

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

5-Fluorouracil „Ebewe”, 50 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 50 mg 5-fluorouratsiili.

INN. *Fluorouracilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pärasoole, jämesoole, päraku, rinnanäärme, mao, kõhunäärme, maksa, emaka, munasarja ja põie kartsinoom.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sobiva annuse ja raviskeemi valik sõltuvad patsiendi seisundist, kasvajatüübist ja sellest, kas 5-fluorouratsiili kasutatakse monoteerapiana või osana kombinatsioonravist.

Ravi tuleb alustada haiglas ning koguannus päevas ei tohi olla suurem kui 1 g. Iga päev tuleb kontrollida trombotsüütide ja leukotsüütide arvu. Ravi tuleb katkestada, kui trombotsüütide arv langeb alla $100 \times 10^9/l$ või leukotsüütide üldarv alla $3 \times 10^9/l$.

Üldjuhul arvestatakse annus patsiendi tegeliku kehakaalu põhjal, välja arvatud rasvumuse, tursete või muu vedeliku ebanormaalse kogunemise, nt astsiidi korral. Sellisel juhul peab annuse arvestamise aluseks olema ideaalkaal.

5-fluorouratsiili võib manustada intravenoosse süstina, intravenoosse või intraarteriaalse infusioonina. Järgnevad annused on mõeldud vaid juhusteks.

Jämesoole vähk

Ravi võib alustada infusiooni või süstiga; infusioon on eelistatum väiksema toksilisuse tõttu.

Intravenoosne infusioon

Päevane annus 15 mg/kg kehakaalu kohta (600 mg/m^2), kuid mitte rohkem kui 1 g infusiooni kohta, lahjendatakse 300...500 ml 5% glükoosilahuses või 300...500 ml 0,9% naatriumkloriidi lahuses ja manustatakse 4-tunnise infusioonina.

Seda annust manustatakse järjestikustel päevadel kuni toksilisuse ilmnemiseni või kuni saavutatakse kogunus 12...15 g. Mõned patsiendid on saanud koguannuse kuni 30 g, manustatuna maksimumannusena 1 g päevas.

Hematoloogilise ja seedetrakti toksilisuse ilmnemisel tuleb ravi katkestada kuni toksilisuse taandumiseni.

Alternatiivina võib 5-fluorouratsiili manustada 24-tunnise püsiinfusioonina.

Intravenoosne süst

Päevas võib intravenoosse süstina manustada 12 mg/kg kehakaalu kohta (480 mg/m^2) 3 päeval. Kui toksilisuse nähud puuduvad, võib patsiendile manustada 6 mg/kg kehakaalu kohta (240 mg/m^2) 5., 7. ja 9. päeval.

Säilitusravi annus on 5...10 mg/kg ($200...400 \text{ mg/m}^2$) veenisüstina üks kord nädalas.

Enne säilitusravi alustamist peavad toksilisuse nähud olema taandunud.

Rinnanäärme vähk

Rinnanäärme vähi raviks võib 5-fluorouratsiili manustada kombinatsioonravi osana, nt koos metotreksaadi ja tsüklofosfamiidiga või doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Selle skeemi puhul manustatakse 10...15 mg/kg ($400...600 \text{ mg/m}^2$) veeni 28-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval.

5-fluorouratsiili võib manustada ka 24-tunnise püsiinfusioonina, tavaline annus on 8,25 mg/kg (350 mg/m^2).

Teised manustamisviisid

Intraarteriaalne infusioon

Päevase annuse 5...7,5 mg/kg ($200...300 \text{ mg/m}^2$) võib manustada 24-tunnise intraarteriaalse püsiinfusioonina. Teatud juhtudel võib primaarse tuumori või metastaaside raviks ravimit manustada regionaalse infusioonina.

Annust on soovitatav vähendada järgmiste haigusseisunditega patsientidel:

- kahheksia,
- suuremahuline operatsioon järgmise 30 päeva jooksul,
- luuüdi funktsiooni halvenemine,
- maksa- või neerufunktsiooni halvenemine.

Eakad

Eakatel on 5-fluorouratsiili annus sarnane nooremate täiskasvanutega.

4.3 Vastunäidustused

Fluorouratsiil on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- luuüdi supressioon;
- raske vereloome häire;
- raske maksa talitlushäire;
- tõsine infektsioon;
- halb füüsiline seisund;
- raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6);
- teadaolev täielik dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus (vt lõik 4.4);
- hiljutine või samaaegne ravi brivudiiniga (ravimite koostoime, vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Fluorouratsiili ei tohi kasutada koos brivudiini ega selle analoogidega. Brivudiin ja selle analoogid on 5-FU-d lagundava ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaas (DPD) tugevatoimelised inhibiitorid (vt ka lõigud 4.4. ja 4.5).

