5 % belcev). Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost; teh bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom 5-Fluorouracil Ebewe (glejte poglavje 4.3).

Delno pomanjkanje DPD

Ocenjeno je, da ima delno pomanjkanje DPD 3–9 % populacije belcev. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanje odmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost

zdravljenja. Če ni hude toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča.

Testiranje na pomanjkanje DPD

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom 5-Fluorouracil Ebewe je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje, kljub negotovosti glede optimalnih metodologij testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice.

Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

S testiranjem pred zdravljenjem za redke mutacije gena DPYD lahko prepoznamo bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD, in sicer c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3, lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. Tudi druge redke različice so lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost.

Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije zgornjih štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročijo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo med zdravljenjem s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost.

Pogostnost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša okoli 1 %, pogostnost različice c.2846A>T je 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6–6,3 % in različice c.1679T>G 0,07–0,1 %.

Podatkov o pogostnosti teh štirih različic DPYD v drugih populacijah razen belcev je malo. Trenutno za te štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da so v populacijah afriškega (afroameriškega) in azijskega porekla praktično odsotne.

Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi.

Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno ali delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng/ml in < 150 ng/ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi ≥ 150 ng/ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidinov.

Terapevtsko spremljanje koncentracije 5-fluorouracila

Terapevtsko spremljanje koncentracije 5-fluorouracila lahko z zmanjšanjem toksičnosti in izboljšanjem učinkovitosti izboljša klinične rezultate pri bolnikih, ki prejemajo kontinuirane infuzije 5-fluorouracila. AUC naj bi znašala med 20 in 30 mg x h/l.

Sočasno zdravljenje z brivudinom

Brivudina ne smejo prejeti bolniki, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali je zanje predvideno, da bodo (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Medsebojno delovanje med brivudinom in 5-fluorouracilom je lahko smrtno nevarno. Zaradi medsebojnega delovanja so poročali o smrtnih primerih. Od zaključka zdravljenja z brivudinom do začetka zdravljenja s 5-fluorouracilom morajo miniti vsaj 4 tedni (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

V primeru nenamerne uporabe brivudina pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejema 5-fluorouracil, je potrebno prekiniti uporabo vseh zdravil in začeti z učinkovitimi ukrepi za zmanjšanje toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil: takojšnja hospitalizacija in vsi ukrepi za preprečitev sistemskih okužb in dehidracije. Čim prej je potrebno kontaktirati center za zastrupitev (če je na voljo), da se določi ustrezne ukrepe proti fluoropirimidinski toksičnosti (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8). Podobno velja tudi pri uporabi z ostalimi nukleozidnimi analogi.

Pred in med zdravljenjem s fluorouracilom je priporočeno izvesti spodaj navedene preiskave:

- dnevni pregled ustne votline in žrela glede morebitnih sprememb na sluznici
- krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in trombociti pred vsakim dajanjem fluorouracila
- vrednosti retencije
- jetrne teste.

Pri sočasni uporabi fluorouracila in peroralnih antikoagulantov je treba skrbno spremljati protrombinski čas (PČ) in INR vrednosti.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s fenitoinom in fluorouracilom, je potrebno redno spremljanje plazemskih koncentracij fenitoina (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje moramo prekiniti, če se pojavijo:

- stomatitis, mukozitis, ezofagitis,
- driska,
- bruhanje,
- razjede in krvavitve po prebavilih,
- kakršna koli krvavitve,
- levkopenija (št. levkocitov $< 3 \times 10^9/l$),
- trombocitopenija (št. trombocitov $< 80 \times 10^9/l$),
- centralni neželeni učinki (vključno z ataksijo in tremorjem),
- kardialni neželeni učinki.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih po obsevanju medenice ali trebuha, po zdravljenju z alkilirajočimi snovmi, pri bolnikih z obsežnimi kostnimi zasevki vključno z zasevki v kostnem mozgu in z obsežnimi jetrnimi zasevki (zmanjšana zmožnost razgradnje!) ter pri kahektičnih bolnikih.

Pri kombiniranju tega zdravila z metotreksatom moramo za doseganje optimalnega delovanja metotreksat dati 24 ur pred fluorouracilom (in ne obratno!).

