

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 až slabě žlutý 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 metastazujícího 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 metastazujícího karcinomu prsu,
- jako adjuvantní léčba u pacientů s operabilním primárním invazivním karcinomem prsu,
- k léčbě inoperabilního lokálně pokročilého dlaždicobuněčného 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), oxaliplatina (FOLFOX) nebo irinotekan i oxaliplatina (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 junkce:

Perioperační chemoterapie s ECF režimem (epirubicin, cisplatina, 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, cisplatina, 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/cisplatinu 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/cisplatinu 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

Fluoruracil je kontraindikován u pacientů, kteří:

- jsou hypersenzitivní na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- trpí vážnou infekcí (např. pásový opar, plané neštovice)
- jsou těžce oslabení
- mají útlum kostní dřeně po radioterapii nebo léčbě jinými cytostatiky
- podstupují léčbu nezhoubného onemocnění
- mají závažnou poruchu funkce jater
- byli léčeni brivudinem, sorivudinem nebo jejich chemicky podobnými analogy, což jsou silné inhibitory enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy metabolizujícího 5-FU (viz body 4.4 a 4.5). Fluoruracil se nesmí užívat během 4 týdnů po léčbě brivudinem, sorivudinem nebo jejich chemicky podobnými analogy.
- fluoruracil (5-FU) nesmí být podáván pacientům homozygotním pro enzym dihydropyrimidin dehydrogenázu (DPD)
- jsou kojící ženy (viz bod 4.6).
- mají známý úplný deficit dihydropyrimidin dehydrogenázy (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.

Hematologické účinky

Fluoruracil může způsobit myelosupresi (včetně, ale ne pouze leukopenie, granulocytopenie, pancytopenie a trombocytopenie).

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/mm³ nebo počet leukocytů pod 3 500/mm³. Pokud je celkový počet méně než 2 000/mm³ 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.

Mezi klinické důsledky těžké myelosuprese patří infekce. Tyto infekce mohou být lehké, ale mohou být závažné a někdy fatální.

Gastrointestinální účinky

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.

Zvláštní riziková pacientí

Fluoruracil má být používán s mimořádnou opatrností u pacientů, kteří dříve dostávali vysoké dávky ozařování pánve nebo vysoké dávky alkylačních látek, a u těch, kteří mají rozsáhlé postižení kostní dřeně metastazujícími nádory. Léčba fluoruracilem může potencovat nekrózu způsobenou zářením.

Pacienti užívající fenytoin současně s fluoruracilem mají podstupovat pravidelné testování kvůli možnosti zvýšené plazmatické hladiny fenytoinu (viz bod 4.5).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat léčbě starších nebo oslabených pacientů, protože u těchto pacientů může být zvýšené riziko závažné toxicity.

Porucha funkce ledvin a jater

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

Kardiotoxicita

S léčbou fluoropyrimidiny byly spojeny kardiotoxicity zahrnující infarkt myokardu, anginu pectoris, arytmiie, myokarditidu, kardiogenní šok, náhlou smrt, stresovou kardiomyopatii (Takotsubo syndrom) a elektrokardiografické změny (včetně velmi vzácných případů prodloužení QT intervalu). Tyto nežádoucí účinky jsou častější u pacientů, kteří dostávají spíše kontinuální infuzi fluoruracilu než bolusovou injekci. Předchozí výskyt ischemické choroby srdeční v anamnéze může být rizikovým faktorem pro některé kardiální nežádoucí účinky. Pozornost se proto má věnovat léčbě pacientů, u kterých se v průběhu léčby vyskytla bolest na hrudi, nebo pacientů s onemocněním srdce v anamnéze. Během léčby fluoruracilem má být pravidelně monitorována srdeční funkce. V případě závažné kardiotoxicity se má léčba ukončit.

Imunosupresivní účinky

U pacientů užívajících fluoruracil je třeba se vyhnout vakcinaci živou vakcínou kvůli možnosti závažných nebo fatálních infekcí. Je třeba se vyhnout kontaktu s osobami, kteří byli nedávno léčeni vakcínou proti viru dětské obrny. Mohou být podávány usmrcené nebo inaktivované vakcíny; odpověď na takové vakcíny však může být snížena.

