

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluorouracil Accord 50 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 50 mg fluorouratsiili (naatriumisoolana, mis moodustub *in situ*).

Üks 5 ml viaal sisaldab 250 mg fluorouratsiili.

Üks 10 ml viaal sisaldab 500 mg fluorouratsiili.

Üks 20 ml viaal sisaldab 1000 mg fluorouratsiili.

Üks 50 ml viaal sisaldab 2500 mg fluorouratsiili.

Üks 100 ml viaal sisaldab 5000 mg fluorouratsiili.

INN. *Fluorouracilum*

Tedaolevat toimet omavad abiained

8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) naatriumi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge värvitu lahus, mille pH on vahemikus 8,6...9,4.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fluorouratsiil on näidustatud täiskasvanutele.

Fluorouratsiili kasutatakse alljärgnevate haiguste ja pahaloomuliste kasvajate raviks:

- metastaatilise kolorektaalvähi ravi
- käärsoole- ja pärakuvähi adjuvantravi
- kaugelearenenud maovähi ravi
- kaugelearenenud pankreasevähi ravi
- kaugelearenenud söögitoruvähi ravi
- kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi ravi
- opereeritava primaarse invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi
- eelnevalt ravimata patsientide opereerimatu pea ja kaela lokaalselt arenenud lamerakk-kartsinoomi ravi
- lokaalselt korduva või metastaatilise pea ja kaela lamerakk-kartsinoomi ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

5-fluorouratsiili võib manustada ainult kvalifitseeritud arst, kellel on suured kogemused tsütotoksilises ravis.

Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt ja sageli jälgida. Enne ravi alustamist tuleb iga individuaalse patsiendi riski ja kasu faktorit hoolikalt kaaluda.

Manustamisviis

5-fluorouratsiili süstelahust võib manustada intravenoosse boolussüstena, infusioonina või püsiinfusioonina mitme päeva jooksul.

Need on üldised juhised. Palun vaadake kohalikest või rahvusvahelistest juhenditest ajakohastatud soovitusi.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid ja
Juhised ravimpreparaadi lahjendamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

Intravenoosne manustamine

5-fluorouratsiili annus ja raviskeem sõltub valitud raviskeemist, näidustusest ning patsiendi üldseisundist ja eelnevast ravist. Raviskeem varieerub 5-fluorouratsiili manustamise korral kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ainetega või koos samaaegselt kasutatava foolhappega.

Raviarst otsustab mitmes tsüklis manustamine toimub, sõltuvalt kohalikest ravi protokollidest ja juhenditest; võttes arvesse individuaalse patsiendi ravi efektiivsust ja taluvust.

Ravi tuleb alustada haiglas.

Annust on soovitatav vähendada patsientidel, kellel esineb mõni järgnevatest seisunditest:

1. Kahheksia
2. Suuremahuline operatsioon eelneva 30 päeva jooksul
3. Luuüdi funktsiooni langus
4. Maksa- või neerufunktsiooni häire

Täiskasvanutele ja eakatele patsientidele 5-fluorouratsiili manustamise korral tuleb enne igat annust jälgida hematoloogilist (trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arv), seedetrakti (stomatiit, kõhulahtisus, verejooks seedetraktist) ja neuroloogilist toksilisust ning vajaduse korral tuleb 5-fluorouratsiili annust kas vähendada või katkestada manustamine.

Annuse kohandamise või ravi katkestamise vajadus sõltub tekkinud kõrvaltoimetest. Hematoloogilise toksilisuse korral, nt leukotsüütide ($\leq 3500/\text{mm}^3$) ja/või trombotsüütide arvu ($\leq 100000/\text{mm}^3$) vähenemine, võib olla vajalik ravi katkestamine. Raviarst peab otsustama ravi jätkamise üle vastavalt kliinilisele arengukäigule.

Kolorektaalvähk:

5-fluorouratsiili kasutatakse mitmete raviskeemidena käärsoole- ja päarakuvähi raviks. 5-fluorouratsiili kasutatakse eelistatult koos foolhappega. Laialdaselt kasutatavad raviskeemid hõlmavad ka 5-fluorouratsiili ja foolhappe kasutamist kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega, nagu irinotekaan (FOLFIRI ja FLIRI), oksaliplatiin (FOLFOX) või koos mõlemaga, irinotekaani ja oksaliplatiiniga, (FOLFIRINOX).

