

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fluorouracil/OPUS 50 mg/ml, διάλυμα για ένεση ή έγχυση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος περιέχει 50 mg φθοριουρακίλης (ως άλας νατρίου που σχηματίζεται in situ). Κάθε φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 5000 mg φθοριουρακίλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:  
8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) νατρίου

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση ή έγχυση

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα στην περιοχή pH από 8,6 έως 9,4.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η φθοριουρακίλη ενδείκνυται σε ενήλικες.

Η φθοριουρακίλη ενδείκνυται στη θεραπεία των ακόλουθων κακοηθειών και πλαισίων νόσου:

- στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού,
- ως επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού,
- στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου,
- στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος,
- στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του οισοφάγου,
- στη θεραπεία του προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού,
- ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με εγχειρήσιμο πρωτοπαθή διηθητικό καρκίνο του μαστού,
- στη θεραπεία μη εγχειρήσιμων τοπικά προχωρημένου καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία,
- στη θεραπεία τοπικά υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

5-φθοριουρακίλη θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικευμένου ιατρού με μεγάλη εμπειρία στην κυτταροτοξική θεραπεία.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη για μεμονωμένους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά πριν από κάθε θεραπεία.

### Τρόπος χορήγησης

Η 5-φθοριοουρακίλη μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας ένεσης ως δόση εφόδου, έγχυση ή συνεχή έγχυση για έως και μερικές ημέρες.

«Αυτές είναι γενικές συμβουλές. Ανατρέξτε σε τοπική ή διεθνή κατευθυντήρια οδηγία για μια πιο ενημερωμένη σύσταση.»

*Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. Παράγραφο 6.6

### Ενδοφλέβια χορήγηση:

Η δόση 5-φθοριοουρακίλης και το θεραπευτικό πρόγραμμα εξαρτώνται από το επιλεγμένο θεραπευτικό σχήμα, την ένδειξη, τη γενική κατάσταση και την προηγούμενη θεραπεία του ασθενούς. Τα θεραπευτικά σχήματα ποικίλλουν όσον αφορά στο συνδυασμό της 5-φθοριοουρακίλης με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες ή τη δόση του συγχωρηγούμενου φυλλινικού οξέος.

Ο αριθμός κύκλων που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να αποφασιστεί από τον θεράποντα κλινικό γιατρό σε συνάρτηση με τα τοπικά θεραπευτικά πρωτόκολλα και τις κατευθυντήριες οδηγίες, λαμβάνοντας υπόψη την επιτυχία της θεραπείας και την ανεκτικότητα σε κάθε ασθενή.

Η αρχική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σε νοσοκομείο.

Ελάττωση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

1. Καχεξία
2. Μείζων χειρουργική επέμβαση εντός των προηγούμενων 30 ημερών
3. Μειωμένη μυελική λειτουργία
4. Διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία

Οι ενήλικες και οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν 5-φθοριοουρακίλη πρέπει πριν από κάθε δόση να παρακολουθούνται για αιματολογική (αριθμοί αιμοπεταλίων, λευκών αιμοσφαιρίων και κοκκιοκυττάρων), γαστρεντερική (στοματίτιδα, διάρροια, αιμορραγία από τη γαστρεντερική οδό) και νευρολογική τοξικότητα, και, εάν χρειάζεται, η δόση 5-φθοριοουρακίλης μπορεί είτε να μειώνεται είτε να διακόπτεται.

Η αναγκαιότητα προσαρμογής της δοσολογίας ή διακοπής του φαρμακευτικού προϊόντος εξαρτάται από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Αιματολογικές τοξικότητες, όπως μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ( $\leq 3.500/\text{mm}^3$ ) ή/και αιμοπεταλίων ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ), μπορεί να απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αποφασιστεί από τον θεράποντα ιατρό, σε συνάρτηση με το κλινικό σενάριο.