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkusega patsientidel võivad tavalised fluorouratsiili annused tekitada rohkem kõrvaltoimeid. Kui tekivad rasked kõrvaltoimed, võib olla näidustatud DPD aktiivsuse jälgimine. DPD puudulikkusega patsiente ei tohi fluorouratsiiliga ravida.

Ravi ajal fluorouratsiiliga ei tohi vaksineerida elusvaktsiinidega. Mis tahes kokkupuudet poliomüeliidi vaktsiinidega tuleb vältida.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusabinõud 5-fluorouratsiili käsitlemiseks ja kasutamiseks

Võimaliku mutageense ja kantserogeense toime tõttu kehtivad meditsiiniõdedele ja arstidele rangemad ohutuseeskirjad. Fluorouratsiili käsitlemisel tuleb vältida igasugust kokkupuudet naha ja limaskestadega. Valmistamine peab toimuma täielikult aseptilistes tingimustes. Soovitatav on kasutada laminaarõhuvooluga tööpinda. Fluorouratsiili käsitlemisel tuleb kanda kaitseriietust.

Rasedad ei tohi fluorouratsiili käsitseda.

Kardiotoksilisus

Fluoropürimidiini kasutamisega on seostatud kardiotoksilisust, sealhulgas müokardiinfarkti, stenokardiat, rütmihäireid, müokardiiti, kardiogeenset šokki, äkksurma ja elektrokardiograafilisi muutusi (sh väga harvadel juhtudel QT-intervalli pikenemist). Need kõrvaltoimed esinevad sagedamini 5-fluorouratsiili pideva infusioonina saavatel patsientidel võrreldes boolussüsti saanutega. Eelnevalt esinenud südame isheemiatõbi võib olla südamega seotud kõrvaltoimete riskifaktoriks. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende patsientide ravimisel, kellel on ravi ajal esinenud valu rinnus või kelle anamneesis on südamehaigus. Ravi ajal fluorouratsiiliga tuleb regulaarselt jälgida südametööd. Raske kardiotoksilisuse korral tuleb ravi lõpetada.

Entsefalopaatia

Turuletulekujärgselt on seoses 5-fluorouratsiili kasutamisega teatatud entsefalopaatia juhtudest (sealhulgas hüperammonemiline entsefalopaatia, leukoentsefalopaatia). Entsefalopaatia nähud või sümptomid on vaimse seisundi muutus, segasusseisund, desorientatsioon, kooma või ataksia. Kui patsiendil tekib mõni nendest sümptomitest, tuleb ravi peatada ja kohe kontrollida vereseerumi ammoniaagitaset. Kõrge ammoniaagitaseme korral tuleb alustada ammoniaagitaset vähendavat ravi.

Ettevaatlik tuleb olla fluorouratsiili manustamisel neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud neeru- ja/või maksafunktsiooniga patsientidel võib olla suurem hüperammonemia ja hüperammonemilise entsefalopaatia tekkerisk.

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus

DPD aktiivsus on määratlus, mis limiteerib 5-fluorouratsiili katabolismi (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus, on suurem fluoropüramiididega seotud toksilisuse risk, sh nt stomatiit, kõhulahtisus, limaskesta põletik, neutropeenid ja neurotoksilisus.

DPD puudulikkusega seotud toksilisus esineb tavaliselt pärast annuse suurendamist esimese ravitsükli ajal.

Täielik DPD puudulikkus

Täielik DPD puudulikkus on harvaesinev (0,01%...0,5%-l euroopiidsel populatsioonil). Patsientidel, kellel esineb täielik DPD puudulikkus, on suur risk raske eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ja neid ei tohi 5-Fluorouracil „Ebewe”ga ravida (vt lõik 4.3).

Osaline DPD puudulikkus

Osalist DPD puudulikkust esineb hinnanguliselt 3%...9%-l euroopiidsel populatsioonil. Patsientidel, kellel esineb osaline DPD puudulikkus, on suurem risk raske või potentsiaalselt eluohtliku toksilisuse tekkeks. Toksilisuse ärahoidmiseks tuleb kaaluda ravi alustamist madalama annusega. DPD puudulikkust tuleb vaadelda kui parameetrit, millega tuleb arvestada annuse vähendamisel koos teiste tavameetmete kasutamisega. Annuse esialgne vähendamine võib mõjutada ravi tõhusust. Raske toksilisuse puudumisel võidakse järgmisi annuseid hoolika jälgimise korral suurendada.