5-fluorouratsiili tavaline annus on 200...600 mg/m² kehapiina kohta. Annus varieerub ka sõltuvalt sellest, kas manustatakse intravenoosse boolusena või intravenoosse püsiinfusioonina.

Annustamis skeem sõltub ka kemoterapia režiimist ja 5-fluorouratsiili annust võib korrata kord nädalas, kaks korda kuus või kord kuus.

Tsüklite arv varieerub sõltuvalt rakendatavast raviskeemist ja samuti sõltub see ka ravi edukuse ja taluvuse põhjal tehtud kliinilisest otsusest.

Rinnanäärmevähk:

5-fluorouratsiili kasutatakse tavaliselt kemoterapia raviskeemis kombinatsioonis tsüklofosfamiidi ja metotreksaadiga (CMF) või epirubitsiiniga, tsüklofosfamiidiga (FEC) või metotreksaadi ja leukovoriiniga (MFL). Tavaline annus on vahemikus 500...600 mg/m² kehapinna kohta intravenoosse boolusena, mida vajadusel korratakse iga 3...4 nädala tagant. Primaarse invasiivse rinnavähi adjuvantravi kestus on tavaliselt 6 tsüklit.

Maovähk ning mao ja söögitoru ühinemiskoha vähk:

Soovitatav on perioperatiivne kemoterapia ECF raviskeemiga (epirubitsiini, tsisplatiin, 5-fluorouratsiil). 5-fluorouratsiili soovitatav annus on 200 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas manustatuna intravenoosse püsiinfusioonina 3 nädala jooksul. 6 tsüklit on soovitatav, kuid see sõltub ravi edukusest ja patsiendi ravimi taluvusest.

Söögitoruvähk:

5-fluorouratsiili kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis tsisplatiiniga või tsisplatiini ja epirubitsiiniga või epirubitsiini ja oksaliplatiiniga. Annus varieerub 200...1000 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina mitme päeva jooksul, mida korratakse tsüklike kaupa sõltuvalt raviskeemist.

Vähi korral söögitoru alaosas on tavaliselt soovitatav perioperatiivne kemoterapia ECF raviskeemiga (epirubitsiini, tsisplatiin, 5-fluorouratsiil). Soovitatav 5-fluorouratsiili annus on 200 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas manustatuna intravenoosse püsiinfusioonina 3 nädalat ja korrates tsüklike kaupa. 5-fluorouratsiil/tsisplatiini manustamise kohta kombinatsioonis kiiritusraviga, vt vastavat kirjandust.

Pankreasevähk:

5-fluorouratsiili kasutatakse eelistatult kombinatsioonis foliinhappe või gemtsitabiiniga. Annus varieerub vahemikus 200...500 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas intravenoosse boolussüstina või intravenoosse infusioonina, sõltuvalt raviskeemist ja korrates tsüklike kaupa.

Pea ja kaela vähk:

5-fluorouratsiili kasutatakse eelistatult kombinatsioonis tsisplatiini või karboplatiiniga. Annus varieerub 600...1200 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina mitme päeva jooksul ja korrates tsüklike kaupa sõltuvalt raviskeemist.

5-fluorouratsiili/tsisplatiini või karboplatiini manustamise korral kombinatsioonis kiiritusraviga vt vastavat kirjandust.

Patsientide erirühmad**Neeru-või maksakahjustus**

Ettevaatus on vajalik ja annuse vähendamine võib olla vajalik neeru-või maksakahjustusega patsientide puhul.

Lapsed

Fluorouratsiil ei ole soovitatav lastel kasutamiseks, kuna andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on ebapiisavad.

Eakad

Eakatel ei soovitata annust kohandada, kuid annuse määramisel tuleb arvestada kõigi kaasuvate seisunditega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus fluorouratsiili või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

- Tõsised infektsioonid (nt *Herpes zoster*, tuulerõuged).

- Oluliselt nõrgestatud patsiendid.
- Luuüdi supressioon kiiritusravi järgselt või pärast ravi teiste kasvaja ravastuste ainetega.
- Mittepahaloomulise haiguse ravi.
- Tõsine maksakahjustus.
- Fluorouratsiili (5-FU) ei tohi anda kombinatsioonis brivudiini, sorivudiini ega nende analoogidega. Brivudiin, sorivudiin ja nende analoogid on 5-FU metaboliseeriva ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) võimsad inhibiitorid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Fluorouratsiili (5-FU) ei tohi anda dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) suhtes homosügootsetele patsientidele.
- Fluorouratsiil on rangelt vastunäidustatud rasedatele või imetavatele naistele (vt lõik 4.6).
- Teadaolev täielik dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fluorouratsiili võib manustada vaid kvalifitseeritud arst, kellel on tugevatoimeliste antimetaboliitide kasutamise kogemus ning võimalused kliiniliste, biokeemiliste ja hematoloogiliste toimete regulaarseks jälgimiseks enne manustamist ja selle käigus, või tema hoolika järelevalve all.