### **Καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού:**

Η 5-φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται στη θεραπεία των καρκίνων του παχέος εντέρου και του ορθού σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Η 5-φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται κατά προτίμηση μαζί με φυλλινικό οξύ. Συχνά χρησιμοποιούμενα θεραπευτικά σχήματα επίσης συνδυάζουν τη 5-φθοριοουρακίλη και το φυλλινικό οξύ με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως Ιρινοτεκάνη

(FOLFIRI και FLIRI), Οξαλιπλατίνη (FOLFOX) ή συνδυασμό Ιρινοτεκάνης και Οξαλιπλατίνης (FOLFIRINOX).

Το συνήθως χρησιμοποιούμενο δοσολογικό εύρος για την 5-φθοριοουρακίλη κυμαίνεται από 200 – 600 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος. Η δόση κυμαίνεται επίσης ανάλογα με τη χορήγηση ως ενδοφλέβια δόση εφόδου ή ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση.

Τα δοσολογικά προγράμματα κυμαίνονται επίσης ανάλογα με το χημειοθεραπευτικό σχήμα, και η δόση 5-φθοριοουρακίλης μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε εβδομάδα, δύο φορές το μήνα ή κάθε μήνα.

Ο αριθμός κύκλων κυμαίνεται ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα θεραπευτικά σχήματα και επίσης εξαρτάται από την κλινική απόφαση με βάση την επιτυχία και την ανεκτικότητα της θεραπείας.

#### **Καρκίνος του μαστού:**

Η 5-φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται συχνά σε σχήματα χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και μεθοτρεξάτη CMF), ή επιρουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη (FEC) ή μεθοτρεξάτη και λευκοβορίνη (MFL). Το σύνηθες δοσολογικό εύρος είναι 500 – 600 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ως ενδοφλέβια δόση εφόδου και επαναλαμβάνεται κάθε 3- 4 εβδομάδες, όπως είναι απαραίτητο. Σε επικουρική θεραπεία πρωτοπαθούς διηθητικού καρκίνου του μαστού, η θεραπεία συνεχίζεται συνήθως για 6 κύκλους.

#### **Καρκίνος του στομάχου και καρκίνος γαστροοισοφαγικής συμβολής:**

Τρεχόντως συνιστάται περιεγχειρητική χημειοθεραπεία με σχήμα ECF (επιρουβικίνης, σισπλατίνης, 5-φθοριοουρακίλης). Η συνιστώμενη δόση 5-φθοριοουρακίλης είναι 200 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ανά ημέρα, χορηγούμενη ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση για 3 εβδομάδες. Συνιστώνται 6 κύκλοι, αλλά αυτό εξαρτάται από την επιτυχία της θεραπείας και την ανεκτικότητα του ασθενή στο φαρμακευτικό προϊόν.

#### **Καρκίνος του οισοφάγου:**

Η 5-φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ή σισπλατίνη και επιρουβικίνη, ή επιρουβικίνη και οξαλιπλατίνη.

Η δόση κυμαίνεται μεταξύ 200 -1000 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ανά ημέρα ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα μερικών ημερών και επαναλαμβάνεται κυκλικά ανάλογα με το σχήμα που ακολουθείται.

Για καρκίνους που αφορούν το κατώτερο μέρος του οισοφάγου, συνιστάται συνήθως περιεγχειρητική χημειοθεραπεία με σχήμα ECF (επιρουβικίνης, σισπλατίνης, 5-φθοριοουρακίλης). Η συνιστώμενη δόση 5-φθοριοουρακίλης είναι 200 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ανά ημέρα, χορηγούμενη ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση για 3 εβδομάδες και επαναλαμβάνεται κυκλικά.

Αναφορικά με τη χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης/σισπλατίνης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, ανατρέξτε στη βιβλιογραφία.

