

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluorouracil Accord 50 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje fluorouracilum 50 mg (ve formě sodné soli vytvořené *in situ*).

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje fluorouracilum 250 mg.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje fluorouracilum 500 mg.

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje fluorouracilum 1000 mg.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje fluorouracilum 2500 mg.

Jedna 100ml injekční lahvička obsahuje fluorouracilum 5000 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) sodíku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok s pH mezi 8,6 až 9,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Fluoruracil je indikovaný pro dospělé pacienty.

Fluoruracil je indikován k léčbě následujících maligních onemocnění:

- k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu,
- jako adjuvantní léčba karcinomu tlustého střeva a konečníku,
- k léčbě pokročilého karcinomu žaludku,
- k léčbě pokročilého karcinomu pankreatu,
- k léčbě pokročilého karcinomu jícnu,
- k léčbě pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu,
- jako adjuvantní léčba u pacientů s operabilním primárním invazivním karcinomem prsu,
- k léčbě inoperabilního lokálně pokročilého dlaždícobuněčného karcinomu hlavy a krku u dříve neléčených pacientů,

- k léčbě lokálně recidivujícího nebo metastazujícího dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Fluoruracil má být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře s rozsáhlými zkušenostmi v cytotoxické léčbě.

Pacienti musí být během léčby pečlivě a často kontrolováni. Rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty mají být pečlivě zváženy před každou léčbou.

Způsob podání

Fluoruracil může být podáván intravenózní injekcí jako bolus, infuzí nebo kontinuální infuzí po dobu až několika dní.

Jedná se o obecné rady. Další (aktuální) doporučení naleznete v místních nebo mezinárodních pokynech.

Opatření, která je třeba přijmout před manipulací a podáváním léčivého přípravku

Návod na ředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6

Intravenózní podání

Dávka fluoruracilu a plán léčby závisí na zvoleném léčebném režimu, indikaci, celkovém stavu a předchozí léčbě pacienta. Léčebné režimy se liší podle kombinace fluoruracilu s jinými cytotoxickými látkami nebo dávkami současně podávané kyseliny folinové.

O počtu léčebných cyklů rozhodne ošetřující lékař v závislosti na místních léčebných protokolech a pokynech s ohledem na úspěch léčby a snášenlivost u jednotlivých pacientů.

Počáteční léčba má být podána v nemocnici.

Snížení dávky se doporučuje u pacientů s následujícími stavy:

1. Kachexie.
2. Významný chirurgický zákrok během předchozích 30 dnů.
3. Potlačení funkce kostní dřeně.
4. Porucha funkce jater nebo ledvin.

Dospělí a starší pacienti, kterým je podáván fluoruracil, mají být monitorováni před podáním každé dávky kvůli hematologické (počet trombocytů, leukocytů a granulocytů), gastrointestinální (stomatitida, průjem, krvácení z trávicího traktu) a neurologické toxicitě, a pokud je nutné, dávka fluoruracilu může být buď snížena, nebo zůstane nezměněna.

Nutnost úpravy dávkování nebo vysazení léčivého přípravku závisí na výskytu nežádoucích účinků. Hematologická toxicita, jako je snížení počtu leukocytů ($\leq 3500/\text{mm}^3$) a/nebo trombocytů ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) může vyžadovat přerušování léčby. O pokračování léčby musí rozhodnout ošetřující lékař v závislosti na klinické situaci.

Kolorektální karcinom:

Fluoruracil se používá při léčbě karcinomu tlustého střeva a konečníku v řadě léčebných režimů.

Fluoruracil se přednostně používá spolu s kyselinou folinovou. Běžně používané léčebné režimy také

zahrnují kombinaci fluoruracilu a kyseliny folinové s jinými chemoterapeutiky, jako je irinotekan (FOLFIRI a FLIRI), oxaliplatin (FOLFOX) nebo irinotekan i oxaliplatin (FOLFIRINOX).

Běžně se používá dávka fluoruracilu v rozmezí 200 až 600 mg/m² plochy povrchu těla. Dávka se také liší v závislosti na způsobu podání buď jako intravenózní bolus, nebo jako kontinuální intravenózní infuze.

Plán dávky se také liší v závislosti na režimu chemoterapie, dávka fluoruracilu se může opakovat každý týden, dvakrát za měsíc nebo jednou měsíčně.

Počet cyklů se liší podle použitých léčebných režimů, a také závisí na klinickém rozhodnutí, které je prováděno na základě úspěšnosti léčby a snášenlivosti.