Kõigi patsientide ravi tuleb alustada haiglas.

Adekvaatse fluorouratsiilraviga kaasneb tavaliselt leukopeenia; leukotsüütide väikseim arv on tavaliselt täheldatav esimese ravikuuri 7. ja 14. päeva vahel, kuid vahel kuni 20. päevani. Tavaliselt normaliseerub nende arv 30. päevaks. Trombotsüütide ja leukotsüütide arvu on soovitatav määrata iga päev ning ravi tuleb katkestada juhul, kui trombotsüütide arv langeb alla $100\,000/\text{mm}^3$ või leukotsüütide arv langeb alla $3500/\text{mm}^3$. Kui leukotsüütide koguarv on alla $2000/\text{mm}^3$ ja eriti juhul, kui esineb granulotsütopeeniat, on soovitatav paigutada patsient isolaatorisse ja rakendada vastavaid meetmeid süsteemse infektsiooni vältimiseks.

Ravi tuleb katkestada ka suuhaavandite esimeste nähtude või seedetrakti kõrvaltoimete, nagu stomatiidi, diarröa, seedetrakti verejooksu või mistahes asukohaga verejooksu tekkimisel. Toimiva ja toksilise annuse erinevus on väike ning ravivastusega kaasneb tõenäoliselt teatud tasemel toksilisust. Seetõttu peab patsientide valimisel ja annuse kohandamisel olema ettevaatlik. Raske toksilisuse korral tuleb ravi peatada.

Patsiendid, kes võtavad fenütoiini samaaegselt fluorouratsiiliga, peavad läbima regulaarsed testid fenütoiini plasmataseme tõusu võimaluse tõttu.

Fluorouratsiili tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on neeru- või maksafunktsiooni langus või kollatõbi.

Kardiotoksilisus

Fluoropürimidiini kasutamisega on seostatud kardiotoksilisust, sealhulgas müokardiinfarkti, stenokardiat, rütmihäireid, müokardiiti, kardiogeenset šokki, äkksurma, stress-kardiomüopaatiat (Takotsubo sündroom) ja elektrokardiograafilisi muutusi (sh väga harvadel juhtudel QT-intervalli pikenemist). Need kõrvaltoimed esinevad sagedamini 5-fluorouratsiili püsiinfusioonina saavatel patsientidel võrreldes boolussüsti saanutega. Eelnevalt esinenud südame isheemiatõbi võib olla mõne südamega seotud kõrvaltoime 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.

Nukleosiidi analoogid, nt brivudiin ja sorivudiin, mis mõjutavad DPD aktiivsust, võivad põhjustada fluoropürimidiinide plasmakontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Seetõttu tuleb fluorouratsiili ja brivudiini, sorivudiini või analoogide manustamise vahele jätta vähemalt 4-nädalane intervall. Nukleosiidi analoogide juhusliku manustamise korral fluorouratsiiliga ravitud patsientidele tuleb tarvitusele võtta tõhusad meetmeid fluorouratsiili toksilisuse vähendamiseks.

Soovitav on viivitamatu haiglaravi. Tuleb alustada mis tahes meetmete rakendamist süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni ennetamiseks.

Entsefalopaatia

Turuletulekujärgselt on seoses 5-fluorouratsiili kasutamisega teatatud entsefalopaatia juhtudest (sealhulgas hüperammoneemiline entsefalopaatia, leukoentsefalopaatia, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom). 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. Hüperammoneemiline entsefalopaatia esineb sageli koos laktatsidoosiga.

Tuumori lüüsi sündroom

Turuletulekujärgselt on teatatud fluorouratsiili raviga seotud tuumori lüüsi sündroomi juhtudest. Patsiente, kellel on suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks (nt neerukahjustus, hüperurikeemia, suur kasvajakoomus, kiire progresseerumine), tuleb hoolikalt jälgida. Kaaluda tuleb ennetusmeetmeid (nt hüdratsioon, kõrge kusihappetaseme korrigeerimine).