DPD puudulikkuse testimine

Vaatamata eelnevate optimaalsete testimismeetodite ebakindlusele soovitatakse enne esmast ravi 5-Fluorouracil „Ebewe”ga fenotüübi ja/või genotüübi testimist. Tuleb järgida kohaldatavaid kliinilisi juhendeid.

DPD puudulikkuse genotüübi iseloomustus

DPYD geeni ravieelne harvaesinevate mutatsioonide tuvastamine patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus.

Neli DPYD varianti (c.1905+1G>A [tuntud ka kui DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) võivad põhjustada DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku puudumist või vähenemist. Teised harvaesinevad variandid võivad olla samuti seotud raske või eluohtliku toksilisuse suurenenud riskiga.

DPYD geeni lookuses esinevad teatud homosügootsed või kombineeritud heterosügootsed mutatsioonid (nt nelja variandi kombinatsioonid koos vähemalt ühe alleeliga c.1905+1G>A või c.1679T>G) põhjustavad teadaolevalt DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku või peaaegu täielikku puudumist.

Patsientidel, kellel on teatud heterosügootsed DPYD variandid (sh c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 variandid), on suurenenud raske toksilisuse risk, kui neid ravitakse fluoropürimidiinidega.

Heterosügootse c.1905+1G>A genotüübi sagedus DPYD geenis on europiidsetel patsientidel ligikaudu 1%, 1,1% c.2846A>T jaoks, 2,6...6,3% c.1236G>A/HapB3 variantide jaoks ja 0,07...0,1% c.1679T>G jaoks.

Andmed nelja DPYD variandi sageduse kohta teistes populatsioonides, mitteeuroopiidses populatsioonis, on piiratud. Käesolevalt nelja DPYD variandi (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) esinemine praktiliselt puudub Aafrika (-Ameerika) või Aasia päritoluga populatsioonides.

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustus

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustamiseks soovitakse hinnata ravile eelneva endogeenosse DPD substraadi uratsiili (U) sisaldust vereplasmas.

Uratsiili ravieelsed suurenenud kontsentratsioonid on seotud suurenenud toksilisuse riskiga.

Vaatamata ebamäärasele uratsiili sisaldusele, mis määratleb täieliku ja osalise DPD puudulikkuse, tuleb uratsiili sisaldust veres ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml pidada osalisele DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud suurenenud fluoropürimidiini toksilisuse riskiga. Uratsiili sisaldust veres ≥ 150 ng/ml tuleb pidada täielikule DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud eluohtliku või surmaga lõppeva fluoropürimidiini toksilisuse riskiga.

Ravimi terapeutiline jälgimine (TDM) - 5-fluorouratsiin

5-fluorouratsiili terapeutiline jälgimine võib parandada kliinilist tulemust – vähendada toksilisust ja parandada ravi tõhusust patsientidel, kellele manustatakse 5-fluorouratsiili pideva infusioonina. AUC on eeldatavalt 20...30 mg x h/L.

Koostoime brivudiiniga

Brivudiini ei tohi kasutada patsientidel, kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala jooksul) keemiaravi 5-fluorouratsiiliga (5-FU) (vt ka lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Brivudiini ja fluoropürimidiinide (nagu 5-fluorouratsiil) koostoime võib lõppeda surmaga. Nende ravimite koostoime korral on teatatud surmajuhtudest. Brivudiinravi lõpetamise ja 5-fluorouratsiiliga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4 nädalat (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Brivudiini juhusliku manustamise korral patsientidele, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal fluoropürimidiini, tuleb ravi kõigi ravimitega katkestada ja võtta kasutusele efektiivsed meetodid fluoropürimidiinide toksilisuse vähendamiseks: patsient tuleb kohe hospitaliseerida ning võtta kõik meetmed infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks. Niipea kui võimalik, tuleb helistada mürgistusinfoliinile 16662, et leida spetsiifilised meetmed fluoropürimidiinide toksilisuse raviks (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Patsientidel, kes võtavad samal ajal fluorouratsiiliga fenütoiini, tuleb regulaarselt kontrollida fenütoiinisalduse suurenemist plasmas.