Karcinom prsu:

Fluoruracil je běžně používán v chemoterapii v kombinaci s cyklofosfamidem a methotrexátem (CMF), nebo epirubicinem, cyklofosfamidem (FEC) nebo methotrexátem a kyselinou folinovou (MFL). Rozsah obvyklé dávky je 500 až 600 mg/m² plochy povrchu těla jako intravenózní bolus a opakován každé 3-4 týdny dle potřeby. V adjuvantní léčbě primárního invazivního karcinomu prsu doba trvání léčby je obvykle 6 cyklů.

Karcinom žaludku a karcinom gastroezofageální jankce:

Perioperační chemoterapie s ECF režimem (epirubicin, cisplatin, fluoruracil) se v současné době doporučuje. Doporučená dávka fluoruracilu je 200 mg/m² plochy povrchu těla za den podaná jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 3 týdnů. Doporučuje se 6 cyklů, ale závisí to na úspěšnosti léčby a snášenlivosti přípravku pacientem.

Karcinom jícnu:

Fluoruracil se běžně používá v kombinaci s cisplatinou nebo cisplatinou a epirubicinem nebo epirubicinem a oxaliplatinou. Dávka se pohybuje v rozmezí 200 až 1000 mg/m² plochy povrchu těla za den jako kontinuální intravenózní infuze po dobu několika dní a cyklicky se opakuje v závislosti na režimu.

U karcinomu, který zahrnuje spodní část jícnu, perioperační chemoterapie s ECF režimem (epirubicin, cisplatin, fluoruracil) se běžně doporučuje. Doporučená dávka fluoruracilu je 200 mg/m² plochy povrchu těla za den podaná jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 3 týdnů a cyklicky se opakuje.

Více informací ohledně podávání fluoruracilu/cisplatin v kombinaci s radioterapií naleznete v literatuře.

Karcinom pankreatu:

Fluoruracil se přednostně používá v kombinaci s kyselinou folinovou nebo gemcitabinem. Dávka se pohybuje v rozmezí 200 až 500 mg/m² plochy povrchu těla za den jako intravenózní bolus nebo intravenózní infuze v závislosti na režimu a cyklicky se opakuje.

Karcinom hlavy a krku:

Fluoruracil se přednostně používá v kombinaci s cisplatinou nebo karboplatinou. Dávka se pohybuje v rozmezí 600 až 1200 mg/m² plochy povrchu těla za den jako kontinuální intravenózní infuze po dobu několika dní a cyklicky se opakuje v závislosti na režimu.

Více informací ohledně podávání fluoruracilu/cisplatin nebo karboplatiny v kombinaci s radioterapií naleznete v literatuře.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin či jater se doporučuje opatrnost a bude možná nutné snížit dávku.

Pediatrická populace

Podávání fluoruracilu dětem se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti

U starších pacientů se nedoporučují žádné úpravy dávkování, ale při určování dávky je třeba vzít v úvahu jakýkoli doprovodný stav.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na fluoruracil nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Fluoruracil je kontraindikován v následujících případech:

- Vážné infekce (např. pásový opar, varicella)
- Těžce oslabení pacienti
- Deprese kostní dřeně po radioterapii nebo léčbě jinými cytostatiky
- Léčba nezhoubného onemocnění
- Závažná porucha funkce jater
- Fluoruracil (5-FU) se nesmí podávat v kombinaci s brivudinem, sorivudinem a analogy. Brivudin, sorivudin a analoga jsou silnými inhibitory enzymu dihydropyrimidin dehydrogenáza metabolizujícího 5-FU (viz body 4.4 a 4.5).
- Fluoruracil (5-FU) nesmí být podáván pacientům homozygotním pro enzym dihydropyrimidin dehydrogenázu (DPD)
- Fluoruracil je přísně kontraindikován u těhotných nebo kojících žen (**viz bod 4.6**).
- Známary úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se, aby fluoruracil podával, nebo na to dohlížel, pouze kvalifikovaný lékař, který je obeznámený s používáním silných antimetabolitů a má vybavení pro pravidelné sledování klinických, biochemických a hematologických účinků během podání a po něm.

Všichni pacienti mají počáteční léčbu absolvovat v nemocničním zařízení.

Po adekvátní léčbě fluoruracilem obvykle následuje leukopenie, kdy je nejnižší počet leukocytů většinou pozorován mezi 7. a 14. dnem první léčebné kúry, ale příležitostně může dojít ke zpoždění až na 20 dní. Počet se obvykle vrátí na normální hodnoty do 30. dne. Doporučuje se denní sledování počtu trombocytů a leukocytů a léčba má být přerušena, pokud počet trombocytů klesne pod $100\,000/\text{mm}^3$ nebo počet leukocytů pod $3\,500/\text{mm}^3$. Pokud je celkový počet méně než $2\,000/\text{mm}^3$ a obzvláště, vyskytne-li se granulocytopenie, doporučuje se, aby byl pacient umístěn do ochranné izolace v nemocnici a léčen vhodným opatřením kvůli prevenci systémové infekce.