Pediatrična populacija

Glede učinkovitosti in varnosti uporabe fluorouracila pri otrocih ni na voljo dovolj izkušenj.

Opozorila glede pomožnih snovi:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vsako zdravljenje, ki oslabi telesno in duševno stanje bolnika ter zmanjša delovanje kostnega mozga poveča toksičnost fluorouracila.

Spodaj navedeni podatki se lahko nanašajo tudi na zdravila, ki jih je bolnik prejel pred kratkim.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Brivudin: Opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje (potencialno s smrtnim izidom) med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-fluorouracilom in tegafurjem) (glejte tudi poglavje 4.3, 4.4 in 4.8). To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidinov, je lahko smrtno nevarno.

Brivudin s svojim glavnim presnovkom bromoviniluracilom (BVU) ireverzibilno zavre dihidropirimidin-dehidrogenazo (DPD), encim, ki uravnava presnovo naravnih nukleozidov (npr. timidina) in pirimidinskih zdravil (fluoropirimidinov), kakršno je kakršna sta kapecitabin ali 5-fluorouracil. Zaradi zavrtja encima pride do čezmerne izpostavljenosti in večje toksičnosti fluoropirimidinov.

Brivudina ne smejo prejeti bolniki, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali bodo (v 4 roku tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.8). V primeru nenamerne uporaba brivudina pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo 5-fluorouracil glejte poglavje 4.4. Med znaki toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil so navzea, bruhanje, driska, in, v hudih primerih, stomatitis, mukozitis, toksična epidermalna nekroliza, nevtropenija in depresija kostnega mozga.

Kalcijev folinat (folna kislina) poveča citotoksični učinek fluorouracila (glejte poglavje 4.4). Kot klinično nadaljevanje te interakcije se lahko pojavi huda driska, lahko s smrtnim izidom. Smrtni izidi so bili zlasti povezani s shemo odmerjanja i.v. bolus 600 mg/m² telesne površine fluorouracila enkrat na teden v kombinaciji s kalcijevim folinatom.

Pri sočasnem prejetju fenitoina in fluorouracila so poročali o povečanih plazemskih koncentracijah fenitoina, ki so lahko vodile v toksične neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Pri kombiniranju zdravila z drugimi citostatiki (interferon- α , ciklofosamid, vinkristin, metotreksat, cisplatin, doksorubicin) in s folno kislino ni okrepljen le učinek fluorouracila, ampak tudi njegova toksičnost.

Pri kombiniranju zdravila z metotreksatom je pomembna njuna sekvenčna uporaba, najprej metotreksat, nato fluorouracil. Zdravili imata nekaj biokemičnih interakcij. Poleg tega uporaba metotreksata pred fluorouracilom poveča nastajanje 5-FU ribonukleotidov in inkorporacijo 5-FU-RNK in s tem poveča antitumorsko učinkovitost. Randomizirane raziskave so pokazale, da uporaba metotreksata pred fluorouracilom vodi v povečanje odgovora na zdravljenje. Rezultati randomiziranih raziskav kažejo, da lahko dosežemo najboljše rezultate pri uporabi metotreksata 22-24 ur pred fluorouracilom.

Pri kombiniranju zdravila 5-Fluorouracil Ebewe z drugimi mielosupresivnimi zdravili moramo prilagoditi odmere. Zmanjšanje odmerka je lahko potrebno tudi pri sočasnem izvajanju radioterapije.

Fluorouracil lahko okrepi škodljive vplive obsevalnega zdravljenja na kožo.

Pri sočasnem dajanju fluorouracila in varfarina lahko pride do podaljšanja protrombinskega časa, zaradi česar moramo le-tega skrbno preverjati.

Bolniki z rakom dojke, ki za zdravljenje prejemajo kombinirano terapijo s ciklofosamidom, metotreksatom, fluorouracilom in tamoksifenom, imajo povečano tveganje za pojav tromboembolij.

Pred in med zdravljenjem ne uporabljajte aminofenazonov, fenilbutazonov in sulfonamidov.