Sooleseina kahjustuse korral on vajalik sümptomaatiline ravi raskusastme alusel, nt vedeliku asendamine. Kerge kõhulahtisus võib alluda kõhulahtisuse vastaste ravimite toimele. Kuid nende toime ei ole piisav mõõduka kuni raske kõhulahtisuse korral.

Enne ravi fluorouratsiiliga ja ravi ajal on soovitatavad järgmised uuringud:

- igapäevane suuõõne ja neelu kontrollimine limaskesta muutuste suhtes;
- vereanalüüs, sealhulgas diferentseeritud verepilt ja trombotsüütide arv enne igat fluorouratsiili manustamiskorda;
- retentsiooni väärtused;
- maksaensüümide väärtused.

Fluorouratsiili ja suukaudsete antikoagulantide samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida Quicki väärtust.

Patsiente tuleb teavitada stomatiidi/mukosiidi, kõhulahtisuse ja verejooksu (eelkõige seedetrakti verejooksu) võimalikust tekkimisest. Patsiente tuleb teavitada, et nimetatud kõrvaltoimete esimeste sümptomite ilmnemisel peavad nad pöörduma oma arsti poole.

Lapsed

Puuduvad piisavad andmed fluorouratsiili efektiivsuse ja ohutuse kohta lastel.

Naatriumisaldus

See ravim sisaldab 8,45 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes milliliitris ja 169 mg naatriumi maksimaalses ööpäevas annuses (20 ml). See on võrdne vastavalt 0,42% ja 8,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Brivudiin

Brivudiini ja fluoropürimidiinide (nagu 5-fluorouratsiil) vahel on kirjeldatud kliiniliselt olulist koostoimet (mis võib lõppeda surmaga) (vt ka lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8). See koostoime suurendab 5-fluorouratsiili toksilisust ning võib lõppeda surmaga.

Brivudiin inhibeerib oma põhimetaboliidi bromovinüüluratsiili (BVU) kaudu pöördumatuldihüdopürimidiindehüdrogenaasi (DPD), ensüümi, mis reguleerib nii looduslike nukleosiidide (nt tümidiin) kui ka pürimidiinil baseeruvate ravimite (fluoropürimidiinid), nagu 5-fluorouratsiil, metabolismi. Ensüümi inhibeerimise tagajärjel 5-fluorouratsiiliga toime tugevneb ja toksilisus suureneb.

Kliinilised uuringud on näidanud, et terapeutilises annuses brivudiini (125 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) kasutanud tervetel täiskasvanutel on DPD ensüümi aktiivsus täielikult taastunud 18 päeva pärast ravimi viimast manustamist.

Brivudiini ei tohi kasutada patsientidel, kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala jooksul) keemiaravi 5-fluorouratsiiliga (vt ka lõigud 4.3, 4.4, ja 4.8). Ravi 5-fluorouratsiiliga tohib alustada alles minimaalselt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist brivudiiniga. Täiendava ettevaatusabinõuna tuleb hiljuti

Brivudiini juhusliku manustamise korral patsientidele, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal fluoropürimidiine, tuleb ravi kõigi ravimitega katkestada ja võtta kasutusele efektiivsed meetodid fluoropürimidiinide toksilisuse vähendamiseks: patsient tuleb kohe hospitaliseerida ning rakendada kõik meetmed infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks. Niipea kui võimalik, tuleb helistada mürgistusinfoliinile 16662, et leida spetsiifilised meetmed fluoropürimidiinide toksilisuse raviks (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8). Fluoropürimidiinide mürgistuse sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja rasketel juhtudel stomatiit, mukosiit, toksiline epidermise nekrolüüs, neutropeenia ja luuüdi depressioon.

Kõik ravivõtted, mis raskendavad patsiendi füüsilist seisundit või kahjustavad müeloidfunktsiooni (nt teised tsütostaatikumid), võivad suurendada fluorouratsiili toksilisust.

Fluorouratsiil võib võimendada radioteraapia toksilisust nahale.

Kaltsiumfolinaat tugevdab fluorouratsiili toimet. Selle koostoime kliinilise tagajärjena võib tekkida raske, potentsiaalselt surmav kõhulahtisus. Sellistest surmajuhtumitest on teatatud eriti seoses manustamisskeemiga, kus fluorouratsiili manustati üks kord nädalas 600 mg/m² kehapindala kohta i.v. boolusena koos kaltsiumfolinaadiga.

Fenütoiini ja fluorouratsiili samaaegsel manustamisel on teatatud fenütoiini plasmakontsentratsiooni suurenemisest, mis põhjustas fenütoiini mürgistuse sümptomeid.