Léčba má být také zastavena při první známce orální ulcerace nebo v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako je stomatitida, průjem, krvácení z gastrointestinálního traktu nebo jakékoliv jiné krvácení. Poměr mezi účinnou a toxickou dávkou je malý a terapeutická odpověď pravděpodobně nebude bez jistého stupně toxicity. Proto je třeba dávat pozor na výběr pacientů a úpravu dávkování. Léčba má být zastavena v případě závažné toxicity.

Pacienti užívající fenytoin současně s fluoruracilem mají podstupovat pravidelné testování kvůli možnosti zvýšené plazmatické hladiny fenytoinu.

Fluoruracil se má používat s opatrností u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo jater nebo se žloutenkou.

Kardiotoxicita

S léčbou fluorpyrimidinem byla spojena kardiotoxicita, včetně infarktu myokardu, anginy pectoris, arytmií, myokarditidy, kardiogenního šoku, náhlé smrti, stresové kardiomyopatie (takotsubo syndrom) a elektrokardiografických změn (včetně velmi vzácných případů prodloužení QT intervalu). Tyto nežádoucí účinky jsou častější u pacientů, kteří dostávají kontinuální infuzi fluoruracilu než bolusovou injekci. Předchozí anamnéza onemocnění koronární arterie může být rizikovým faktorem některých kardiálních nežádoucích účinků. Proto je třeba věnovat pozornost léčbě pacientů s bolestí na hrudi v průběhu léčby nebo pacientům, kteří mají v anamnéze onemocnění srdce. Během léčby fluoruracilem má být pravidelně monitorována funkce srdce. V případě závažné kardiotoxicity má být léčba přerušena.

Analoga nukleosidů, např. brivudin a sorivudin, které ovlivňují aktivitu DPD, mohou způsobit zvýšené plazmatické koncentrace a zvýšenou toxicitu fluorpyrimidinů (viz bod 4.3 a bod 4.5). Proto má být mezi podáním fluoruracilu a brivudinu, sorivudinu nebo analog dodržen interval alespoň 4 týdnů. V případě náhodného podání nukleosidových analog pacientům léčeným fluoruracilem mají být přijata účinná opatření ke snížení toxicity fluoruracilu. Doporučuje se okamžitá hospitalizace. Má být zahájeno jakékoli opatření k prevenci systémových infekcí a dehydratace.

Encefalopatie

Případy encefalopatie (včetně hyperamonemické encefalopatie, leukoencefalopatie syndromu zadní reverzibilní encefalopatie [posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES]) spojené s léčbou fluoruracilem byly hlášeny z postmarketingových zdrojů. Znamky nebo symptomy encefalopatie jsou pozměněný duševní stav, zmatenost, dezorientace, kóma nebo ataxie. Pokud se u pacienta objeví některý z těchto příznaků, okamžitě zastavte léčbu a zkontrolujte sérové hladiny amoniaku. V případě zvýšených hladin amoniaku v séru je třeba zahájit léčbu, která sníží amoniak. Hyperamonemická encefalopatie se často vyskytuje společně s laktátovou acidózou.

Syndrom nádorového rozpadu

Z postmarketingových zdrojů byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu spojeného s léčbou fluoruracilem. Pacienti se zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikéií, vysokou nádorovou zátěží, rychlou progresí) mají být pečlivě sledováni. Je třeba zvážit preventivní opatření (např. hydratace, úprava vysokých hladin kyseliny močové).

Při podávání fluoruracilu pacientům s poruchou funkce ledvin a/nebo jater je nutná opatrnost. Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater mohou mít zvýšené riziko hyperamonemie a hyperamonemické encefalopatie.

Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD):

Aktivita DPD je limitující pro rychlost katabolismu fluoruracilu (viz bod 5.2). Pacienti s deficitem DPD jsou proto vystaveni zvýšenému riziku toxicity související s fluorpyrimidiny, včetně např. stomatitidy, průjmu, zánětu sliznic, neutropenie a neurotoxicity.

K rozvoji toxicity související s deficitem DPD zpravidla dochází během prvního léčebného cyklu nebo po zvýšení dávky.

Úplný deficit DPD

Úplný deficit DPD je vzácný (0,01 – 0,5 % bělochů). Pacienti s úplným deficitem DPD jsou vystaveni vysokému riziku život ohrožující nebo fatální toxicity a nesmí být přípravkem Fluorouracil Accord léčeni (viz bod 4.3).