Syndrom ruka-noha

Podávání fluoruracilu bylo spojeno s výskytem syndromu palmoplantární erytrodysestezie, známého také jako syndrom ruka-noha. Fluoruracil v kontinuální infuzi může zvýšit výskyt a závažnost palmoplantární erytrodysestezie. Po přerušení terapie následuje postupné vymizení během 5 až 7 dnů.

Encefalopatie

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou hlášeny případy encefalopatií (včetně hyperamonemické encefalopatie, leukoencefalopatie, syndromu zadní reverzibilní encefalopatie [posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES]). Známky nebo symptomy encefalopatie zahrnují změny duševního stavu, zmatenost, dezorientaci, kóma nebo ataxii. Pokud se u pacienta objeví některý z těchto příznaků, přerušete léčbu a okamžitě vyšetřete koncentraci amoniaku v séru. V případě zvýšených hladin amoniaku v séru zahajte léčbu, která sníží hladinu amoniaku. Hyperamonemická encefalopatie se často vyskytuje společně s laktátovou acidózou.

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.

Syndrom nádorového rozpadu

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou fluoruracilem hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu spojeného s léčbou fluoruracilem. Pacienty se zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikéií, vysokou nádorovou zátěží, rychlou progresí) je třeba pečlivě sledovat. Je třeba zvážit preventivní opatření (např. hydrataci, korekci vysokých hladin kyseliny močové).

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 fluoropyrimidiny, 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 injekčním fluoruracilem 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 následné dávky zvýšit.

Testování ke stanovení deficitu DPD

Před zahájením léčby injekčním fluoruracilem 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 fluorpyrimidiny.

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 před léčbou doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě.

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 fluorpyrimidiny. 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 fluorpyrimidiny.

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.

Fotosenzitivní reakce

Někteří pacienti mohou po podání fluoruracilu zaznamenat fotosenzitivní reakce. Doporučuje se, aby byli pacienti upozorněni, že se musí vyhnout dlouhodobému slunečnímu záření (viz bod 4.8).

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 podpurná intravenózní léčba. Pacienti mají být poučeni, aby se okamžitě obrátili na svého ošetřujícího lékaře, pokud se objeví stomatitida (lehké až středně těžké vředy) a/nebo průjem (vodnatá stolice nebo vyprazdňování) dvakrát denně.

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

Brivudin a sorivudin

Brivudin, sorivudin nebo jim chemicky podobné analogy ireversibilně inhibují DPD, což vede k významnému zvýšení expozice fluoruracilu. To může vést ke zvýšené toxicitě související s fluoropyrimidinem s potenciálně fatálním koncem. Proto má být použita buď jiná antivirová terapie, nebo musí být mezi podáním brivudinu, sorivudinu nebo jim podobným analogům a zahájením léčby fluoruracilem interval alespoň 4 týdny (viz bod 4.3). V případě náhodného podání nukleosidových analogů, které inhibují aktivitu DPD pacientům léčeným fluoruracilem, mají být přijata účinná opatření ke snížení toxicity fluoruracilu. Doporučuje se okamžitá hospitalizace.

Cytotoxické látky

U různých látek bylo hlášeno, že biochemicky modulují protinádorovou účinnost nebo toxicitu fluoruracilu. Mezi běžné léky patří methotrexát, metronidazol, kyselina folinová, interferon alfa a alopurinol.

Kalcium-folinát (kyselina folinová)

Kyselina folinová zvyšuje vazbu fluoruracilu na thymidylátsyntázu. 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 průjemy, pokud bylo podáváno 600 mg/m² fluoruracilu (i.v. bolus jednou týdně) spolu s kyselinou folinovou.

Při 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 kvůli orofaryngeálnímu karcinomu.

Fenytoin

U pacientů užívajících fluoruracil má být pravidelně monitorována hladina fenytoinu a může být nutné snížit dávkování fenytoinu. Při současném užívání fenytoinu s fluoruracilem nebo jeho analogy byla hlášena toxicita spojená se zvýšenými plazmatickými koncentracemi fenytoinu. Formální studie lékových interakcí s fenytoinem nebyly provedeny, ale předpokládá se, že mechanismem interakce je inhibice izoenzymů CYP2C9 nebo CYP2C19 fluoruracilem (viz bod 4.4).

