

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, jeter, 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 < 4.000/μl, trombociti < 100.000/μl),
- 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 < 3.000/μl)
- trombocitopenija (št. trombocitov < 80.000/μl)
- centralni neželeni učinki (vključno z ataksijo in tremorjem)
- kardialni neželeni učinki.

Z zdravljenjem lahko nadaljujemo šele po prenehanju 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 z vrednostjo serumskega bilirubina. V kolikor je na dan aplikacije zdravila serumska vrednost bilirubina manjša od 85 mmol/l, lahko bolnik prejme 100 % odmerek fluorouracila. Bolnike z vrednostmi serumskega bilirubina, ki presegajo 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 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 poglavji 4.4 in 4.5),
- mielosupresija,
- krvavitve,
- izrazita kaheksija,
- hude okvare v delovanju jeter in ledvic,
- tveganje nevarnih okužb,
- herpes zoster, varicella,
- stomatitis,
- razjede v ustni votlini in prebavilih,
- psevdomembranozni enteritis,
- pri bolnikih z znano popolno odsotnostjo dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem s fluorouracilom ni dovoljeno cepljenje z živimi cepivi. To velja tudi za osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom.

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 prejemajo 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 boleznih 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)

Redko so vzrok za nepričakovano in s 5-fluorouracilom povezano hudo toksičnost (npr. stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevtrotoksičnost) pripisali pomanjkanju aktivnosti DPD.

Pri bolnikih z nizko ali popolnoma odsotno aktivnostjo DPD, encima, ki sodeluje pri razgradnji fluorouracila, je tveganje za pojav hudih, življenjsko nevarnih neželenih učinkov ali neželenih učinkov s smrtnim izidom, ki jih povzročata fluorouracil, višje. Čeprav pomanjkanja DPD ni mogoče natančno opredeliti, je znano, da je pri bolnikih z nekaterimi homozigotnimi ali nekaterimi kombiniranimi heterozigotnimi mutacijami na genskem lokusu DPYD (npr. variante DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3), kar lahko povzroči popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD (ugotovljena z laboratorijskimi preiskavami), tveganje za življenjsko nevarno toksičnost ali toksičnost s smrtnim izidom najvišje, zato se ti ne smejo zdraviti s 5-fluorouracilom (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s popolno odsotnostjo aktivnosti DPD ni noben odmerek dokazano varen.

Pri bolnikih z nekaterimi heterozigotnimi variantami DPYD (vključno z variantami DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) je bilo pri zdravljenju s fluoropirimidini opaženo višje tveganje za pojav hude toksičnosti.

Pogostnost heterozigotnega genotipa DPYD*2A v genu DPYD pri belcih je približno 1 %, 1,1 % za c.2846A>T, 2,6–6,3 % za variante c.1236G>A/HapB3 in 0,07 do 0,1 % za c.1679T>G. Za določanje bolnikov, pri katerih je tveganje za hudo toksičnost višje, je priporočena genotipizacija teh alelov. Podatki o pogostnosti teh variant DPYD v nebelski populaciji so omejeni. Ni izključena možnost, da so lahko tudi druge redke variante povezane z višjim tveganjem za pojav hude toksičnosti.

Bolnike z delnim pomanjkanjem DPD (npr. tiste s heterozigotnimi mutacijami gena DPYD) in tiste, pri katerih koristi 5-fluorouracila odtehtajo tveganja (ob upoštevanju ustreznosti alternativnega kemoterapevtskega režima zdravljenja brez fluoropirimidina) je treba zdraviti skrajno previdno, zdravljenje pa je treba pogosto spremljati in prilagajati odmerek glede na toksičnost. V izogib hudi toksičnosti je pri teh bolnikih treba razmisliti o znižanju začetnega odmerka. Za priporočilo glede določenega odmerka pri bolnikih z delno aktivnostjo DPD, izmerjeno s specifičnim testom, ni na voljo

dovolj podatkov. Poročali so o tem, da varianti DPYD*2A in c.1679T>G vodita v večje zmanjšanje encimske aktivnosti v primerjavi z drugimi variantami in predstavljata višje tveganje za pojav neželenih učinkov. Vpliv nižjega odmerka na učinkovitost je trenutno negotov. Če ne pride do pojava hude toksičnosti, se odmerek zato lahko poveša ob skrbnem spremljanju bolnika.