Zaradi alopurinola se zmanjšata tako toksičnost kot tudi delovanje fluorouracila.

Klordiazepoksid, disulfiram, griseofulvin in izoniazid lahko povečajo delovanje fluorouracila.

Po dolgotrajnem zdravljenju s fluorouracilom v kombinaciji z mitomicinom so poročali o pojavu hemolitično-uremičnega sindroma.

Sočasno dajanje metronidazola poveča možnost nastanka neželenih učinkov fluorouracila.

Cimetidin, metronidazol in interferoni lahko povečajo koncentracijo fluorouracila v plazmi. To lahko okrepi toksične učinke fluorouracila.

Levamisol lahko poveča hepatotoksičnost fluorouracila (povečanje koncentracije alkalne fosfataze, transaminaz ali bilirubina).

Pri bolnicah, ki so prejemale tiazidne diuretike sočasno s ciklofosfamidom, metotreksatom in fluorouracilom, se je število granulocitov bolj zmanjšalo kot pri enakih ciklikih zdravljenja s citostatiki brez tiazidov. Tiazidi lahko povečajo toksične učinke protitumorskih zdravil na kostni mozeg.

Vinorelbin lahko v kombinaciji s fluorouracilom/folinsko kislino povzroči resni mukozitis.

Splošne opombe

Citostatiki lahko zmanjšajo tvorbo protiteles po cepljenju proti gripi. Citostatiki lahko povečajo tveganje za pojav okužbe po uporabi živega cepiva .

Interakcije z laboratorijskimi testi

Izmerjene koncentracije serumskega bilirubina in 5-hidroksiindolocetne kisline v urinu so ob uporabi 5-Fluorouracila lahko zvečane ali lažno pozitivne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo se fluorouracila ne sme uporabljati. Ženske v rodnem obdobju morajo še 6 mesecev po končanem zdravljenju skrbeti za učinkovito preprečevanje nosečnosti. Če pride do zanositve v obdobju zdravljenja, moramo bolnici svetovati glede okvare genskega materiala.

Dojenje

Fluorouracila se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Fluorouracil ima lahko škodljiv vpliv na genski material. Priporočeno je, da moški, ki se zdravijo s fluorouracilom, ne spočnejo otroka med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju. Bolniku je treba svetovati glede shranjevanja sperme pred zdravljenjem zaradi možnosti pojava ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja s fluorouracilom. Glejte tudi poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Fluorouracil lahko povzroči slabost in bruhanje ter tako posredno povzroči zmanjšanja sposobnosti za vožnjo ali upravljanje s stroji. Zato se je treba med zdravljenjem s fluorouracilom izogibati vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Tabelaričen seznam neželenih učinkov

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je navedena po sistemu MedDRA:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Zelo redki ($< 1/10.000$)
Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti
okužbe
Občasni
vročina

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti
mielosupresija (eden od neželenih učinkov, ki omejujejo velikost odmerkov), nevtropenija in trombocitopenija (obe od blage do najhujše stopnje), levkopenija, agranulocitoza, anemija, epistaksa in pancitopenija.
Stopnja (stopnje I – IV po NCI) zavrtja kostnega mozga je odvisna od načina dajanja zdravila (intravensko bolus injiciranje ali neprekinjeno intravensko infundiranje) in velikosti odmerkov.
Nevtropenija se pojavlja po vsakem ciklusu zdravljenja z intravenskim bolusnim injiciranjem odmerka (Najnižje koncentracije: 9. - 14. (- 20.) dan zdravljenja; normalne vrednosti: običajno po 30. dnevu).
Pogosti
febrilna nevtropenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo pogosti
imunosupresija s povečano pogostnostjo pojavljanja okužb
Občasni
preobčutljivostne reakcije
Redki
generalizirane alergijske reakcije (tudi anafilaktični šok)

Bolezni endokrinega sistema

Neznana
povečanje koncentracije celokupnega tiroksina (T_4) in celokupnega trijodotironina (T_3) v serumu brez povečanja koncentracije prostega T_4 in TSH in brez kliničnih znakov hipertiroidizma