#### **Καρκίνος του παγκρέατος:**

Η 5-φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται κατά προτίμηση μαζί με φυλλινικό οξύ ή γεμισιταβίνη. Η δόση κυμαίνεται μεταξύ 200 – 500 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ανά ημέρα ως ενδοφλέβια ένεση εφόδου ή ενδοφλέβια έγχυση, ανάλογα με το ακολουθούμενο σχήμα, και επαναλαμβάνεται κυκλικά.

#### **Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου:**

Η 5-φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται κατά προτίμηση μαζί με σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη. Η δόση κυμαίνεται μεταξύ 600 – 1200 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ανά ημέρα ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα μερικών ημερών και επαναλαμβάνεται κυκλικά ανάλογα με το σχήμα που ακολουθείται.

Αναφορικά με τη χορήγηση 5-φθοριουρακίλης/σισπλατίνης ή καρβοπλατίνης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, ανατρέξτε στη βιβλιογραφία.

### **Ειδικοί πληθυσμοί**

#### **Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία**

Συνιστάται προσοχή και ενδεχομένως να απαιτείται ελάττωση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

#### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η φθοριουρακίλη δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά, λόγω της μη-επάρκειας διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

#### **Ηλικιωμένοι**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Η φθοριουρακίλη αντενδείκνυται στα ακόλουθα:

- Υπερευαισθησία στη φθοριουρακίλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. έρπης ζωστήρας, ανεμοβλογιά)
- Σοβαρά καταβεβλημένοι ασθενείς
- Καταστολή του μυελού των οστών μετά από ακτινοθεραπεία ή θεραπεία με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες.
- Διαχείριση μη-κακοήθους νόσου
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με βριβουδίνη. Η βριβουδίνη είναι ισχυρός αναστολέας του ενζύμου αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) που μεταβολίζει την 5-FU (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5 για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων).
- Η φθοριουρακίλη αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. Παράγραφο 4.6).

Γνωστή πλήρης έλλειψη διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD) (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Συνιστάται η φθοριουρακίλη να χορηγείται μόνο από ή υπό την αυστηρή επίβλεψη ειδικευμένου ιατρού με εμπειρία στη χρήση ισχυρών αντιμεταβολιτών που διαθέτει την υποδομή για τακτική παρακολούθηση των κλινικών, βιοχημικών και αιματολογικών δράσεων κατά τη χορήγηση και μετά από αυτήν.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο για την αρχική θεραπεία.

Η επαρκής θεραπεία με φθοριουρακίλη συνήθως ακολουθείται από λευκοπενία, ο ελάχιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (W.B.C.) παρατηρείται συνήθως μεταξύ της 7<sup>ης</sup> και της 14<sup>ης</sup> ημέρας του πρώτου κύκλου, αλλά περιστασιακά καθυστερεί μέχρι και 20 ημέρες. Ο αριθμός συνήθως επιστρέφει στο φυσιολογικό μέχρι την 30<sup>η</sup> ημέρα. Συνιστάται καθημερινή παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (W.B.C.) και η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί κάτω των 100.000 ανά mm<sup>3</sup> ή ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (W.B.C.) μειωθεί κάτω των 3.500 ανά mm<sup>3</sup>. Εάν ο ολικός αριθμός είναι μικρότερος από 2000 ανά mm<sup>3</sup> και ειδικά εάν υφίσταται κοκκιοκυτταροπενία, συνιστάται ο ασθενής να τεθεί σε προστατευτική απομόνωση στο νοσοκομείο και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα, προκειμένου να αποφευχθεί συστηματική μόλυνση.