Částečný deficit DPD

Částečný deficit DPD postihuje odhadem 3 – 9 % bělošské populace. Pacienti s částečným deficitem DPD jsou vystaveni zvýšenému riziku těžké a potenciálně život ohrožující toxicity. K omezení této toxicity je třeba zvážit nižší počáteční dávku. Deficit DPD je třeba považovat za parametr, který je nutné brát v úvahu spolu s dalšími rutinními opatřeními při snižování dávky. Nižší počáteční dávka může mít vliv na účinnost léčby. Nedojde-li k výskytu závažné toxicity, lze za podmínky pečlivého sledování pacienta následně dávky zvýšit.

Testování ke stanovení deficitu DPD

Před zahájením léčby přípravkem Fluorouracil Accord se doporučuje provést vyšetření fenotypu a/nebo genotypu, ačkoliv optimální metodika vyšetření před léčbou není jednoznačně určena. Je třeba zohlednit příslušná klinická doporučení.

Genotypová charakterizace deficitu DPD

Testováním vzácných mutací genu DPYD před léčbou lze identifikovat pacienty s deficitem DPD.

Úplnou absenci nebo částečné snížení enzymatické aktivity DPD mohou vyvolat čtyři varianty DPYD c.1905+1G>A (označovaná také jako DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. Se zvýšeným rizikem závažné nebo život ohrožující toxicity mohou souviset i další vzácné varianty.

Některé homozygotní a složené heterozygotní mutace v místě genu DPYD (např. kombinace uvedených čtyř variant s alespoň jednou alelou c.1905+1G>A nebo c.1679T>G) prokazatelně způsobují úplnou nebo téměř úplnou absenci enzymatické aktivity DPD.

Pacienti s některými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) mají zvýšené riziko závažné toxicity při léčbě fluoropyrimidiny.

Četnost výskytu heterozygotního genotypu c.1905+1G>A v genu DPYD u pacientů bělošské rasy je kolem 1 %, u c.2846A>T 1,1 %, u c.1236G>A/HapB3 2,6 – 6,3 % a u c.1679T>G 0,07 – 0,1 %.

Údaje o četnosti výskytu uvedených čtyř variant DPYD u jiných populací, než je bělošská, jsou omezené. V současnosti se má za to, že se uvedené čtyři varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) prakticky nevyskytují v populacích afrického (afroamerického) nebo asijského původu.

Fenotypová charakterizace deficitu DPD

K fenotypové charakterizaci deficitu DPD se doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě před léčbou.

Zvýšené koncentrace uracilu před léčbou jsou spojeny se zvýšeným rizikem toxicity. Ačkoli hraniční hodnoty uracilu pro určení úplného a částečného deficitu DPD nejsou jednoznačně stanoveny, hladiny uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel částečného deficitu DPD spojeného se zvýšeným rizikem toxicity při léčbě fluoropyrimidiny. Hladinu uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel úplného deficitu DPD spojeného s rizikem život ohrožující nebo fatální toxicity při léčbě fluoropyrimidiny.

Pacienti léčení fluoruracilem se musí vyvarovat vakcinace živou vakcínou z důvodu potenciálního rizika těžké nebo smrtelné infekce. Je třeba se také vyhýbat lidem, kteří nedávno obdrželi vakcínu poliovirem.

Z důvodu rizika fotosenzitivity se nedoporučuje dlouhodobější vystavování slunečnímu záření.

Používejte opatrně u pacientů, kteří prodělali ve velkých dávkách radiaci pánevní oblasti.

Terapeutické monitorování koncentrací fluoruracilu

Terapeutické monitorování koncentrací fluoruracilu může zlepšit klinické výsledky pacientů při podávání kontinuálních infuzí fluoruracilu omezením toxicity a zvýšením účinnosti. Předpokládaná plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) je mezi 20 a 30 mg × h/l.

Kombinace fluoruracilu a kyseliny folinové

Profil toxicity fluoruracilu může být zvýšen nebo posunut kyselinou folinovou. Nejčastějšími projevy jsou leukopenie, mukozitida, stomatitida a/nebo průjem, což může omezovat dávku. Dávka fluoruracilu musí být v případě toxicity snížena více, pokud jsou fluoruracil a kyselina folinová podávány společně, než když se fluoruracil používá samostatně. Toxické účinky pozorované u pacientů léčených kombinovanou terapií jsou kvalitativně podobné těm, které jsou pozorovány u pacientů léčených samotným fluoruracilem.