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti
hiperurikemija

Bolezni živčevja

Občasni
nistagmus, glavobol, vrtoglavica, simptomi Parkinsonove bolezni, kortikospinalni znaki in evforija
Redki
periferna nevropatija (v kombinaciji z radioterapijo)
Zelo redki
disgevizija, (levko-)encefalopatija s simptomi kot so ataksija, dizartija, afazija, zmedenost, motnje orientacije, miastenija, somnolenca, epileptični napadi ali koma
Neznana
hiperamonemična encefalopatija

Očesne bolezni

Občasni

povečano solzenje, zamegljen vid, motnje očesne gibljivosti, vnetje vidnega živca, dvojni vid, zmanjšana ostrina vida, fotofobija, konjunktivitis, vnetje veke, ektropij zaradi brazgotin, fibroza solznih žlez, stenoza solzevodov

Srčne bolezni

Zelo pogosti

spremembe EKG, značilne za ishemijo

Občasni

angina pectoris, miokardna ishemija, prehodne spremembe v EKG-ju, disfunkcija levega prekata, dilatativna kardiomiopatija in kardiogeni šok, zadihanost, kardiomiopatija, aritmija, tahikardija

Redki

srčna kap

Zelo redki

zastoj srca, nenadna srčna smrt

Neznana

perikarditis

Kardiotoksični neželeni učinki se največkrat pojavljajo med prvim ciklusom zdravljenja ali nekaj ur po njem.

Pri bolnikih z obstoječo koronarno srčno boleznijo ali kardiomiopatijo je tveganje za pojav kardiotoksičnih neželenih učinkov povečano.

Žilne bolezni

Občasni

hipotenzija

Redki

možganska, črevesna in periferna ishemija, Raynaudov sindrom, trombembolija, tromboflebitis, krvavitve iz nosu

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti

spazem bronhijev do anafilaktičnega šoka, kašelj

Bolezni prebavil

Zelo pogosti

gastrointestinalni neželeni učinki (potencialno smrtno nevarni), kot so vnetje sluznic (stomatitis, vnetje žrela, vnetje požiralnika, proktitis), anoreksija, serozna diareja, slabost in bruhanje, malabsorpcija

Občasni

dehidracija, sepsa, kot tudi razjede in krvavitve v prebavnem traktu, luščenje površine sluznice

Zelo redki

psevdomembranski enteritis

Stopnja izraženosti (stopnje I – IV po NCI) neželenih učinkov v prebavilih je odvisna od odmerka in načina dajanja. Pri neprekinjeni intravenski infuziji obstaja večja verjetnost, da bo omejitev odmerkov potrebna zaradi stomatitisa kot zaradi zavrtja kostnega mozga.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni

povišane koncentracije alkalne fosfataze, serumskih transaminaz, serumskega bilirubina in laktatne dehidrogenaze, znižanje koncentracije plazemskega albumina, povišane ali lažno povišane koncentracije bilirubina v serumu in 5-hidroksiindolocetne kisline v seču, poškodbe jetrnih celic.

Zelo redki

jetrne bolezni (jetrna nekroza, lahko s smrtnim izidom), holecistitis

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: alopecija, zapoznelo celjenje ran, sindrom dlani in stopal povezan z rdečico, oteklino, bolečino in luščenjem kože na dlaneh in podplatih.

Občasni: eksantem, kožne spremembe (suha koža, razjede/razpoke, rdečina, srbeč makulopapulozni izpuščaji), dermatitis, koprivnica in fotosenzitivnost, hiperpigmentacija kože in progasta hiperpigmentacija ali razbarvanje na področju poteka ven, spremembe na nohtih (na primer razpršena površinska pigmentacija modre barve, hiperpigmentacija, onihodistrofija, bolečina in odebelitev narastišča nohtov, zanohtnica) in oniholiza.