Tsimetidiin, metronidasool ja interferoonid võivad suurendada fluorouratsiili plasmakontsentratsiooni. See võib tugevdada fluorouratsiili toksilist toimet.

Naispatsientidel, kes said tsüklofosfamiidile, metotreksaadile ja fluorouratsiilile lisaks veel tiasiiddiureetikume, oli granulotsüütide arv väiksem kui neil, kes said samasugust tsütostaatikumide tsükli ilma tiasiidideta.

Üksikutel juhtudel täheldati Quicki väärtuste vähenemist neil patsientidel, kes said fluorouratsiilile või fluorouratsiili ja levamisooli kombinatsioonile lisaks varfariini.

Sageli täheldatakse ravi ajal fluorouratsiili ja levamisooliga hepatotoksilisi toimeid (aluselise fosfataasi, transaminaaside või bilirubiinisisalduse suurenemist).

Tsüklofosfamiidi, metotreksaadi, fluorouratsiili ja tamoksifeeni kombinatsiooni saavatel rinnanäärme kartsinoomiga patsientidel esineb suurenenud risk trombemboolilisteks tüsistusteks.

Vinorelbiini ja fluorouratsiili/foliinhappe samaaegsel manustamisel võib tekkida surmaga lõppev raske mukosiit.

Bilirubiini ja 5-hüdrosüindooläädikhappe testid võivad anda suuremaid või valepositiivseid tulemusi.

Üldised märkused

Tsütostaatikumid võivad gripivaktsiini manustamise järel vähendada antikehade moodustumist. Pärast vaktsineerimist elusvaktsiinidega võivad tsütostaatikumid suurendada infektsioonide riske. Fluorouratsiilravi ajal ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega. Mis tahes kokkupuudet poliomüeliidi vaktsiiniga tuleb vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fluorouratsiil võib olla mutageenne, mistõttu ei tohi seda raseduse ajal kasutada. Viljakas eas naised peavad ravi ajal fluorouratsiiliga ja kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui naine rasestub ravi ajal, on soovitatav geneetiline nõustamine.

Imetamine

Fluorouratsiili ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Fluorouratsiil võib olla geneetiliselt kahjulik. Fluorouratsiiliga ravitud meestel ei soovitata seetõttu eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu. Nõuandeid sperma konserveerimise kohta tuleb küsida enne ravi, sest fluorouratsiil võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Enne ravi alustamist tuleb pidada nõu sperma säilitamise osas, sest fluorouratsiil võib põhjustada tõsiseid spermatogeneesi häireid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fluorouratsiil võib põhjustada iiveldust ja oksendamist ning sellega kaudselt halvendada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu tuleb ravi ajal fluorouratsiiliga hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Fluorouratsiili kõige sagedasemad ja tõsisemad kõrvaltoimed on luuüdi toksilisus ja seedetraktiga seotud sümptomid.

Kõrvaltoimete kokkuvõte

Esinemissageduste kategooriad on defineeritud järgmiselt:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: infektsioonid.

Sage: immunosupressioon koos suurenenud infektsioonide esinemisega.

Harv: sepsis.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: luuüdi supressioon (leukopeenia, neutropeenia ja trombotsütopeenia), aneemia,.

Sage: febrilne neutropeenia.

Väga harv: agranulotsütoos, pantsütopeenia.

Luuüdi supressioon on üks annust piiravatest kõrvaltoimetest (vt ka lõigud 4.2 ja 4.4).

Müelosupressiooni raskusaste (NCI astmed I–IV) sõltub manustamisviisist (i.v. boolussüst või i.v. püsiinfusioon) ja annusest.

Neutropeenia tekib adekvaatse annuse i.v. boolussüstina manustamisel pärast igat ravikuuri. Neutrofiilide madalaim väärtus (nadiir) saabub tavaliselt 9...14. ravipäeval, vahel ka alles 20. ravipäevaks, ning normaalsed väärtused taastuvad tavaliselt 30. ravipäevaks.

Immuunsüsteemi häired

Harv: generaliseerunud allergilised reaktsioonid, tekkida võib anafülaktiline šokk.

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: türoksiini (T_4) ja trijoodtüroniini (T_3) üldsisalduse suurenemine seerumis ilma vaba T_4 ja TSH sisalduse suurenemiseta ning ilma hüpertüreoidismi sümptomiteta.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: hüperurikeemia.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: nüstagn, peavalu, vertiigo, parkinsonismi sümptomid, kortikospinaalsed sümptomid ja eufooria.