Η θεραπεία θα πρέπει επίσης να διακοπεί με το πρώτο σημείο στοματικής εξέλκωσης ή εάν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών του γαστρεντερικού, όπως στοματίτιδα, διάρροια, αιμορραγία από τη γαστρεντερική οδό ή αιμορραγία σε οποιαδήποτε θέση. Το κλάσμα της αποτελεσματικής προς την τοξική δόση είναι μικρό και είναι απίθανο να υπάρξει θεραπευτική απόκριση χωρίς κάποιο βαθμό τοξικότητας. Θα πρέπει, συνεπώς, να δίνεται προσοχή στην επιλογή των ασθενών και στην προσαρμογή της δόσης. Σε περίπτωση σοβαρής τοξικότητας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

### Καρδιοτοξικότητα

Η καρδιοτοξικότητα έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της στηθάγχης, των αρρυθμιών, της μυοκαρδίτιδας, της καρδιογενούς καταπληξίας, του αιφνίδιου θανάτου, της μυοκαρδιοπάθειας από στρες (σύνδρομο takotsubo) και των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων παράτασης του διαστήματος QT). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή έγχυση 5-φθοριουρακίλης αντί για bolus ένεση. Το προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ορισμένες ανεπιθύμητες καρδιακές ενέργειες. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν θωρακικό άλγος κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας ή ασθενών με ιστορικό καρδιοπάθειας. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φθοριουρακίλη. Σε περίπτωση καρδιοτοξικότητας βαριάς μορφής, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Η φθοριουρακίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία ή ίκτερο. Μεμονωμένες περιπτώσεις στηθάγχης, ανωμαλιών του ΗΚΓ και, σπάνια, εμφράγματος του μυοκαρδίου έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση φθοριουρακίλης. Θα πρέπει, συνεπώς, να δίνεται προσοχή σε περίπτωση θεραπείας ασθενών που αντιμετωπίζουν θωρακικό άλγος κατά τη διάρκειας της θεραπείας ή ασθενών με ιστορικό καρδιακής νόσου.

### Εγκεφαλοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας, της λευκοεγκεφαλοπάθειας, του συνδρόμου αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας [PRES]) που συνδέονται με θεραπεία με 5-φθοριουρακίλη, από πηγές μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα σημεία ή τα συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας είναι η μεταβολή της νοητικής κατάστασης, η σύγχυση, ο αποπροσανατολισμός, το κώμα ή η αταξία. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία και ελέγξτε αμέσως τα επίπεδα της αμμωνίας στον ορό. Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων αμμωνίας στον ορό, ξεκινήστε θεραπεία μείωσης της αμμωνίας. Υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια εμφανίζεται συχνά μαζί με γαλακτική οξέωση.

### Σύνδρομο λύσης όγκου

Περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου που σχετίζονται με τη θεραπεία με φθοριουρακίλη έχουν αναφερθεί από πηγές μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, υψηλό φορτίο όγκων, ταχεία εξέλιξη) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα (π.χ. ενυδάτωση, διόρθωση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος).

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση φθοριουρακίλης σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπεραμμωνιαμίας και υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας.

### Έλλειψη της αφυδρογονάσης της διϋδροπυριμιδίνης (DPD):

Η δραστηριότητα της DPD αποτελεί τον παράγοντα περιορισμού του ρυθμού καταβολισμού της 5-φθοριοουρακίλης (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνεπώς, οι ασθενείς με έλλειψη της DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με φθοριοπυριμιδίνες, συμπεριλαμβανομένης για παράδειγμα στοματίτιδας, διάρροιας, φλεγμονής του βλεννογόνου, ουδετεροπενίας και νευροτοξικότητας.

Η τοξικότητα που σχετίζεται με την έλλειψη της DPD παρουσιάζεται συνήθως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης.

#### Πλήρης έλλειψη DPD

Η πλήρης έλλειψη DPD είναι σπάνια (0,01-0,5% σε Καυκάσιους). Οι ασθενείς με πλήρη έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας και δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με το Fluorouracil/Opus (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Μερική έλλειψη DPD

Η μερική έλλειψη DPD εκτιμάται ότι επηρεάζει το 3-9% του Καυκάσιου πληθυσμού. Οι ασθενείς με μερική έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μειωμένης αρχικής δόσης για τον περιορισμό αυτής της τοξικότητας. Η έλλειψη της DPD θα πρέπει να θεωρείται μια παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε συνδυασμό με άλλα τυπικά μέτρα μείωσης της δόσης. Η μείωση της αρχικής δόσης μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Απουσία σοβαρής τοξικότητας, οι επακόλουθες δόσεις είναι δυνατό να αυξηθούν με προσεκτική παρακολούθηση.