Warfarin

Výrazné nárůsty protrombinového času a INR byly hlášeny u několika pacientů, kteří byli stabilizováni na léčbě warfarinem po zahájení fluoruracilové léčby. U pacientů užívajících fluoruracil má být pravidelně sledována adekvátní antikoagulační odpověď na warfarin a další léčbu kumarinovými deriváty.

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

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 při kombinované terapii s cyklofosfamidem, methotrexátem, fluoruracilem a tamoxifenem bylo hlášeno zvýšené riziko tromboembolických příhod.

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

U imunokompromitovaných pacientů je třeba vyhybat se vakcinaci živými vakcínami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby se během léčby fluoruracilem a po dobu nejméně 6 měsíců po ní vyhnuly otěhotnění a používaly vysoce účinnou metodu antikoncepce. Pokud je přípravek používán během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během jeho používání, musí být plně informována o potenciálním riziku pro plod a doporučuje se genetické poradenství, pokud je to vhodné a dostupné.

Těhotenství

Fluoruracil může při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen, nicméně byly hlášeny defekty plodu a potraty. Na základě teratogenních účinků zjištěných ve studiích na zvířatech lze fluoruracil považovat za látku, která může způsobit malformace plodu (viz bod 5.3). Fluoruracil má být během těhotenství podáván pouze tehdy, pokud potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Úspěšná těhotenství byla hlášena u pacientek, které podstoupily chemoterapii během druhého a třetího trimestru.

Kojení

Protože není známo, zda fluoruracil přechází do mateřského mléka, musí matka při léčbě fluoruracilem kojení přerušit (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinky fluoruracilu na gonády a reprodukční schopnost člověka nejsou plně známy. Studie na zvířatech však naznačují zhoršenou samčí a samičí fertilitu (viz bod 5.3). Také léky, které inhibují syntézu DNA, RNA a proteinů (jako je fluoruracil), pravděpodobně interferují s gametogenezí.

Mužům léčeným fluoruracilem se nedoporučuje počít dítě během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení. Z důvodu možné nevratné neplodnosti způsobené léčbou fluoruracilem mají jak muži, tak ženy před zahájením léčby vyhledat odbornou pomoc týkající se zachování plodnosti.

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

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby injekčním fluoruracilem v následující frekvenci:

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 (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Myelosuprese, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, anémie, pancytopenie
Časté	Febrilní neutropenie
Není známo	Granulocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi časté	Bronchospasmus, imunosuprese
Vzácné	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce, anafylaktický šok
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce, faryngitida
Méně časté	Sepse
Není známo	Septický šok, neutropenická seps, pneumonie, infekce močových cest, celulitida
Vyšetření	
Časté	Změny na EKG
Poruchy štítné žlázy	
Vzácné	Zvýšení tyroxinu, zvýšení trijodtyroninu
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hyperurikemie
Méně časté	Dehydratace
Není známo	Snížená chuť k jídlu, laktátová acidóza, syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Euforická nálada
Vzácné	Stav zmatenosti
Velmi vzácné	Dezorientace
Poruchy nervového systému	
Méně časté	Nystagmus, bolest hlavy, závrať, symptomy Parkinsonovy choroby, pyramidové příznaky, somnolence
Velmi vzácné	Leukoencefalopatie, cerebelární syndrom, dysartrie, myastenie, afázie, konvulze, kóma
Není známo	Periferní neuropatie, epilepsie, hyperamonemická encefalopatie, syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné	Renální selhání
Poruchy oka	

Méně časté	Zvýšená laktimace, 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	Infarkt myokardu, angina pectoris
Méně časté	Arytmie, ischemie 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
Není známo	Hemoragie
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Zánět sliznice, stomatitida, eosofagitida, proktitida, anorexie, průjem, nauzea, zvracení
Méně časté	Gastrointestinální vřed, gastrointestinální krvácení, exfoliace gastrointestinální sliznice
Není známo	Meléna, pneumatóza střev
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Hepatocelulární poškození
Velmi vzácné	Jaterní nekróza, biliární skleróza, cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (syndrom ruka-noha)
Méně časté	Dermatitida, suchá kůže, eroze fisur, erytém, svědivá 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	Déletrvající hojení ran, epistaxe, malátnost, astenie, únava
Není známo	Pyrexie, bolest na hrudi, změna barvy v místě aplikace

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Pozorovaný nástup myelosuprese kolísal mezi 7.-10. dnem, nejhorší (nadir) byla 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).