Harv: perifeerne neuropaatia (fluorouratsiil kombinatsioonis kiiritusraviga).

Väga harv: düsgeusia, leukoentsefalopaatia, sh ataksia, äge tserebellaarne sündroom, düsartria, segasusseisund, desorienteeritus, müasteenia, afaasia, krambid või kooma.

Teadmata: hüperammoneemiline entsefalopaatia.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: pisaraerituse suurenemine, hägune nägemine, silma liikuvuse häired, optiline neuriit, kahelinägemine, nägemisteravuse vähenemine, valguskartus, konjunktiviit, blefariit, ektroopion armide tõttu, pisarakanali fibroos.

Südame häired

Väga sage: isheemiale iseloomulikud muutused EKG-s.

Sage: stenokardiavaluga sarnane valu.

Aeg-ajalt: arütmia, müokardiinfarkt, südamelihase isheemia, müokardiit, südamepuudulikkus, dilatatiivne kardiomiopaatia ja kardiogeenne šokk.

Väga harv: südameseiskus ja äkksurm.

Teadmata: perikardiit.

Kardiotoksilised toimed ilmnevad peamiselt esimese ravitsükli ajal või mõned tunnid pärast seda.

Südame isheemiatõve või kardiomiopaatia patsientidel on suurem risk kardiotoksiliste kõrvaltoimete tekkeks.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: hüpotensioon.

Harv: tromboflebiit

Teadmata: tserebraalne, intestinaalne ja perifeerne isheemia. Raynaud' sündroom, trombembolia.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: bronhospasm, ninaverejooks.

Seedetrakti häired

Väga sage: seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (potentsiaalselt eluohtlikud), nagu mukosiit (stomatiit, farüngiit, ösofagiit, proktiit), isutus, (vesine) kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine (vt ka lõik 4.4).

Aeg-ajalt: dehüdratsioon, samuti ka haavandumine ja verejooksud seedetraktis, limaskesta irdumine.

Seedetrakti kõrvaltoimete raskusaste (NCI astmed I...IV) sõltub annusest ja manustamisviisist. Intravenoosse püsiinfusiooni korral on stomatiit suurema tõenäosusega annust piiravaks kui müelosupressioon.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksarakkude kahjustus, sapikivideta koletsüstiit

Väga harv: maksanekroos (võib olla surmaga lõppev)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia, käte-jalgade sündroom (vt allpool), millega seostub düsesteesia ning punetus, turse, valu ning peopesade ja jalataldade ketendus.

Aeg-ajalt: eksanteemid, nahamuutused (kuiv nahk, erosioonid/lõhenemine, erüteem, sügelev makulopapulaarne lööve), dermatiit, urtikaaria ja valgustundlikkus, naha hüperpigmentatsioon, naha vöödilise hüperpigmentatsioon või depigmentatsioon mööda veenide kulgu, küünte muutused (nt difuusne pindmine sinine värvus, hüperpigmentatsioon, onühhodüstroofia, valu ja küünevalli paksenemine, paronühhia) ja onühholüüs.

Brivudiin võib anda koos 5-fluorouratsiiliga (fluoropürimidiini klassi kuuluv kemoterapeutikumid) koostoime – fluoropürimidiinide toksilisuse suurenemise. See koostoime võib lõppeda surmaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Fluoropürimidiinide toksilisuse sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ja raske stomatiit, mukosiit, toksiline epidermise nekrolüüs, neutropeenia ja luuüdi depressioon (vt ka lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Niinimetatud käte-jalgade sündroom, millega seostub düsesteesia ja punetus, turse, valu ning peopesade ja jalataldade ketendus, esineb väga sageli pärast pidevat i.v. infusiooni ja esineb sageli pärast i.v. boolussüsti.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: aeglasem haavade paranemine, kurnatus, üldine halb enesetunne, väsimus ja impulsiivsuse puudumine, palavik.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise korral tekivad enamasti enam väljendunud kujul järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, raske mukosiit, seedetrakti haavandid ja verejooks ning müelosupressioon (trombotsütopeenia, leukopeenia, agranulotsütoos).

Ravi

Kui tekivad mürgistussümptomid, tuleb fluorouratsiili manustamine kohe lõpetada. Kasutusele võtta sümptomaatilised ravimeetmed.

Väljendunud müelosupressiooni tuleb ravida haiglas. Vajaduse korral hõlmab see puuduvate verekomponentide asendamise ja ravi antibiootikumidega. Vajalikuks võib osutada patsiendi toimetamine aseptilisse ruumi.