Gastrointestinální toxicita byla pozorována častěji a může být závažnější, nebo dokonce život ohrožující (především stomatitida a průjem). V závažných případech, musí být léčba fluoruracilem a kyselinou folinovou ukončena, a následně zahájena podpůrná intravenózní léčba. Pacienti mají být poučeni, aby se okamžitě obrátili na svého ošetřujícího lékaře, pokud se objeví stomatitida (mírné až středně závažné vředy) a/nebo průjem (vodnatá stolice nebo střevní motilita) dvakrát denně.

Zvláštní péče má být věnována v léčbě starších nebo oslabených pacientů, protože tito pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity.

Ženy ve fertilním věku a muži musí během léčby a až 6 měsíců po jejím skončení používat účinnou antikoncepci

Sodík:

Fluorouracil Accord obsahuje 7,78 mmol (178,2 mg) sodíku v maximální denní dávce (600 mg/m²). To je třeba vzít v úvahu u pacientů, kteří mají dietu s nízkým obsahem sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U různých látek bylo hlášeno, že biochemicky modulují protinádorovou účinnost nebo toxicitu fluoruracilu. Běžné léky obsahují methotrexát, metronidazol, kyselinu folinovou, interferon alfa a alopurinol.

Účinnost a toxicita fluoruracilu může být zvýšena, pokud je fluoruracil podáván v kombinaci s kyselinou folinovou. Nežádoucí účinky mohou být výraznější a může se dostavit těžký průjem. Byly pozorovány život ohrožující průjmy, pokud bylo podáváno 600 mg/m² fluoruracilu (i.v. bolus jednou týdně) spolu s kyselinou folinovou.

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami, je nutná úprava dávkování. Současné nebo předchozí ozařování může vyžadovat snížení dávky. Kardiotoxicita antracyklinů může být zvýšena.

Fluoruracil se nemá kvůli zvýšenému riziku agranulocytózy podávat s klozapinem.

Zvýšený výskyt cerebrálního infarktu byl hlášen u pacientů léčených fluoruracilem a cisplatinou pro orofaryngeální karcinom.

Výrazné nárůsty protrombinového času a INR byly hlášeny u několika málo pacientů, kteří byli ve stabilizovaném stavu při léčbě warfarinem, která následovala po zahájení režimů fluoruracilem.

Enzym dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) hraje důležitou roli v metabolismu fluoruracilu. Působení analog nukleosidů, např. brivudin a sorivudin, může způsobit zvýšení plazmatické koncentrace fluoruracilu nebo ostatních fluorpyrimidinů doprovázené toxikologickými reakcemi. Proto má být dodržován časový interval minimálně 4 týdnů mezi podáním fluoruracilu a brivudinu, sorivudinu a analog.

Pokud je požadováno, stanovení enzymové aktivity DPD je indikováno před zahájením léčby fluorpyrimidiny.

Cimetidin, metronidazol a interferon mohou zvýšit hladinu 5-fluoruracilu v plazmě, a tím zvýšit toxicitu 5-fluorouracilu.

U pacientů, kteří dostávají fenytoin a současně i fluoruracil bylo hlášeno zvýšení plazmatické koncentrace fenytoinu, které vyvolalo příznaky toxicity fenytoinu.

Fluoruracil zvyšuje účinek jiných cytostatik a ozařování (viz bod 4.2).

U pacientů, kterým je podáván cyklofosfamid, methotrexát a fluoruracil, vedlo přidání thiazidových diuretik k výraznějšímu poklesu počtu granulocytů ve srovnání s pacienty, kterým nebyly podávány thiazidy.

Hepatotoxicita (zvýšení hladin alkalické fosfatázy, aminotransferáz nebo bilirubinu) byla často pozorována u pacientů léčených fluoruracilem v kombinaci s levamisolem.

U pacientů s karcinomem prsu, v kombinované terapii s cyklofosfamidem, methotrexátem, fluoruracilem a tamoxifenem bylo hlášeno zvýšení rizika tromboembolických příhod.

Závažná, potenciálně život ohrožující mukozitida se může objevit po souběžném podávání vinorelbinu a fluoruracilu/kyseliny folinové.

U imunokompromitovaných pacientů je třeba vyhýbat se vakcinaci živými vakcínami.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

U těhotných žen neproběhly žádné adekvátní a dobře kontrolované studie, nicméně byly hlášeny případy poškození plodu a spontánní potraty.

Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny na to, aby během léčby fluoruracilem a až 6 měsíců po jejím skončení neotěhotněly a používaly účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.4). Používá-li se léčivý přípravek v těhotenství, nebo otěhotní-li pacientka v průběhu léčby, je třeba ji plně informovat o potenciálním riziku pro plod a doporučuje se genetické poradenství. Fluoruracil má být používán během těhotenství, pouze pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod.