Pri bolnikih, pri katerih je testiranje za zgoraj omenjene alele negativno, kljub temu obstaja tveganje za pojav resnih neželenih učinkov.

Pri bolnikih z neugotovljenim pomanjkanjem DPD, ki se zdravijo s 5-fluorouracilom, in pri bolnikih, pri katerih je testiranje za specifične variacije DPYD negativno, se lahko pojavijo življenjsko nevarne toksičnosti v obliki akutnega prevelikega odmerka (glejte poglavje 4.9). V primeru akutne toksičnosti 2.–4. stopnje je treba zdravljenje takoj prekiniti. Na podlagi klinične ocene pojava, trajanja in resnosti opaženih toksičnosti je treba razmisliti o trajni prekinitvi zdravljenja.

Zdravljenje s fluorouracilom naj izvajajo samo zdravniki s posebno izobrazbo in izkušnjami na področju (antineoplastične) kemoterapije ter izključno v bolnišnici; prilagajanje te terapije poteka v bolnišnici.

Fluorouracil je toksičen in ima ozko terapevtsko širino. Čeprav je huda toksičnost bolj verjetna pri izčrpanih in oslabeledih bolnikih, lahko nastanejo zapleti tudi pri bolnikih, ki so bili v dobrem telesnem stanju pred pričetkom zdravljenja.

Ob začetku zdravljenja in pred vsakim nadaljnjim odmerjanjem zdravila moramo določiti število levkocitov, trombocitov in diferencialno belo krvno sliko. Med začetnim zdravljenjem moramo določiti krvno sliko na 2 do 3 dni, med vzdrževalnim zdravljenjem pa vsak drugi teden. Preverjati moramo tudi delovanje jeter in ledvic.

Sočasno zdravljenje z brivudinom

Brivudina se ne sme uporabljati sočasno s fluorouracilom. Poročali so o smrtnih primerih zaradi interakcij teh dveh učinkovin. Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s fluorouracilom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom se lahko začne 24 ur po zadnjem odmerku fluorouracila (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V primeru nenamerne dajanja brivudina bolnikom, ki se zdravijo s fluorouracilom, je treba uvesti učinkovite ukrepe za zmanjšanje toksičnosti fluorouracila. Priporoča se takojšen sprejem v bolnišnico. Uvesti je treba vse ukrepe za preprečevanje sistemskih okužb in dehidracije.

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,
- krvavitev kjer koli,
- levkopenija (št. levkocitov < 3.000/ μ l),
- trombocitopenija (št. trombocitov < 80.000/ μ 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!).

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.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Brivudin: Opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-fluorouracilom in tegafurjem), ki je rezultat brivudinovega zaviranja dihidropirimidin dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Brivudina zato ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom (glejte poglavje 4.3 in 4.4). Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina.

Kalcijev folinat (folna kislina) poveča citotoksični učinek fluorouracila (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem prejemanju 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 , ciklofosfamid, 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. Zdravila imata nekaj biokemičnih interakcij. Poleg tega uporaba metotreksata pred fluorouracilom poveča nastajanje 5-FU ribonukleotidov in 5-FU-RNK inkorporacijo 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 sočasni uporabi radioterapije.

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 ciklofosfamidom, 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 lahko poveča plazemske koncentracije fluorouracila.

Levamisol lahko poveča hepatotoksičnost fluorouracila.

Tiazidi lahko povečajo toksične učinke protitumorskih zdravil na kostni mozeg.