Ettevaatlik tuleb olla fluorouratsiili manustamisel neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud neeru- ja/või maksafunktsiooniga patsientidel võib olla suurem risk hüperammoneemia ja hüperammoneemilise entsefalopaatia tekkeks.

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, limaskestas põletik, neutropeenia 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 Fluorouracil Accord'iga 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 kasutamise ja 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 Fluorouracil Accord'iga ravi 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, mitte europiides 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 on soovitatav 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.

Raskete või surmaga lõppevate infektsioonide vältimiseks tuleb 5-fluorouratsiili saavate patsientide puhul vältida elusvaktsiinidega vaktsineerimist. Tuleb vältida kontakti inimestega, keda on hiljuti vaktsineeritud poliomüeliidi vaktsiiniga.

Fotosensitiivsuse tekkeriski tõttu ei ole soovitatav pikaajaline viibimine päikesevalguse käes.

Kasutada ettevaatusega patsientidel, kes on saanud kõrges annuses vaagnapiirkonna kiiritusravi.

Ravimi terapeutiline jälgimine - 5-fluorouratsiil

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.

5-fluorouratsiil kombinatsioonis foolhappega

Foolhape võib võimendada või mõjutada 5-fluorouratsiili kliinilise toksilisuse profiili. Kõige sagedamini tekib leukopeenia, mukosiit, stomatiit ja / või kõhulahtisus, mille tõttu võib olla vajalik vähendada annust. Kui 5-fluorouratsiili kasutatakse kombinatsioonis foolhappega, tuleb toksilisuse esinemise korral fluorouratsiili annust vähendada rohkem kui seda oleks tehtud fluorouratsiili kasutamise korral üksinda. Kombinatsioonravis esinev toksilisus on kvalitatiivselt sarnane ainult 5-fluorouratsiiliga ravitud patsientidel esineva toksilisusega.

Seedetrakti toksilisuse esinemist täheldatakse sagedamini ja see võib olla raskemakujuline või isegi eluohtlik (eelkõige stomatiit ja kõhulahtisus). Rasketel juhtudel tuleb ravi 5-fluorouratsiili ja foolhappega lõpetada ja alustada toetavat intravenooset ravi. Patsientidele on vaja selgitada, et raviarsti poole on vaja pöörduda koheselt stomatiidi (kerged või mõõdukad haavandid) ja/või kaks korda päevas esineva kõhulahtisuse (vesine väljaheide või roojamine) korral.

Eriti tähelepanelik tuleb olla eakate või nõrgestatud organismiga patsientide ravi korral, sest nendel patsientidel võib olla suurenenud risk raske toksilisuse tekkeks.

Fertiilses eas naised ja mehed peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu.

Naatrium

Fluorouratsiili BP süst sisaldab 7,78 mmol (178,2 mg) naatriumi maksimaalse ööpäevase annuse kohta (600 mg/m²). Seda tuleb arvesse võtta kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

On leitud, et erinevad ravimid võivad biokeemiliselt moduleerida fluorouratsiili kasvajakvastast toimet või toksilisust. Sagedasti kasutatavate ravimite hulka kuuluvad metotreksaat, metronidasool, leukovoriin, interferoon alfa ja allopurinool.

Nii 5-fluorouratsiili efektiivsus kui ka toksilisus võib olla suurem, kui 5-fluorouratsiili kasutatakse kombinatsioonis foliinhappega. Kõrvaltoimed võivad olla tugevamad ja tekkida võib raske kõhulahtisus. Eluohtliku kõhulahtisuse esinemist on täheldatud 600 mg / m² fluorouratsiili (iv boolusena üks kord nädalas) manustamise korral koos foolhappega.

Kombinatsiooni korral teiste müelosupressantidega on vajalik annuse kohandamine. Samaaegse või eelneva kiiritusravi korral võib olla vajalik annuse vähendamine. Antratsükliinide kardiotoksilisus võib suurened.

Agranulotsütoosi suurenenud tekkeriski tõttu tuleb vältida fluorouratsiili kombinatsiooni klosapiiniga.

Fluorouratsiili ja tsisplatiiniga ravitavatel orofarüingealse vähiga patsientidel on kirjeldatud ajuinfarkti suurenenud esinemissagedust.