Fertilita:

Mužům léčeným fluoruracilem se nedoporučuje počít dítě během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení (viz bod 4.4). Z důvodu možné nevratné neplodnosti způsobené léčbou fluoruracilem mají muži před zahájením léčby vyhledat odbornou pomoc týkající se konzervace spermatu.

Kojení:

Protože není známo, zda fluoruracil přechází do mateřského mléka, musí matka při léčbě fluoruracilem kojení přerušit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vyhodnocující účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Fluoruracil může vyvolat nežádoucí účinky jako je nauzea a zvracení. Může také vyvolat nežádoucí účinky na nervový systém a změny vidění, což může zabraňovat řízení a používání těžkých strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

Četnosti výskytu jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$).

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$).

Velmi vzácné ($< 1/10000$).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Myelosuprese Neutropenie Trombocytopenie Leukopenie Agranulocytóza Anémie Pancytopenie
Časté	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi časté	Bronchospasmus Imunosuprese
Vzácné	Hypersenzitivita Anafylaktická reakce Anafylaktický šok
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce
Méně časté	Sepse
Vyšetření	
Vzácné	Zvýšení tyroxinu Zvýšení trijodtyroninu
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hyperurikemie
Není známo	Laktátová acidóza Syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Stav zmatenosti
Velmi vzácné	Dezorientace
Poruchy nervového systému	
Méně časté	Nystagmus Bolest hlavy Závrať Symptomy Parkinsonovy choroby Pyramidové příznaky Eufórie Somnolence
Velmi vzácné	Symptomy leukoencefalopatie včetně ataxie Akutní cerebelární syndrom Dysartrie Myastenie Afázie Konvulze Kóma
Není známo	Periferní neuropatie Hyperamonemická encefalopatie Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)
Poruchy ledvin a močových cest	

Vzácné	Renální selhání
Poruchy oka	
Systémová léčba fluoruracilem je spojována s různými typy oční toxicity.	
Méně časté	Zvýšená lakrimace Rozmazané vidění Porucha pohybu očí Optická neuritida Diplopie Snížení zrakové ostrosti Fotofobie Konjunktivitida Blefaritida Ektropium Dakryostenóza
Srdeční poruchy	
Velmi časté	Známky ischemie myokardu na EKG
Časté	Angina pectoris
Méně časté	Arytmie Infarkt myokardu Ischémie myokardu Myokarditida Srdeční selhání Městnavá kardiomyopatie Srdeční šok
Velmi vzácné	Srdeční zástava Náhlá srdeční smrt
Není známo	Intrakardiální trombus Perikarditida Stresová kardiomyopatie (syndrom takotsubo)
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Vzácné	Mozková ischemie Střevní ischemie Periferní ischemie Raynaudův syndrom Tromboembolismus Tromboflebitida
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Mukozitida (stomatitida, eosofagitida, faryngitida, proktitida) Anorexie Průjem Nauzea Zvracení
Méně časté	Dehydratace Gastrointestinální vřed Gastrointestinální krvácení Exfoliace gastrointestinální sliznice
Není známo	Pneumatóza střev
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Hepatocelulární poškození
Velmi vzácné	Jaterní nekróza Biliární skleróza Cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	

Velmi časté	Alopecie Syndrom palmoplantární erythrodysestezie (syndrom ruka-noha)
Méně časté	Dermatitida Suchá kůže Eroze fisur Erytém Svědívá makulopapulózní vyrážka Exantém Kopřivka Fotosenzitivita Hyperpigmentace kůže Hyperpigmentace nebo depigmentace v blízkosti žil Pigmentace nehtů Dystrofie nehtů Porucha nehtového lůžka Paronychie Onycholýza
Není známo	Kožní lupus erythematodes
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Azoospermie Porucha ovulace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Déle trvající hojení ran Epistaxe Malátnost Astenie Únava
Není známo	Horečka Změna barvy v místě aplikace

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Pozorovaný nástup myelosuprese kolísal mezi 7.-10. dnem, nejhorší (nadir) byl mezi 9.-14. dnem a zotavení nastalo mezi 21.-28. dnem.

Srdeční poruchy

Kardiotoxické nežádoucí příhody se většinou objevují během prvního léčebného cyklu nebo během několika hodin po něm. U pacientů s předchozím koronárním srdečním onemocněním nebo kardiomyopatií existuje zvýšené riziko kardiotoxicity (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou velmi časté a mohou být život ohrožující. Gastrointestinální vředy a gastrointestinální krvácení mohou vést k přerušení léčby (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Byly hlášeny fatální případy jaterní nekrózy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Alopecie byla pozorována u značného počtu případů, zejména u žen, ale je reverzibilní.