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

Interakcije z laboratorijskimi testi

Laboratorijske vrednosti serumskega bilirubina in 5-hidroksiindolocetne kisline v urinu so ob uporabi 5-Fluorouracila lahko zvišane ali lažno pozitivne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba fluorouracila med nosečnostjo lahko povzroči poškodbe ploda. Teratogenost fluorouracila so dokazali s študijami na živalih. Odmerki s teratogenim delovanjem pri živalih so bili 1 do 3 krat večji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka pri ljudeh. Kontrolirane raziskave uporabe fluorouracila na nosečih ženskah niso bile opravljene. Med zdravljenjem odsvetujemo nosečnost. Če uporabimo zdravilo med nosečnostjo, oziroma če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo seznanimo s tveganjem za plod. Fluorouracil uporabimo med nosečnostjo le, ko je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Ker ni podatkov o prehajanju fluorouracila v materino mleko, ga doječim materam ne dajemo.

Plodnost

Do 6 mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom 5-Fluorouracil Ebewe morajo bolniki in bolnice uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo neposredno vplivalo na sposobnost za upravljanje z vozili ali stroji. Ker pa lahko povzroča toksične sopojuje, kot so slabost, bruhanje, ..., ima posredno lahko vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem s fluorouracilom lahko pride do naslednjih neželenih učinkov:

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)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti

okužbe

Občasni

vročina

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti

mielosupresija z levkopenijo in nevtropenijo, trombocitopenija

Levkopenija doseže svoj višek med 9. in 14. dnevom po aplikaciji fluorouracila; po 30. dnevu se število levkocitov po navadi povrne na normalno vrednost.

Pogosti

agranulocitoza, anemija, pancitopenija, hemolitična anemija, febrilna nevtropenija

Bolezni imunskega sistema

Pogosti

imunosupresija

Občasni
preobčutljivostne reakcije

Bolezni endokrinega sistema

Neznana

Zvišata se lahko vrednosti tiroksina (T₄) in trijodotironina (T₃) (bolniki pa ostanejo klinično evtirotični).

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti

hiperurikemija

Bolezni živčevja

Pogosti

vtoglavica

Občasni

zmedenost, šibkost, glavoboli, ataksija, evforija, fotofobija (nagnjenost k eritemom), nistagmus, dizartrija, reverzibilne funkcijske motnje osrednjega živčevja, somnolenca

Zelo redki

Poročali so o levkoencefalopatiji, ki je bila po takojšnji prekinitvi terapije reverzibilna. Bolniki z motnjami delovanja encima dihidropirimidinske dehidrogenaze so bolj ogroženi. Za diagnosticiranje levkoencefalopatije je lahko v pomoč difuzijsko obteženo slikanje (DWI).

V zelo redkih primerih poročajo o možganski kapi v povezavi z zdravljenjem s fluorouracilom v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki (mitomicin C ali cisplatin).

Neznana

hiperamonemična encefalopatija

Očesne bolezni

Občasni

motnje vida (optični nevritis)

Redki

povečano solzenje, stenoza solzovodov

Srčne bolezni

Občasni

bolečina v prsnem košu, miokardna ishemija, prehodne spremembe v EKG-ju, disfunkcija levega prekata, zadihanost, angina pectoris, kardiomiopatija, aritmija, tahikardija

Redki

srčna kap

Zelo redki

zastoj srca

Neznana

perikarditis

Žilne bolezni

Občasni

hipotenzija

Redki

tromboflebitis, krvavitve iz nosu

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti

spazem bronhijev do anafilaktičnega šoka, kašelj

Bolezni prebavil

Zelo pogosti

mukozitis, stomatitis, faringitis, ezofagitis

Pogosti

Izguba apetita, bolečine v žrelu, driska, anoreksija, malabsorpcija, bruhanje
Bruhanje in drisko lahko zdravimo z antiemetiki oziroma antidiaroiiki.