Tako imenovani sindrom roka-in-noga, povezan z rdečico, oteklino, bolečino in luščenjem kože na dlaneh in podplatih je zelo pogost po neprekinjeni intravenski infuziji in pogost po intravenskem bolusnem injiciranju.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni

nekroza nosne kosti

Bolezni sečil

Občasni

nezadostno delovanje ledvic

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni

motnje spermatogeneze in ovulacije

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti

zapoznelo celjenje ran, izčrpanost, splošna astenija, utrujenost in pomanjkanje spodbude, povišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

Zdravila, ki vsebujejo brivudin lahko medsebojno delujejo s zdravili, ki vsebujejo fluoropirimidin. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidinov, je lahko smrtno (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve:

Kot posledica prevelikega odmerjanja se v povečanem obsegu največkrat pojavljajo naslednji neželeni učinki:

- slabost

- bruhanje
- driska
- hudo vnetje sluznic
- razjede in krvavitve v prebavilih
- mielosupresija (trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza).

Zdravljenje zastrupitve

Specifičnega protistrupa ni. Če se pojavijo znaki zastrupitve, je treba jemanje fluorouracila nemudoma prekiniti. Treba je začeti s simptomatskimi terapevtskimi ukrepi.

Izrazito zavrtje kostnega mozga je treba obravnavati v bolnišnici. To pomeni, če je potrebno, nadomeščanje manjkajočih komponent krvi in zdravljenje z antibiotiki. Lahko bi bila potrebna prestavitev bolnika v aseptični prostor.

Hematološki nadzor je treba izvajati v obdobju do 4 tedne po prevelikem odmerku.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz, Oznaka ATC: L01BC02

5-fluorouracil je antimetabolit in kot pirimidinski antagonist zavira celično delitev, tako da vpliva na sintezo DNK. Sam 5-fluorouracil nima delovanja na novotvorbe. Aktivnost pridobi šele po encimski pretvorbi v organizmu, kjer s fosforilacijo iz 5-fluorouracila nastaneta 5-fluorouridin in 5-fluorodeoksiuridin. 5-fluorouracil učinkuje na S-fazo celičnega cikla. Učinek je še posebej izrazit v tkivih, ki se hitro delijo (kostni mozeg, koža in sluznice, tumorji).

Kalcijev folinat skupaj s fluorouracilom in timidilat sintetazami tvori stabilen kompleks in s tem podaljšuje zaviralni učinek fluorouracila na timidilat sintetazo, kar vodi v povečanje citostatičnega delovanja fluorouracila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji prihaja do velikih inter- in intraindividualnih razlik pri absorpciji 5-fluorouracila iz prebavil. 5-fluorouracil je tudi podvržen učinku prvega prehoda (predsystemske presnove) v jetrih. Po peroralni aplikaciji se fluorouracil absorbira nepopolno (0 do 80 %). 5-Fluorouracil Ebewe se daje le intravensko ali intraarterijsko.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji se 5-fluorouracil porazdeli po telesu in se nahaja predvsem v hitro proliferajočih tkivih, kot so kostni mozeg, črevesna sluznica in novotvorbe; 5-fluorouracil prehaja krvno-možgansko pregrado in posteljico.

V likvorju največjo koncentracijo dosežemo 1,5 do 2 uri po i.v. aplikaciji in znaša približno 50 % plazemske koncentracije.

Porazdelitveni volumen 5-fluorouracila je 0,12 l/kg telesne mase.

Biotransformacija

Presnova fluorouracila poteka v jetrih in je podobna presnovi uracila. Fluorouracil se encimsko hitro spremeni v presnovek dihidro-5-fluorouracil, ki ima bistveno daljši razpolovni čas kot fluorouracil.

Druga dva netoksična produkta razgradnje sta ogljikov dioksid in sečnina.

5-fluorouracil se s pomočjo encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) katabolizira v veliko manj toksičen dihidro-5-fluorouracil (dihidro-5-fluorouracil - FUH2). Dihidropirimidinaza razcepi

pirimidinski obroč, pri čemer nastane 5-fluoro-ureidopropionska kislina (5-fluoro-ureidopropionic acid - FUPA). Nazadnje β -ureidopropionaza razcepi FUPA v α -fluoro- β -alanin (α -fluoro- β -alanine - FBAL), ki se izloča z urinom. Na hitrost pretvorbe vpliva aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Pomanjkanje DPD lahko vodi v povečano toksičnost 5-fluorouracila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izločanje

Povprečna razpolovna doba v plazmi je med 10 in 20 minut in je odvisna od odmerka. Tri ure po intravenski aplikaciji nespremenjena učinkovina v plazmi ni več zaznavna.