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (syndrom ruka-noha) byl pozorován při protražované infuzi a při kontinuální infuzi vysokých dávek. Syndrom začíná dysestezií dlaní a chodidel, která přechází v bolest a citlivost. S tím souvisí symetrický otok a erytém rukou a nohou.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

U mužů může v důsledku léčby fluoruracilem dojít k ireverzibilní infertilitě (viz bod 4.6).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky předávkování jsou kvalitativně podobné nežádoucím účinkům, ale obvykle jsou výraznější. Mohou se objevit zejména následující nežádoucí účinky:

Nauzea, zvracení, průjem, gastrointestinální ulcerace a krvácení, deprese kostní dřeně (včetně trombocytopenie, leukopenie, agranulocytózy).

Léčba se skládá z přerušení používání léčivého přípravku a podpůrných opatření (viz bod 4.4).

Pacienti, kteří byli předávkováni fluoruracilem, mají být hematologicky monitorováni nejméně po dobu 4 týdnů. Jestliže se objeví nějaké abnormality, je třeba zahájit odpovídající terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; antimetabolity; analoga pyrimidinu.

ATC kód: L01BC02.

Mechanismus účinku

Fluoruracil je analogem uracilu, složky ribonukleové kyseliny. Má se za to, že je tento léčivý přípravek antimetabolitem. Po vnitrobuněčné přeměně na aktivní deoxynukleotid ruší syntézu DNA blokováním přeměny deoxyuridylové kyseliny na kyselinu thymidylovou buněčným enzymem thymidylátsyntetázou. Fluoruracil může také rušit syntézu RNA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání se fluoruracil distribuuje pomocí vody v těle a z krve se vytrácí během 3 hodin. Přednostně je pohlčován rychle se dělicími tkáněmi a nádory po přeměně na nukleotid. Fluoruracil snadno přechází do mozkomíšního moku a mozkové tkáně.

Fluoruracil je katabolizován enzymem dihydropyrimidin dehydrogenázou (DPD) na mnohem méně toxický dihydrofluoruracil (FUH2). Dihydropyrimidináza štěpí pyrimidinový kruh, čímž se získá kyselina fluorureidopropionová (FUPA). Konečně beta-ureidopropionáza štěpí FUPA na alfa-fluor-

beta-alanin (FBAL), který se vylučuje močí. Aktivita dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) je krokem omezujícím rychlost. Nedostatek DPD může vést ke zvýšené toxicitě fluoruracilu (viz body 4.3 a 4.4).

Po intravenózním podání se poločas eliminace v plazmě pohybuje v průměru okolo 16 minut a závisí na velikosti dávky. Po jednorázové dávce fluoruracilu podané intravenózně se přibližně 15 % dávky vylučuje močí v nezměněné podobě během 6 hodin; z toho se více než 90 % vylučuje během první hodiny. Zbytek dávky se většinou metabolizuje v játrech na inaktivní metabolity mechanismem obvyklým pro uracil. Porucha funkce jater může mít za následek pomalejší metabolismus fluoruracilu a může být zapotřebí dávku upravit.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémové podávání vysokých dávek 5-FU ukazuje na potenciální teratogenní nebo embryotoxické účinky u myší, potkanů, křečků a opic.

Studie fertility se systémem 5-FU vedly k poškození samčí fertility a ke snížení četnosti březosti u samic hlodavců.

5-FU nemá potenciál indukovat bodové mutace ani v bakteriích, ani v savčích buňkách *in vitro* nebo *in vivo*. 5-FU indukoval chromozomové aberace a/nebo mikrojádra *in vitro* v několika buněčných liniích a byl klastogenní po intraperitoneálním nebo perorálním podání u myší a potkanů a po dermální aplikaci u myší. V několika studiích na potkanech nebo myších nebyl po intravenózním nebo perorálním podání nalezen žádný důkaz kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2. Inkompability

Fluoruracil je inkompatibilní s následujícími látkami: kyselina folinová, karboplatina, cisplatina, cytarabin, diazepam, doxorubicin, droperidol, filgrastim, gallium-nitrát, methotrexát, metoklopramid, morfin, ondansetron, parenterální výživa, vinorelbin, jiné antracykliny.

Roztokové formy jsou alkalické a nedoporučuje se míchání s léčivými přípravky a přípravky kyselého charakteru.

Z důvodu absence studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí míchat s jinými léčivy.

6.3. Doba použitelnosti

Doba použitelnosti neotevřené injekční lahvičky:

2 roky.

Injekční lahvička po prvním otevření:

Po otevření okamžitě použít.