Občasni

razjede (tudi v ustni votlini), krvavitve

Zelo redki

psevdomembranski enteritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni

povišane vrednosti alkalne fosfataze, serumskih transaminaz, serumskega bilirubina in laktatne dehidrogenaze, znižanje vrednosti plazemskega albumina, povišane ali lažno povišane vrednosti bilirubina v serumu in 5-hidroksiindolocetne kisline v seču

Zelo redki

jetrne bolezni (zelo redko jetrna nekroza), holecistitis

Bolezni kože in podkožja

Pogosti

alopecija

Občasni

dermatitis, suha koža, prehodni izpuščaj, koprivnica, srbečica, fotosenzitivnost, hiperpigmentacija, akne, furunkuloza, fisure, teleangiektazije, kožne krvavitve, posamezni primeri s spremembami nohtov in izgubo nohtov; palmo-plantarni eritem (sindrom roka-noga) – ponavadi izgine 5 do 7 dni po prenehanju jemanja fluorouracila

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

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

Ob upoštevanju navodil za jemanje zdravila 5-Fluorouracil Ebewe je možnost prevelikega odmerka fluorouracila malo verjetna.

Simptomi prevelikega odmerjanja:

Pri prevelikem odmerku se lahko pojavijo simptomi, ki so navedeni pod neželenimi učinki, na primer slabost, bruhanje, driska, razjede in krvavitve iz prebavil, okvare kostnega mozga (trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza).

Akutno

Psihotične reakcije, somnolenca, okrepljeno delovanje sedativov, povečana toksičnost alkohola.

V primeru, da je potrebna sedacija, lahko ob rednem spremljanju krvnega obtoka in dihanja dajemo diazepam intravensko, v majhnih odmerkih (5 mg).

Kronično

Okvara kostnega mozga do agranulocitoze in hujše trombocitopenije (stopnje III, IV), nagnjenost h krvavitvam, razjede v prebavilih, driska, izpadanje las.

Ukrepi:

Bolnike, ki so prejeli prevelik odmerek, moramo nadzorovati vsaj štiri tedne. V primeru, da ima bolnik neželene učinke, ga ustrezno zdravimo - z infuzijami koncentriranih levkocitov in/ali trombocitov, transfuzijami, antibiotiki, antimikotiki. Forsirana diureza za uskladitev volumskega in mineralnega ravnovesja ima lahko ugoden vpliv. Priporočil o uporabi hemodialize ni, študije na živalih so pokazale, da se znatne količine fluorouracila odstrani s hemodializo.

Spremljanje bolnika je potrebno, da lahko pravočasno prepoznamo kasnejše hematološke in gastrointestinalne zaplete. Pri zdravljenju uporabljamo zaviralce protonske črpalke, antiemetike, pri driski uporabimo lahko tudi tinkturo opija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti)

Oznaka ATC: L01BC02

Antimetabolit fluorouracil je fluoriran pirimidin. Fluorouracil se z encimsko reakcijo aktivira v dezoksifluorouracil monofosfat. Ta zaradi svoje kompleksne sestave zavira aktivnost timidilat sintetaze in s tem sintezo dezoksitimidin monofosfata. Kar privede do fazno specifičnega zaviranja sinteze DNA. Poleg tega dezoksifluoronukleotidi zavirajo tudi sintezo pirimidinskih nukleotidov. 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.

Zdravilo 5-Fluorouracil Ebewe učinkuje na S-fazo celičnega cikla. Učinek te substance je še posebej izrazit v hitro delečih se tkivih (kostni mozeg, koža in sluznice, tumorji).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se fluorouracil absorbira nepopolno (0 do 80 %).

Porazdelitev

Zdravilo se porazdeli na 0,12 l/kg (15 mg/kg i. v.) in se nahaja predvsem v hitro delečih se tkivih, kot so kostni mozeg, intestinalna mukoza in neoplazme; fluorouracil prehaja skozi hematoencefalno pregrado.