Pärast üleannustamist tuleb kuni 4 nädalat jälgida verepilti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, pürimidiini analoogid.

ATC-kood: L01BC02

Antimetaboliit fluorouratsiil on olemuselt fluoritud pürimidiin. Fluorouratsiil muudetakse ensümaatilisel aktiivseks ühendiks deoksüfluorouratsiilmonofosfaadiks, mis inhibeerib ensüümi tümidülaadi süntaasi aktiivsust ja läbi kompleksi moodustumise deoksütümidinmonofosfaadi sünteesi. Selle tagajärjeks on faasispetsiifiline DNA sünteesi inhibeerimine. Deoksüfluoronukleosiidid inhibeerivad ka *de novo* pürimidiini nukleotiidide sünteesi.

Kaltsiumfolinaat koos fluorouratsiili ja tümidülaadi sünteesiga moodustavad võrdlemisi stabiilse kolmikkompleksi ja seeläbi pikendavad fluorouratsiili tümidülaadi sünteesi inhibeerimise aega. Selle tulemuseks on fluorouratsiili tugevnenud tsütotoksiline toime.

Fluorouratsiilil on rakutsüklis faasispetsiifiline toime, toimides eelkõige S-faasis. Fluorouratsiilil on eriti väljendunud toime kiirelt paljunevatele kudedele (luuüdi, nahk ja limaskest).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fluorouratsiil imendub suukaudselt ainult osaliselt (0...80%).

Jaotusruumala on 0,12 l/kg kehakaalu kohta (i.v. annuse korral 15 mg/kg kehakaalu kohta) ja seda võib leida eelkõige kiirelt paljunevates kudedes, nagu luuüdi, seedetrakti limaskest ja kasvaja kude. Fluorouratsiil läbib hematoentsefaalbarjääri.

5-fluorouratsiil kataboliseerub ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vahendusel edasi palju vähem toksilisemaks dihidro-5-fluorouratsiiliks (FUH2). Dihüdropürimidinaas lõhub

pürimidiinringi 5-fluoroureidopropioonhappeks (FUPA). Lõpuks muudab β -ureidopropionaas FUPA α -fluoro- β -alaniiniks (FBAL), mis väljutatakse uriiniga. Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsus limiteerib protsessi aktiivsust. DPD puudulikkus võib põhjustada 5-fluorouratsiili toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Fluorouratsiili metabolism toimub maksas ja sarnaneb uratsiili metabolismile. Fluorouratsiil konverteeritakse kiiresti ensümaatilisel aktiivseks metaboliidiks dihidrofluorouratsiiliks, millel on oluliselt pikem poolväärtusaeg kui fluorouratsiilil. Teised mittetoksilised metaboliidid on süsinikdioksiid ja urea.

Plasma poolväärtusaeg (alfa faas) on vahemikus 8...22 minutit. Eritumise poolväärtusaeg (beeta faas) on aktiivsete metaboliitide tõttu kudedes ligikaudu 20 tundi ja on annusest sõltuv.

Enamik fluorouratsiilist (60...80%) hingatakse kopsude kaudu välja süsinikdioksiidina. Lisaks sellele eritub fluorouratsiil muutumatul kujul neerude kaudu (ligikaudu 7...20%), millest ligikaudu 90% eritub esimese tunni vältel. Renaalne kliirens on umbes 170...180 ml/min. Neerufunktsiooni kahjustuse korral eritub fluorouratsiil aeglaselt.

Maksimaalne kontsentratsioon liikvoris saabub ligikaudu 1,5...2 tunni pärast ja moodustab umbes 50% plasmakontsentratsioonist.

Farmakokineetika kliinilistes eriolukordades

Kuigi neerude kaudu eritub suhteliselt väike osa fluorouratsiilist (umbes 15%), on vajalik sobiva annuse kohandamine sõltuvalt neerupuudulikkuse raskusastmest ja patsiendi individuaalsest ravivastusest, sest luuüdi funktsioon on asoteemia korral kahjustatud (neerupuudulikkuse tõttu) ning neerupuudulikkus võib mõjutada trombotsüüte. Annuse kohandamist tuleb kaaluda ka maksafunktsiooni kahjustuse korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus

Fluorouratsiili raku jagunemist inhibeeriv toime avaldub eelkõige kiirelt jagunevates kudedes (nii kasvajaselises koes kui ka tervetes kudedes).