#### Εξέταση για έλλειψη DPD

Συνιστάται η φαινοτυπική και/ή η γονοτυπική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Fluorouracil/Opus, παρά τις αβεβαιότητες που αφορούν τις βέλτιστες μεθοδολογίες εξέτασης πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Γονοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Η εξέταση πριν από τη θεραπεία για σπάνιες μεταλλάξεις του γονιδίου της DPYD μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με έλλειψη της DPD.

Οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD c.1905+1G>A [επίσης γνωστή ως DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3 μπορούν να προκαλέσουν πλήρη ή μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD. Άλλες σπάνιες παραλλαγές μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βαριάς ή απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας.

Ορισμένες ομόζυγες και σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο της DPYD (π.χ. συνδυασμοί των τεσσάρων παραλλαγών με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο c.1905+1G>A ή c.1679T>G) είναι γνωστό ότι προκαλούν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD.

Οι ασθενείς με ορισμένες ετερόζυγες παραλλαγές της DPYD (συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς τοξικότητας κατά τη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες.

Η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου c.1905+1G>A στο γονίδιο της DPYD σε Καυκάσιους ασθενείς είναι περίπου 1%, 1,1% για την παραλλαγή c.2846A>T, 2,6-6,3% για την παραλλαγή c.1236G>A/HapB3 και 0,07 έως 0,1% για την παραλλαγή c.1679T>G.

Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των τεσσάρων παραλλαγών της DPYD σε άλλους πληθυσμούς εκτός από τους Καυκάσιους είναι περιορισμένα. Επί του παρόντος, οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) θεωρούνται ουσιαστικά απύσυχες σε πληθυσμούς αφρικανικής (-αμερικανικής) ή ασιατικής προέλευσης.

#### Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Για τον φαινοτυπικό χαρακτηρισμό της έλλειψης DPD, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων στο αίμα, πριν από τη θεραπεία, του ενδογενούς υποστρώματος της DPD ουρακίλης (U) στο πλάσμα.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρακίλης πριν από τη θεραπεία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τα κατώτατα όρια της ουρακίλης που καθορίζουν την πλήρη ή μερική έλλειψη DPD, ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα  $\geq 16$  ng/ml και  $< 150$  ng/ml θα πρέπει

να θεωρείται ενδεικτικό μερικής έλλειψης DPD και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης. Επίπεδο ουρακίλης στο αίμα  $\geq 150$  ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό πλήρους έλλειψης DPD και συνδέεται με κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης.

Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με την φθοριοουρακίλη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτου, μετά από αυτήν την αλληλεπίδραση. Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με βριβουδίνης και την έναρξη θεραπείας με φθοριοουρακίλη. Η θεραπεία με βριβουδίνη μπορεί να ξεκινάει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση φθοριοουρακίλης (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

Σε περίπτωση τυχαίας χορήγησης της βριβουδίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φθοριοουρακίλη, πρέπει να ληφθούν αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση της τοξικότητας της φθοριοουρακίλης. Συνιστάται άμεση εισαγωγή στο νοσοκομείο. Πρέπει να ληφθούν όλα τα μέτρα για την πρόληψη συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης.

Εμβολιασμός με εμβόλιο ζώντος μικροοργανισμού θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φθοριοουρακίλη, λόγω της πιθανότητας σοβαρών ή θανατηφόρων λοιμώξεων. Η επαφή με άτομα που έχουν πρόσφατα εμβολιαστεί κατά του ιού της πολιομυελίτιδας θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως δεν συνιστάται, λόγω του κινδύνου φωτοευαισθησίας. Χρησιμοποιήστε με προσοχή σε ασθενείς που έχουν λάβει υψηλή δόση ακτινοβολίας στην περιοχή της πυέλου.