Fluorouratsiiliga ravi alustamise järgselt on üksikutel juhtudel kirjeldatud stabiilset varfariinravi saavatel patsientidel olulist protrombiiniaja pikenemist ja INR-i suurenemist.

Ensüüm dihidropürimidiini dehüdrogenaasil (DPD) on oluline roll fluorouratsiili metabolismis. Nukleosiidi analoogid, nt brivudiin ja sorivudiin võivad põhjustada 5-FU või teiste fluoropürimidiinide plasmakontsentratsioonide suurenemist lisaks toksikoloogilistele reaktsioonidele. Seetõttu tuleb fluorouratsiili ning brivudiini, sorivudiini ja analoogide manustamise vahel hoida vähemalt 4-nädalast intervalli.

Vajaduse korral on enne 5 – fluoropürimidiinidega ravi näidustatud DPD ensüümaktiivsuse määramine.

Tsimetidiin, metronidasool ja interferoon võivad suurendada 5-fluorouratsiili plasmataset, suurendades sellega 5-fluorouratsiili toksilisust.

Samaaegselt fenütoiini ja fluorouratsiili saavatel patsientidel on kirjeldatud fenütoiini plasmakontsentratsiooni tõusu, mille tulemusena on tekkinud fenütoiinimürgistuse sümptomid.

Fluorouratsiil võimendab teiste tsütostaatiliste ravimite ja kiiritusravi toimet (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kes said tsüklofosfamiidi, metotreksaati ja 5-fluorouratsiili lisaks tiasiiddiureetikumidele esines granulotsüütide arvu suurenenud langus võrreldes patsientidega, kes ei saanud tiasiide.

Hepatotoksilisus (alkaalse fosfataasi, transaminaaside või bilirubiini suurenemine) esines sageli patsientidel, kes said 5-fluorouratsiili kombinatsioonis levamisooliga.

Rinnanäärmevähiga patsientide kombinatsioonravi tsüklofosfamiidi, metotreksaadi, 5-fluorouratsiili ja tamoksifeeni on suurendanud trombemboolsete seisundite riski.

Tõsine ja potentsiaalselt eluohtlik mukosiit võib tekkida pärast vinorelbiini ja 5-fluorouratsiili/foliinhappe koos manustamist.

Häirunud immuunsusega patsientide korral tuleb vältida elusvaktsiinidega vaksineerimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad usaldusväärsed ja kindlalt kontrollitud uuringud rasedatel naistel, samas on kirjeldatud loote väärarenguid ja raseduse katkemisi.

Fluorouratsiiliga ravi käigus ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu on fertiilses eas naistel soovitatav rasestumist vältida ja kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient jääb ravimi võtmise ajal rasedaks, tuleb patsienti põhjalikult informeerida potentsiaalsest ohust lootele ning soovitatav on geneetiline nõustamine. Fluorouratsiili võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu õigustab võimalikku ohtu lootele.

Fertiilsus

Fluorouratsiiliga ravi saavatel meestel ei ole soovitatav last eostada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb pidada nõu sperma säilitamise suhtes, kuna fluorouratsiiliga ravi võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Imetamine

Kuna ei ole teada, kas fluorouratsiil eritub rinnapiima, tuleb fluorouratsiiliga ravi ajal rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet mõjutavatest toimetest ei ole läbi viidud.

Fluorouratsiil võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu iiveldus ja oksendamine. Samuti võib ta esile kutsuda kõrvaltoimeid närvisüsteemis ning nägemishäireid, mis võivad häirida autojuhtimist või raskete masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Esinemissageduse grupid on kindlaks määratud järgmise kokkuleppe põhjal:

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).

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Müelosupressioon Neutropeenia Trombotsütopeenia Leukopeenia Agranulotsütoos Anaeemia Pantsütopeenia
Sage	Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	
Väga sage	Bronhospasm Immunosupressioon
Harv	Ülitundlikkus