Poruchy jater a žlučových cest

Byly hlášeny fatální případy jaterní nekrózy.

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

Vysoké dávky nebo dlouhodobá léčba fluoruracilem může mít za následek život ohrožující příznaky intoxikace, jako je např. nauzea, zvracení, průjem, gastrointestinální ulcerace a krvácení, deprese kostní dřeně (včetně trombocytopenie, leukopenie, agranulocytózy).

Léčba se skládá z přerušování 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; antimetaboly; 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 intracelulární konverzi na aktivní deoxynukleotid ruší syntézu DNA blokováním přeměny deoxyuridylové kyseliny na kyselinu thymidylovou buněčným enzymem thymidylátsyntetázou. Fluoruracil může být také inkorporován do RNA a také rušit syntézu RNA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po rychlém intravenózním podání (10 – 15 mg/kg) je dosaženo maximálních plazmatických hladin (24 – 125 mikrogramů/ml) během několika minut.

Distribuce

Po intravenózním podání se fluoruracil distribuuje pomocí vody v těle a z krve se vytrácí během 3 hodin. Po přeměně na nukleotid je přednostně vychytáván aktivně se dělícími tkáněmi a nádory. Fluoruracil snadno přechází do mozkomíšního moku a mozkové tkáně.

Biotransformace

Fluoruracil je katabolizován enzymem dihydropyrimidindehydrogenázou (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). Hlavní část fluoruracilu se rychle metabolizuje v játrech na farmakologicky neaktivní metabolity.

Eliminace

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 mechanismem obvyklým pro uracil.

Zvláštní populace

U pacientů s jaterním nebo renálním selháním je biotransformace a/nebo eliminace fluoruracilu snížena, což může vyžadovat snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky fluoruracilu byly hlášeny ve studiích s opakovaným podáváním u potkanů, koček a psů. Hlavními orgány toxicity u potkanů byly gastrointestinální trakt, hemolymfopoetický systém, játra, ledviny a varlata. Kardiotoxicita byla pozorována u potkanů a neurotoxicita u koček a psů.

Fluoruracil byl genotoxický ve většině provedených studií *in vitro* nebo *in vivo*.

Neklinické údaje nejsou průkazné s ohledem na kancerogenitu. Nicméně riziko kancerogenity nelze zcela vyloučit.

Nálezy ve studiích toxicity po opakovaném podání naznačují, že fluoruracil má potenciál ovlivnit reprodukční funkci a fertilitu u samců potkanů. Fluoruracil byl toxický pro samčí reprodukční orgány, způsoboval změny v chromozomální organizaci spermatogonií, inhibici diferenciaci spermatogonií a přechodnou neplodnost u samců potkanů. Podání ≥ 25 mg/kg (0,33x člověk/dávka 12 mg/kg plochy povrchu těla) týdně po dobu 3 týdnů samicím potkanů vedlo ke snížení fertility samic, preimplantační ztrátě a zvýšení chromozomálních anomálií u embryí.

Fluoruracil byl fetotoxický a teratogenní u myši, potkanů a křečků. Na základě teratogenních účinků zjištěných ve studiích na zvířatech (ve kterých byly použité dávky 1 až 3krát vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka) lze fluoruracil považovat za látku, která může způsobit malformace plodu. Fetální malformace zahrnovaly rozštěp patra, skeletální defekty a deformované přívěsky a ocasy. Potenciální účinky fluoruracilu na peri a postnatální vývoj nebyly u zvířat studovány. U potkanů však bylo zjištěno, že fluoruracil prochází placentární bariérou a způsobuje fetální mortalitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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. Není-li použitý okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření 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 krabičce, 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 čirého skla (třídy I) s pryžovou zátkou.

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

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

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

100 ml je naplněno do 100ml injekčních lahviček z čirého skla (třídy 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 cytostatiky

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

Injekce fluoruracilu má být pro podání připravena pouze zdravotnickým pracovníkem, který je vyškolen pro bezpečné podání přípravku. Příprava musí 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 určeným k takovému účelu. 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 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 plastového 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. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Přípravek musí být zlikvidován, pokud má roztok 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

7. 12. 2023