#### Συνδυασμός 5-φθοριοουρακίλης και φυλλινικού οξέος

Τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά της 5-φθοριοουρακίλης ενδέχεται να ενισχυθούν ή να μεταβληθούν από το φυλλινικό οξύ. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις είναι λευκοπενία, βλεννογονίτιδα, στοματίτιδα ή/και διάρροια, που ενδέχεται να είναι δόσοπεριοριστικές. Όταν η 5-φθοριοουρακίλη και το φυλλινικό οξύ χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, η δοσολογία της φθοριοουρακίλης πρέπει να μειώνεται περισσότερο σε περιπτώσεις τοξικότητας από όταν η φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται μόνη. Οι τοξικότητες που παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό είναι ποιοτικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν 5-φθοριοουρακίλη μόνη.

Οι τοξικότητες του γαστρεντερικού παρατηρούνται πιο συχνά και ενδέχεται να είναι περισσότερο σοβαρές ή ακόμα και απειλητικές για τη ζωή (ιδιαίτερα η στοματίτιδα και η διάρροια). Σε σοβαρές περιπτώσεις, η 5-φθοριοουρακίλη και το φυλλινικό οξύ πρέπει να διακοπούν, και να εκκινηθεί υποστηρικτική ενδοφλέβια θεραπεία. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να συμβουλευονται τον θεράποντα ιατρό τους, εάν εμφανιστεί στοματίτιδα (ήπια έως μέτρια έλκη) ή/και διάρροια (υδαρή κόπρανα ή κενώσεις) δύο φορές την ημέρα.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στη θεραπεία ηλικιωμένων ή καταβεβλημένων ασθενών, καθώς οι ασθενείς αυτοί ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φθοριοουρακίλη και τουλάχιστον 6 μήνες μετά.

Οι άνδρες θα πρέπει να συμβουλευονται να μην τεκνοποιήσουν και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και έως 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαινοτοΐνη ταυτόχρονα με φθοριοουρακίλη θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο, λόγω της πιθανότητας αυξημένων επιπέδων φαινοτοΐνης στο πλάσμα.

Νάτριο:

Το Fluorouracil Opus περιέχει περισσότερο από 7,78 mmol (178,2 mg) νατρίου ανά μέγιστη ημερήσια δόση (600 mg/m<sup>2</sup>). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα ελεγχόμενης περιεκτικότητας νατρίου.

#### Παρακολούθηση των επιπέδων φαρμάκου (Therapeutic drug monitoring, TDM) της 5-φθοριουρακίλης

Η TDM της 5-φθοριουρακίλης μπορεί να βελτιώσει τις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχείς εγχύσεις 5-φθοριουρακίλης, μέσω της μείωσης των τοξικοτήτων και της βελτίωσης της αποτελεσματικότητας. Το AUC θεωρείται ότι είναι μεταξύ 20 και 30 mg x h/L.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Βριβουδίνη: Έχει περιγραφεί μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-φθοριουρακίλη, τεγκαφούρη), η οποία προέρχεται από την αναστολή της διϋδροπυριμιδικής δεϋδρογενάσης από την βριβουδίνη. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα της φθοριοπυριμιδίνης, είναι δυνητικά θανάσιμη. Έτσι, η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4). Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη θεραπείας με φθοριουρακίλη. Η θεραπεία με βριβουδίνη μπορεί να ξεκινήσει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση φθοριουρακίλης.

Έχει αναφερθεί για διάφορους παράγοντες ότι διαμορφώνουν βιοχημικά την αποτελεσματικότητα κατά των όγκων ή την τοξικότητα της φθοριουρακίλης. Τα συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα περιλαμβάνουν τη μεθοτρεξάτη, τη μετρονιδαζόλη, τη λευκοβορίνη, την ιντερφερόνη άλφα και την αλλοπουρινόλη.

Τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η τοξικότητα της 5-φθοριουρακίλης ενδέχεται να αυξηθούν, όταν η 5-φθοριουρακίλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φυλλινικό οξύ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι πιο έντονες και ενδέχεται να παρουσιαστεί σοβαρή διάρροια. Απειλητικές για τη ζωή διάρροιες έχουν παρατηρηθεί εάν 600 mg/m<sup>2</sup> φθοριουρακίλης (ως ενδοφλέβια δόση εφόδου μία φορά την εβδομάδα) χορηγούνται μαζί με φυλλινικό οξύ.

Σε συνδυασμό με άλλες μυελοκατασταλτικές ουσίες, είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης. Σε περίπτωση ταυτόχρονης ή προηγούμενης ακτινοθεραπείας ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης. Η καρδιοτοξικότητα των ανθρακυκλινών ενδέχεται να αυξηθεί.

Η φθοριουρακίλη θα πρέπει να αποφεύγεται σε συνδυασμό με κλοζαπίνη, λόγω του αυξημένου κινδύνου ακοκκιοκυτταραιμίας.

Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού εμφράκτου σε ασθενείς με στοματοφαρυγγικό καρκίνο που λάμβαναν θεραπεία με φθοριουρακίλη και σισπλατίνη.

Σε λίγους ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με βαρφαρίνη έχουν αναφερθεί σημαντικές αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης και του INR μετά την εκκίνηση σχημάτων φθοριουρακίλης.

Εάν εφαρμόζεται, ενδείκνυται ο προσδιορισμός της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD πριν τη θεραπεία με 5-φθοριοπυριμιδίνες.

Η σιμετιδίνη, η μετρονιδαζόλη και η ιντερφερόνη ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα της 5-φθοριουρακίλης στο πλάσμα, αυξάνοντας κατά συνέπεια την τοξικότητα της 5-φθοριουρακίλης.



Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαινυτοΐνη και φθοριοουρακίλη, έχει αναφερθεί αύξηση της συγκέντρωσης της φαινυτοΐνης στο πλάσμα, η οποία προκάλεσε συμπτώματα τοξικότητας από τη φαινυτοΐνη.

Η φθοριοουρακίλη ενισχύει τη δράση άλλων κυτταροστατικών φαρμάκων και της ακτινοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2.).

Σε ασθενείς που λάμβαναν κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και 5-φθοριοουρακίλη, η προσθήκη θειαζιδικών διουρητικών είχε ως αποτέλεσμα μια εντονότερη μείωση του αριθμού κοκκιοκυττάρων σε σύγκριση με ασθενείς που δεν λάμβαναν θειαζίδες.

Σε ασθενείς που λάμβαναν 5-φθοριοουρακίλη σε συνδυασμό με λεβαμιζόλη, έχει παρατηρηθεί συχνά ηπατοτοξικότητα (αύξηση των αλκαλικών φωσφατασών, των τρανσαμινασών ή της χολερυθρίνης).

Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, έχει αναφερθεί ότι η θεραπεία συνδυασμού με κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, 5-φθοριοουρακίλη και ταμοξιφαίνη αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων.

Σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή βλεννογονίτιδα ενδέχεται να παρουσιαστεί μετά από συγχρόνηση βινορελβίνης και 5-φθοριοουρακίλης/φυλλινικού οξέος.

Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών θα πρέπει να αποφεύγεται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Κύηση:**

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους, ωστόσο, έχουν αναφερθεί εμβρυϊκές ανωμαλίες και αποβολές.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και έως και 6 μήνες μετά την αγωγή με φθοριοουρακίλη (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν το φάρμακο χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φάρμακο, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται πλήρως σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο και συνιστάται γενετική συμβουλευτική. Η φθοριοουρακίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

**Γονιμότητα:**

Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με φθοριοουρακίλη συμβουλευούνται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να αναζητείται συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη-αναστρέψιμης στειρότητας εξαιτίας της θεραπείας με φθοριοουρακίλη.