	Anafülaktiline reaktsioon Anafülaktiline šokk
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Infektsioonid
Aeg-ajalt	Sepsis
Uuringud	
Harv	Türoksiini sisalduse suurenemine Trijoodtüroniini sisalduse suurenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Hüperurikeemia
Teadmata	Laktatsidoos Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	
Harv	Segasusseisund
Väga harv	Meeltesegadus
Närvisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Nüstagn Peavalu Pearinglus Parkinsoni tõve sümptomid Püramidaalsed nähud Eufooria Somnolentsus
Väga harv	Leukoentsefalopaatia sümptomid, sh ataksia Äge tserebellaarne sündroom Düsartria Müasteenia Afaasia Krambid Kooma
Teadmata	Perifeerne neuropaatia Hüperammoneemiline entsefalopaatia Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (<i>posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES</i>)
Neerude ja kuseteede häired	
Harv	Neerupuudulikkus
Silma kahjustused	
Süsteemset fluorouratsiili ravi on seostatud erinevat tüüpi silma toksilisusega.	
Aeg-ajalt	Suurenenud pisaraeritus Ähmane nägemine Häirunud silmade liikumine Nägemisnärvine neuriiit Diploopia Nägemisteravuse langus Fotofoobia Konjunktiviit Blefariit Ektroopion Dakrüostennoos
Südame häired	
Väga sage	Müokardi isheemia iseloomulikud muutused EKG-s
Sage	Stenokardia
Aeg-ajalt	Rütmihäired Müokardiinfarkt Müokardi isheemia Müokardiit

	Südamepuudulikkus Kongestiivne kardiomiopaatia Kardiaalne šokk
Väga harv	Südameseiskus Kardiaalne äkksurm
Teadmata	Intrakardiaalne tromb Perikardiit Stress-kardiomiopaatia (takotsubo sündroom)
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
Harv	Tserebraalne isheemia Intestinaalne isheemia Perifeerne isheemia Raynaud sündroom Trombembolia Tromboflebiit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Mukosiit (stomatiit, ösofagiit, farüngiit, proktiit) Anoreksia Diarröa Iiveldus Oksendamine
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon Seedetrakti haavand Seedetrakti verejooks Seedetrakti limaskesta irdumine
Teadmata	<i>Pneumatoxis intestinalis</i>
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	Maksarakkude kahjustus
Väga harv	Maksanekroos Biliaarne skleroos Koletsüstiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Alopeetsia Palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom (käe-jala sündroom)
Aeg-ajalt	Dermatiit Kuiv nahk Lõhedega erosioon Erüteem Sügelev makulopapulaarne lööve Eksanteem Urtikaaria Fotosensitiivsus Naha hüperpigmentatsioon Hüperpigmentatsioon või depigmentatsioon veenide lähedal Küünte pigmentatsioon Küünte düstroofia Küünevalli muutused Paronühhia Onühholüüs
Teadmata	Naha erütematoosluupus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Azoospermia Ovulatsioonihäire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Haavade paranemise aeglustumine

	Ninaverejooks Halb enesetunne Asteenia Väsimus
Teadmata	Palavik Süstekohta värvi muutus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Täheldatud müelosupressiooni algus varieerus 7...10 päeva vahel, madalaim vahemik 9...14 päeva ja taastumine toimus 21...28 päeva jooksul.

Südame häired

Kardiotoksilised kõrvaltoimed tekivad enamasti esimese ravitsükli ajal või mõne tunni jooksul pärast seda.

Südame isheemiatõve või kardiomiopaatia patsientidel on suurenenud kardiotoksilisuse risk (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Seedetrakti kõrvaltoimed on väga levinud ja võivad olla eluohtlikud. Seedetrakti haavandid ja seedetrakti verejooksud võivad viia ravi katkestamiseni (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Teatatud on surmaga lõppenud maksanekroosi juhtudest.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Alopeetsiat on täheldatud paljudel juhtudel, eriti naistel, kuid see on pöörduv.

Pikaajalise ja suurte annuste püsiinfusiooni korral on täheldatud palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomi (käe-jala sündroom). Sündroom algab peopesade ja jalataldade düsesteesiaga, mis areneb valu ja helluseni. Kaasneb käe ja jala sümmeetriline turse ja erüteem.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Meestel võib fluorouratsiiliga ravi tõttu tekkida pöördumatu viljatus (vt lõik 4.6).

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

Üleannustamise sümptomid ja nähud on kvalitatiivselt sarnased kõrvaltoimetele, kuid sageli on nad rohkem väljendunud; võivad esineda järgmised kõrvaltoimed:

Iiveldus, oksendamine, diarröa, gastrointestinaalne haavand ja veritsus, luuüdi supressioon (sealhulgas trombotsütopeenia, leukopeenia, agranulotsütoos).

Raviks on ravimi kasutamise lõpetamine ja toetavad meetmed (vt lõik 4.4).