Doba použitelnosti po zředění:

Při použití: Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C při zředění 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného či vodou pro injekci na koncentraci fluoruracilu 0,98 mg/ml.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem a mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Fluorouracil Accord má pH 8,9 a léčivý přípravek je maximálně stabilní při rozmezí pH 8,6 až 9,4.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

Jestliže se přípravek vystaví nízkým teplotám, může se vytvořit sraženina. Zahřátím na 60 °C a současným rázným protřepáním se sraženina rozpustí. Před použitím nechte roztok vychladnout na teplotu těla. Pokud je roztok hnědý nebo tmavě žlutý, přípravek se musí zlikvidovat.

6.5. Druh obalu a obsah balení

5 ml je naplněno do 5ml injekčních lahviček z bezbarvého skla (typu I) s pryžovou zátkou.

10 ml je naplněno do 10ml injekčních lahviček z bezbarvého skla (typu I) s pryžovou zátkou.

20 ml je naplněno do 20ml injekčních lahviček z bezbarvého skla (typu I) s pryžovou zátkou.

50 ml je naplněno do 50ml injekčních lahviček z bezbarvého skla (typu I) s pryžovou zátkou.

100 ml je naplněno do 100ml injekčních lahviček z bezbarvého skla (typu I) s pryžovou zátkou.

Velikosti balení:

Balení 1 x 5ml injekční lahvička.

Balení 1 x 10ml injekční lahvička.

Balení 1 x 20ml injekční lahvička.

Balení 1 x 50ml injekční lahvička.

Balení 1 x 100ml injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Návod k zacházení s cytotoxiky

Fluorouracil má podávat, nebo na to dohlížet, pouze kvalifikovaný lékař, který má zkušenosti s používáním chemoterapeutických léčiv k léčbě rakoviny.

Injekce fluoruracilu má být pro podání připravena pouze zdravotnickým pracovníkem, který je vyškolen pro bezpečné podání přípravku. Příprava má být provedena pouze v aseptickém prostředí nebo v prostoru určeném pro přípravu cytostatik.

V případě rozlití musí pracovník použít ochranné rukavice, obličejovou masku, ochranu očí a jednorázovou zástěru a rozlitou látku setřít savým materiálem k takovýmto účelům určeným. Prostor je pak třeba vyčistit a veškerý kontaminovaný materiál umístit do pytle nebo koše určeného pro rozlité cytotoxické látky a uzavřít ke spalení.

Kontaminace

Fluoruracil je dráždivá látka, vyhněte se kontaktu s kůží a sliznicí.

V případě zasažení kůže nebo očí omyjte postiženou oblast velkým množstvím vody nebo normálním fyziologickým roztokem. Přechodné pálení kůže je možné ošetřit 1% krémem s hydrokortisonem. Při zasažení očí nebo vdechnutí či požití přípravku vyhledejte lékařskou pomoc.

První pomoc

Zasažení očí: Okamžitě vypláchněte vodou a vyhledejte lékařskou pomoc.

Zasažení kůže: Řádně umyjte vodou a mýdlem a odstraňte kontaminovaný oděv.

Vdechnutí, požití: Vyhledejte lékařskou pomoc.

Návod k přípravě

- a) Chemoterapeutika mají připravovat pouze zdravotničtí pracovníci, kteří jsou vyškoleni pro bezpečné používání přípravku.
- b) Procesy jako je rekonstituce prášku a přenos do injekčních stříkaček je třeba provádět pouze ve vyhrazených prostorách.
- c) Personál, který tyto procesy provádí, musí být adekvátně chráněn speciálním oděvem, dvěma páry rukavic - jedním latexovým, jedním z PVC (latexový pár pod párem z PVC), což pokrývá rozdíly v permeabilitě různých cytostatik, a ochranou očí. Pro přípravu i podávání cytotoxických přípravků je třeba vždy použít injekční stříkačky a spojovací kusy opatřené zámkem luer-lock.
- d) Doporučuje se, aby těhotné ženy s chemoterapeutiky nepracovaly.
- e) Před použitím si přečtěte místní pokyny.

Likvidace

Injekční stříkačky, nádoby, savé materiály, roztok a veškerý kontaminovaný materiál je třeba umístit do tlustého plastického sáčku nebo jiného nepropustného obalu, označit jako cytotoxický odpad a spálit při teplotě nejméně 700 °C.

Chemické inaktivace je možné dosáhnout 5% roztokem chlornanu sodného během 24 hodin.

Návod k použití

Ředící roztoky

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C při zředění 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného či vodou pro injekci na koncentraci fluoruracilu 0,98 mg/ml.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele.

.

Přípravek má být zlikvidován, pokud má v roztoku hnědou nebo tmavě žlutou barvu.

Zbylou část roztoku je třeba po použití zlikvidovat: nepoužívejte pro přípravu dalších dávek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/587/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 7. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 5. 2022