Primarno se 5-fluorouracil (60–80 %) izloča v obliki ogljikovega dioksida skozi pljuča. Sekundarno se 5-fluorouracil izloča v nespremenjeni obliki skozi ledvice (7–20 %), od tega približno 90 % v prvi uri. Ledvični očistek znaša približno 170–180 ml/min. Pri motnjah delovanja ledvic se učinkovina izloča počasi.

Kinetika v posebnih kliničnih stanjih

Kljub majhnemu deležu ledvičnega očistka (cca. 15 %) moramo prilagoditi odmerek glede na stopnjo ledvične insuficience in odziv posameznega bolnika na terapijo. Pri jetrni okvari moramo prav tako upoštevati prilagoditev odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poročila iz študij na živalih je potrebno obravnavati v povezavi s farmakološkim delovanjem učinkovine.

Toksičnost

Zaviralno delovanje fluorouracila na delitev celic vpliva predvsem na tkiva, ki se hitro delijo – tako tumorska kot zdrava tkiva. Zaradi česar je toksičen predvsem za kostni mozeg, kar se izraža kot levkopenija, trombocitopenija, krvavitve iz prebavil in s sekundarnimi okužbami.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja/mutagenost/kancerogenost

Pri nekaterih živalskih vrstah (npr. podgane, miši, kunci in opice) so poročali o teratogenem in fetotoksičnem učinku odmerkov, ki so glede na mg/kg primerljivi z odmerki, ki se uporabljajo pri ljudeh (brez upoštevanja korekcije zaradi morebitne manjše sistemske izpostavljenosti laboratorijskih živali v primerjavi z bolniki).

V različnih kulturah *in vitro* kaže fluorouracil mutageno delovanje (različni sevi *Salmonella typhimurium*, mikronukleus test na miših, v visokih koncentracijah tudi pretrganje kromosomskih verig v fibroblastih hrčkov). Pri podganjih samcih so *in vivo* ugotavljali kromosomske aberacije in motnje spermatogeneze do neplodnosti. Pri podganah ženskega spola fluorouracil zmanjša plodnost in inducira kromosomske aberacije v zarodkih. Pri kuncih je njegovo toksično delovanje manj izraženo.

Kancerogenost

Daljša študije kancerogenih učinkov fluorouracila na živalih niso bile opravljene. Kljub pomanjkanju zanesljivih podatkov o kancerogenih učinkih je pri 5-fluorouracilu zaradi mehanizma delovanja in poznane mutagenosti pričakovan kancerogeni potencial.

Antimetaboliti so pri poskusih na živalih pokazali kancerogene lastnosti. Tveganje za nastanek sekundarnih tumorjev je pri ljudeh videti manjše kot pri uporabi alkilirajočih substanc.

Neplodnost

Učinkovine, ki inhibirajo sintezo DNK, RNK in beljakovin, lahko vplivajo na gametogenezo, zato ima lahko fluorouracil škodljiv vpliv na genski material. Glede svetovanja bolnikom glejte poglavje 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Kalcijev folinat

Fluorouracila ne smemo mešati v isti infuziji s kalcijevim folinatom, ker lahko nastane oborina.

Pri mešanju 50 mg/ml fluorouracila z 20 mg/ml kalcijevega folinata, z ali brez 5 % vodne raztopine glukoze, v različnih razmerjih, in shranjevanju v polivinilkloridnih vsebnikih pri 4 °C, 23 °C ali 32 °C, je prišlo do inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprte viale:

2 leti

Viala po prvem odprtju:

Uporabite takoj po odprtju.

Rok uporabnosti po redčenju:

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo 5-Fluorouracil Ebewe uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in načeloma ne sme presegati več kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Vialo ali ampule shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Raztopino odstranite iz viale ali ampule neposredno pred uporabo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

Če se zaradi shranjevanja pri nižjih temperaturah pojavi oborina, jo lahko ponovno raztopite s previdnim segrevanjem na 60 °C in stresanjem. Pred uporabo pustite, da se zdravilo ohladi.