Pärast fluorouratsiili üleannustamist tuleb vähemalt nelja nädala jooksul jälgida patsientide hematoloogilist staatust. Kõrvalekallete ilmnemisel tuleb rakendada vastavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained; antimetaboliidid, pürimidiini analoogid, ATC kood: L01BC02.

Toimemehhanism

Fluorouratsiil on uratsiili, ribonukleiinhappe ühe komponendi, analoog. Arvatakse, et see ravim toimib antimetaboliidina. Pärast intratsellulaarset konversiooni aktiivseks desoksünukleotiidiks sekkub see DNA sünteesi, blokeerides rakusisese ensüümi tümidülaadi süntetaasi abil desoksüüridüülhappe konversiooni tümidüülhappeks. Fluorouratsiil võib samuti takistada RNA sünteesi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosse manustamise järgselt jaotub fluorouratsiil kõigis kehavedelikes ning eemaldub verest 3 tunniga. Pärast vastavaks nukleotiidiks konverteerumist koguneb see eelistatult aktiivselt jagunevatesse kudedesse ja kasvajatesse. Fluorouratsiil siseneb kergesti liikvorisse ja ajukoosse.

5-fluorouratsiil kataboliseerub ensüümi dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vahendusel edasi palju vähem toksilisemaks dihüdro- 5-fluorouratsiiliks (FUH2). Dihüdropürimidiinaas lõhustab 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).

I.V. manustamise järgselt on keskmine poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 16 minutit ning annusest sõltuv. Fluorouratsiili ühekordse annuse i.v. manustamise järgselt eritub 6 tunni jooksul ligikaudu 15% annusest muutumatu kujul uriiniga; sellest üle 90% eritub esimese tunni jooksul. Ülejäänud osa metaboliseeritakse peamiselt maksas tavaliste uratsiilile iseloomulike ainevahetuslike mehhanismide abil inaktiivseteks metaboliitideks. Maksakahjustus võib fluorouratsiili metabolismi aeglustada, mille puhul on vajalik annuse kohandamine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

5-FU suurte annuste süsteemne manustamine viitab teratogeense või embrüotoksilise toime võimalikkusele hiirtel, rottidel, hamstritel ja ahvidel.

Viljakasuuringud närilistel süsteemse 5-FU-ga põhjustasid isasloomadel fertiilsuse halvenemist ja emasloomadel tiinuse vähenemist.

5-FU ei oma potentsiaali indutseerida punktmutatsioone *in vitro* ega *in vivo* ei bakterites ega imetajate rakkudes. 5-FU indutseeris kromosoomide aberratsioone ja/või mikrotuumasid *in vitro* mitmetes rakuliinides ning oli klastogeenne pärast IP või suukaudset manustamist hiirtele ja rottidele ning pärast nahakaudset manustamist hiirtele. Mitmetes uuringutes rottidel või hiirtel pärast intravenoosset või suukaudset manustamist ei leitud tõendeid kantserogeensuse kohta.

6. FARMATSEUTILISED OMADUSED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Fluorouratsiil on kokkusobimatu foolhappe, karboplatiini, tsisplatiini, tsütarabiini, diasepaami, doksorubitsiini, droperidooli, filgrastiimi, galliumnitraadi, metotreksaadi, metoklopramiidi, morfiini, ondandsetrooni, parenteraalse toitmise, vinorelbiini, muude antratsükliinidega.

Valmislahused on aluselised ning soovitatav on vältida manustamist koos happeliste ravimite või preparaatidega.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimit kokku segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Viaali pärast esmast avamist

Pärast avamist kasutada koheselt.

Pärast lahjendamist

Kasutamine: Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus fluorouratsiili kontsentratsioonis 0,98 mg/ml on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, lahjendatud 5% glükoosilahuse, 0,9% naatriumkloriidi süstelahuse või süsteveega.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis, mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Fluorouratsiili süste pH on 8,9 ja ravimi stabiilsus on maksimaalne, kui selle pH on vahemikus 8,6...9,4.

Lahjendatud ravimi säilitustingimused vt lõik 6.3.