Sellest tulenevalt on toksilisus eelkõige seotud luuüdigiga ja avaldub leukopeenia, trombotsütopeenia, seedetrakti verejooksu ja sekundaarsete infektsioonidena.

Reproduktsioonitoksilisus/ mutageensus/ kartsinogeensus

Fluorouratsiil on näidanud mutageenset toimet erinevates *in vitro* rakukultuurides (erinevad *Salmonella typhimurium*'i tüved, hiire mikronukleuse test, kromosoomiahela kahjustus hamstri fibroblastides suurte annuste korral). *In vivo* on isastel rottidel täheldatud kromosoomimutatsioone ja häirunud spermatogeneesi ning isegi viljatust. Emastel rottidel vähendas fluorouratsiil viljakust ja kutsus embrüotes esile kromosoomimutatsioone. Küülikutel olid need toimed vähem väljendunud. Loomkatseted on näidanud antimetaboliitide kartsinogeenset toimet. Siiski tundub sekundaarsete kasvajat tekkerisk fluorouratsiili kasutamisel inimestel olevat väiksem kui alküülivate ühendite korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi, naatriumhüdroksiid.

6.2 Sobimatus

Fluorouratsiili võib lahjendada üksnes füsioloogilise soolalahuse või 5% glükoosilahusega.

Fluorouratsiili ei tohi lahjendada tugevalt puhverdatud lahustega, mille pH<8, sest sellises keskkonnas fluorouratsiil sadeneb. Mitte segada teiste kemoterapeutikumide lahustega.

On teatatud sobimatusest järgmiste ainetega: tsisplatiin, tsütarabiin, diasepaam, doksorubitsiin, droperidool, filgrastiim, galliumnitraat, leukovoriin, metotreksaat, metoklopramiid, morfiin, ondansetroon, parentraalse toitmise lahused ja vinorelbiin.

Kaltsiumfolinaat

Fluorouratsiili ei tohi võimaliku sademe tekkimise tõttu segada samas infusioonilahuses kaltsiumfolinaadiga. On näidatud, et fluorouratsiili 50 mg/ml lahus on sobimatu kaltsiumfolinaadi 20 mg/ml lahusega (koos 5% dekstroosi lahusega või ilma) erinevates vahekordades segamisel ja säilitamisel 4 °C, 23 °C või 32 °C juures polüvinüülkloriidist kottides.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

5-fluorouratsiili infusioonilahus kontsentratsiooniga 0,35 mg/ml ja 15,0 mg/ml vastavalt 5% glükoosi- ja 0,9% naatriumkloriidilahuses on keemilis-füüsikaliselt stabiilne 28 päeva jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Sobimatust testitud ainetega ei esinenud.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

Hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

Lahus eemaldada viaalist vahetult enne kasutamist.

Kui madalal temperatuuril säilitamise tõttu on tekkinud sade, tuleb taaslahustamiseks soojendada temperatuurini 60 °C ja tugevalt loksutada. Enne kasutamist lasta lahusel jahtuda kehatemperatuurini.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaikkollane klaasviaal (klass I), mis on pakendatud pappkarpi.

5 ml viaal 1 tk pakendis.

5 ml ampull, 5 tk pakendis.

10 ml viaal, 1 tk pakendis.

10 ml ampull, 5 tk pakendis.

20 ml viaal 1 tk pakendis.

20 ml ampull 5 tk pakendis.

100 ml viaal, 1 tk pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

5-fluorouratsiili tohib lahjendada füsioloogilise naatriumkloriidilahusega või 5% glükoosilahusega.

Calciumfolinat „Ebewe”

5-Fluorouracil „Ebewe” 5000 mg (50 mg/ml 100 ml) koos Calciumfolinat „Ebewe” 1000 mg (100 ml Calciumfolinat „Ebewe” 10 mg/ml) ja 40 ml füsioloogilise lahusega on infusioonipumbas (nt „Easy pump” tüüpi) stabiilne toatemperatuuril kuni 48 tundi.

Nagu kõigi tsütotoksiliste ravimite puhul, on ka 5-fluorouratsiili käsitsemisel vajalik ettevaatus. Kanda tuleb kaitsekindaid, näomaski ja kaitseriietust ja võimalusel kasutada selleks ettenähtud ruumi. Vältida kontakti naha ja limaskestadega. Kontakti korral pesta hoolikalt vee ja seebiga. Aine silma sattumisel loputada rohke veega ja pöörduda koheselt vastava abi saamiseks arsti poole. Rasedad ei tohi 5-fluorouratsiili käsitseda.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

245099

9. MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2020