6.5. Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo 5-Fluorouracil Ebewe je na voljo v vialah. Viala je iz rumenkastorjavega stekla (tip I po Ph. Eur).

Velikost pakiranj:

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml: 1 viala s 5 ml (250 mg/5 ml)

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml: 1 viala z 10 ml (500 mg/10 ml)

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml: 1 viala z 20 ml (1000 mg/20 ml)

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml: 1 viala s 100 ml (5000 mg/100 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo 5-Fluorouracil Ebewe lahko redčimo le z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali z raztopino glukoze 50 mg/ml.

Smernice za ravnanje s citotoksičnimi učinkovinami

Fluorouracil lahko daje samo usposobljeni zdravnik z izkušnjami na področju uporabe kemoterapevtikov proti raku ali se ga lahko daje samo pod njegovim nadzorom.

Raztopino fluorouracila za injiciranje/infundiranje lahko za uporabo pripravijo samo zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za varno uporabo zdravila. Priprava se sme izvajati samo v aseptični sobi ali prostoru za pripravo citotoksičnih učinkovin.

V primeru razlitja naj si osebe, ki ravnajo z zdravilom, nadenejo rokavice, obrazno masko, zaščito za oči in predpasnik za enkratno uporabo ter pobrišejo razliti material z vpojnim materialom, shranjenim na za to predvidenem mestu. Območje je treba nato očistiti in vse kontaminirane materiale prenesti v vrečko ali koš za razlite citotoksične učinkovine ter zapečatiti za sežig.

Kontaminacija

Fluorouracil je dražeča snov, zato se je treba izogibati stiku zdravila s kožo in sluznicami.

V primeru stika s kožo ali očmi, prizadeto območje sperite z veliko količino vode ali fiziološke raztopine. Za lajšanje prehodnega pekočega občutka na koži lahko uporabite hidrokortizon kremo 1 %. Če so prizadete oči ali če ste pripravek vdihnili ali zaužili, se posvetujte z zdravnikom.

Prva pomoč

Stik z očmi: Takoj sperite z vodo in se posvetujte z zdravnikom.

Stik s kožo: Temeljito sperite z milom in vodo ter odstranite kontaminirana oblačila.

Vdihavanje, zaužitje: Posvetujte se z zdravnikom.

Smernice za pripravo:

- a) Kemoterapevtike lahko za uporabo pripravijo samo strokovnjaki, usposobljeni za varno uporabo zdravila.
- b) Postopki, kot sta rekonstitucija praška in prenos v brizgo, se lahko izvajajo samo na zato določenih mestih.
- c) Osebe, ki te postopke izvaja, mora biti ustrezno zaščiteno s posebnimi oblačili, dvema paroma rokavic, enim iz lateksa in enim iz PVC (lateks pod PVC), da se prekrijejo razlike v prepustnosti do različnih antineoplastikov, in z zaščito za oči. Pri pripravi citotoksičnih zdravil in pri njihovi uporabi je treba vedno uporabljati brizge in nastavke luerlock.
- (d) Nosečnice naj ne ravnajo s kemoterapevtiki.
- (e) Preden začnete, se seznanite z lokalnimi smernicami.

Odstranjevanje

Brizge, vsebnike, absorpcijske materiale, raztopino in katere koli druge kontaminirane materiale dajte v debelo plastično vrečko ali kakšen drug neprepusten vsebnik, označite kot citotoksični odpadek in sežgite pri najmanj 700 °C.

Kemično inaktivacijo se lahko doseže s 5 % natrijevim hipokloritom v 24 urah.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestraße 11
A-4866 Unterach
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/00102/001 (škatla z 1 vialo s 5 ml koncentrata)
H/04/00102/002 (škatla z 1 vialo z 10 ml koncentrata)
H/04/00102/003 (škatla z 1 vialo z 20 ml koncentrata)
H/04/00102/004 (škatla z 1 vialo s 100 ml koncentrata)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 04. 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 09. 05. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 10. 2021