Kui madala temperatuuri tõttu on tekkinud sadestumine, tuleb ravim uuesti lahustada, soojendades seda kuni temperatuurini 60°C, samaaegselt jõuliselt raputades. Enne kasutamist laske jahtuda kehatemperatuurini. Kui ravim on lahuses muutunud tumekollaseks või pruuniks, tuleb see ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 5 ml on pakendatud 5 ml I tüüpi läbipaistvasse kummikorgiga klaasviaali.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 10 ml on pakendatud 10 ml I tüüpi läbipaistvasse kummikorgiga klaasviaali.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 20 ml on pakendatud 20 ml I tüüpi läbipaistvasse kummikorgiga klaasviaali.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 50 ml on pakendatud 50 ml I tüüpi läbipaistvasse kummikorgiga klaasviaali.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 100 ml on pakendatud 100 ml I tüüpi läbipaistvasse kummikorgiga klaasviaali.

Pakendi suurused:

1 x 5 ml viaali pakendis

1 x 10 ml viaali pakendis

1 x 20 ml viaali pakendis

1 x 50 ml viaali pakendis

1 x 100 ml viaali pakendis

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tsütotoksiliste ainete käsitlemise juhend

Fluorouratsiili võib manustada vaid kvalifitseeritud arst, kellel on vähivastaste kemoterapeutiliste ravimite kasutamise kogemus, või tema hoolika järelevalve all.

Fluorouratsiili süste tohivad manustamiseks ette valmistada ainult spetsialistid, kes on läbinud väljaõppe ohutu kasutamise ettevalmistamiseks. Ettevalmistust tohib läbi viia ainult aseptilises ruumis või korpuses, mis on ettenähtud tsütotoksikumide käitlemiseks.

Lekke korral peavad töötajad panema kätte kindad, näole näomaski ja kaitseprillid ning selga ühekordse põlle ning lekkinud aine kokku pühkima, kasutades absorbeerivat ainet, mida hoitakse selleks tarbeks ette nähtud kohas. Seejärel tuleb pind puhastada ning kogu saastunud aine paigutada tsütotoksiliste jäätmete kotti või konteinerisse, mis tuleb põletamiseks sulgeda.

Kontaminatsioon

Fluorouratsiil on ärritava toimega, tuleb vältida kontakti naha ja limaskestadega.

Nahale või silma sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda loputada rohke veega või füsioloogilise lahusega. Mööduva kipitustunde ravimiseks nahal võib kasutada hüdrokortisooni 1% kreemi. Silma sattumisel või preparaadi sissehingamisel või allaneelamisel korral pöörduda arsti poole.

Esmaabi

Kokkupuude silmadega: otsekohe loputada veega ja pöörduda arsti poole.

Kokkupuude nahaga: põhjalikult pesta seebi ja veega ning eemaldada saastunud riided.

Sissehingamine, neelamine: pöörduda arsti poole.

Ettevalmistamise juhised:

- a) Kemoterapeutilisi aineid võivad manustamiseks valmistada vaid vastava eriala inimesed, keda on koolitatud ravimi ohutuks kasutamiseks.
- b) Pulbri manustamiskõlblikuks muutmise ja süstaldesse paigutamise toiminguid võib teostada vaid selleks ettenähtud kohas.
- c) Neid protseduure teostav personal peab ennast adekvaatselt kaitsma eririietusega, kahe paari kinnastega, ühed lateksist, teised PVC-st (latekskindaid kantakse PVC-kinnaste all), sellega on kaetud erinevate kasvavastaste ravimite läbitavuse erinevused, ja silmakaitsetega. Tsütotoksiliste ravimite valmistamisel ja manustamisel tuleb alati kasutada *luer lock*-süstlaid ja vastavaid tarvikuid.
- (d) Rasedatel töötajatel ei soovitata kemoterapeutilisi ravimeid käsitleda.
- (e) Enne alustamist tuleb tutvuda kohalike juhenditega.

Hävitamine

Süstlad, konteinerid, absorbeerivad ained, lahus ja muu saastunud materjal tuleb paigutada paksust kilest kotti või mõnda teise mitteläbilaskvasse konteinerisse, mis tuleb märgistada tsütotoksilistele jäätmetele vastavalt ning põletada vähemalt temperatuuril 700°C.

Keemiliseks inaktiveerimiseks võib 24 tunni jooksul kasutada 5% naatriumhüpokloriiti.

Kasutamishüvend

Lahjendid

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus fluorouratsiili kontsentratsioonis 0,98 mg/ml on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, lahjendatud 5% glükoosilahuse, 0,9% naatriumkloriidi süstelahuse või süsteveega.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

Ravim tuleb ära visata, kui selle lahus on pruuni või tumekollast värvi.

Lahuse jäägid tuleb pärast kasutamist ära visata: ärge kasutage neid uuteks annusteks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

648509

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022