

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 ustrezn 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 poglavji 4.4 in 4.5),
- 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,
- bolniki z znano popolno odsotnostjo 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 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 prsah 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)

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 povzroča 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 poveča ob skrbnem spremljanju bolnika.

Pri bolnikih, pri katerih je testiranje za zgoraj omenjene alele negativno, kljub temu obstaja tveganje za pojav hudih 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 z dodatnimi znanji 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 oslabilih 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 nenamernega 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.

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 krvavitev,
- 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 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 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 , 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. 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 odmerke. 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 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, 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 (T₄) in celokupnega trijodotironina (T₃) v serumu brez povečanja koncentracije prostega T₄ 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
Zelo redki

(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

spremenbe 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

izčrpanost, splošna astenija, utrujenost in pomanjkanje spodbude, povišana telesna temperatura

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 zavrte 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 (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

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 samecih 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

Daljšje 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.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprte vial:

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 shranjujete v hladilniku in ne zamrzujte.

Vialo ali ampule shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Raztopino odstranite iz vial 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 ravnaajo 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:

- Kemoterapevtike lahko za uporabo pripravijo samo strokovnjaki, usposobljeni za varno uporabo zdravila.
- Postopki, kot sta rekonstitucija praška in prenos v brizgo, se lahko izvajajo samo na zato določenih mestih.
- 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.
- Nosečnice naj ne ravnaajo s kemoterapevtiki.
- 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 odpadki 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

23. 6. 2020