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

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 (dihydro-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

Razpolovna doba fluorouracila v plazmi (faza alfa) je med 8 in 22 minut. Eliminacijski razpolovni čas (faza beta) je zaradi aktivnih presnovkov v tkivu približno 20 ur in je odvisen od odmerka.

Primarno se fluorouracil (60–80 %) izloča v obliki ogljikovega dioksida z dihanjem prek pljuč.

Sekundarno se fluorouracil izloča v nespremenjeni obliki prek ledvic (cca. 7–20 %), od tega približno 90 % v prvi uri. Ledvični očistek znaša približno 170-180 ml/min (2,83 – 3,0 ml/s). Pri motnjah delovanja ledvic se substanca 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

Toksičnost

Zaviralno delovanje fluorouracila na delitev celic vpliva predvsem na hitro deleča se tkiva – 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

V različnih *in vitro* kulturah kaže fluorouracil mutageno delovanje (različni sevi *Salmonella typhimurium*, mikronukleus test na miših, v visokih koncentracijah tudi pretrganje kromosomskih verig v fibroblastih hrčkov). *In vivo* so pri podganjih samcih 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

Daljše raziskave kancerogenih učinkov fluorouracila na živalih niso bile opravljene.

Neplodnost

Učinki fluorouracila na plodnost in splošno sposobnost razmnoževanja pri živalih so premalo raziskani. Učinkovine, ki inhibirajo sintezo DNK, RNK in beljakovin, lahko vplivajo na gametogenezo. Ni podatkov o morebitni neplodnosti pri ljudeh, zdravljenih s fluorouracilom.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

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

Zdravila 5-Fluorouracil Ebewe ne smemo mešati z raztopinami s pH vrednostmi < 8 , ker se fluorouracil v alkalnem okolju obori. Ne mešamo ga z drugimi raztopinami kemoterapevtikov.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

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 razmerah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujete v hladilniku in ne zamrzujte. Vialo ali ampule shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Raztopino odstranite iz vialo 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.

Mešanica 5000 mg zdravila 5-Fluorouracila Ebewe (100 ml na 50 mg/ml), 1000 mg kalcijevega folinata (100 ml kalcijevega folinata 10 mg/ml) in 40 ml fiziološke raztopine se je v infuzijskih črpalkah (npr. tipa »Easy pump«) in pod sobnimi pogoji izkazala za stabilno za več kot 48 ur. Za druge mešanice trenutno ni podatkov. Injekcijske/infuzijske raztopine zdravila 5-Fluorouracil Ebewe zato ne smemo mešati z drugimi zdravili, npr. z oksaliplatinom ali irinotekanom.

Navodila za uporabnike (glejte poglavje 4.2):

Tako kot z drugimi citostatiki, moramo ravnati previdno tudi s fluorouracilom. Uporabljati moramo rokavice, zaščitno masko, zaščitna oblačila, in če je le možno, moramo delati v prostoru z odsesavanjem zraka. Izogibati se moramo stiku rok in sluznice z zdravilom, če pa do stika pride, moramo predel takoj očistiti z vodo in milom. Če pride zdravilo v stik z očmi, jih moramo takoj izprati z vodo in poiskati zdravniško pomoč.

Nosečnice naj ne rokujejo s fluorouracilom.

Upoštevajte predpise za ravnanje s citostatiki in njihovo odstranjevanje.

Inaktivacija:

- 700 °C
- belilo (tekočina natrijev hipoklorit), razredčen z 10 enotami vode
- koncentriran NaOH več ur

Uporabljajte le sveže pripravljeno raztopino.

Uporabljajte le raztopino, ki je bistra in brezbarvna do blago rumena.

Z zdravilom ravnajte previdno in se izogibajte stiku zdravila s kožo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA 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

15. 4. 2020