**Γαλουχία:**

Καθώς δεν είναι γνωστό εάν η φθοριοουρακίλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται, εάν η μητέρα λαμβάνει φθοριοουρακίλη.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η φθοριοουρακίλη ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία και έμετο. Μπορεί επίσης να δημιουργήσει ανεπιθύμητα συμβάντα στο νευρικό σύστημα και μεταβολές στην όραση οι οποίες θα μπορούσαν να παρεμποδίσουν την οδήγηση ή τη χρήση βαριών μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες ορίζονται με χρήση της ακόλουθης σύμβασης:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ),

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ο πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζεται παρακάτω:

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Πολύ συχνές	Μυελοκαταστολή (έναρξη: 7 – 10 ημέρες, ναδίρ: 9 – 14 ημέρες, αποκατάσταση: 21 – 28 ημέρες), ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, αναιμία και πανκυτταροπενία.
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Πολύ συχνές	Βρογχόσπασμος, ανοσοκαταστολή με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης.
	Σπάνιες	Γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλαξία, αναφυλακτική καταπληξία.
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	Σπάνιες	Αύξηση της T4 (ολικής θυροξίνης), αύξηση της T3 (ολικής τριωδοθυρονίνης).
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Πολύ συχνές	Υπερουριχαιμία
	Μη γνωστές	γαλακτική οξέωση σύνδρομο λύσης όγκου
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	Όχι συχνές	Ευφορία
	Σπάνιες	Μπορεί να εμφανιστεί αναστρέψιμη κατάσταση συγχύσεως.
	Πολύ σπάνιες	Αποπροσανατολισμός
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Όχι συχνές	Νυσταγμός, κεφαλαλγία, ζάλη, συμπτώματα της νόσου του Parkinson, πυραμιδικά σημεία, ευφορία, υπνηλία.
	Πολύ σπάνιες	Συμπτώματα λευκοεγκεφαλοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της αταξίας, οξύ παρεγκεφαλικό σύνδρομο, δυσαρθρία, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μασθένεια, αφασία, σπασμοί ή κόμα, νεφρική ανεπάρκεια.
	Μη γνωστές	Ενδέχεται να παρουσιαστεί περιφερική νευροπάθεια,

		υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Όχι συχνές	Υπερβολική δακρύρροια, θολή όραση, διαταραχή της κίνησης των οφθαλμών, οπτική νευρίτιδα, διπλωπία, μείωση της οπτικής οξύτητας, φωτοφοβία, επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα, εκτρόπιο, δακρυοστένωση.
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Πολύ συχνές	Ισχαιμικές ανωμαλίες του ΗΚΓ
	Συχνές	Θωρακικό άλγος που ομοιάζει με στηθάγχη
	Όχι συχνές	Αρρυθμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, μυοκαρδιακή ισχαιμία, μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, διατακτική καρδιομυοπάθεια, καρδιακή καταπληξία.
	Πολύ σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.
	Μη γνωστές	Ταχυκαρδία, δύσπνοια, περικαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια από στρες (σύνδρομο takotsubo)
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Σπάνιες	Εγκεφαλική, εντερική και περιφερική ισχαιμία, σύνδρομο Raynaud, θρομβοεμβολή, θρομβοφλεβίτιδα/παρακολούθηση φλεβών.
	Όχι συχνές	Υπόταση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Πολύ συχνές	Τα ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού είναι πολύ συχνά και ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή. Βλεννογονίτιδα (στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα, φαρυγγίτιδα, πρωκτίτιδα), ανορεξία, υδαρής διάρροια, ναυτία, έμετος.
	Όχι συχνές	Αφυδάτωση, σήψη, εξέλκωση και αιμορραγία του γαστρεντερικού (μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας), αποβολή.
	Μη γνωστές	πνευμάτωση του εντέρου
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Όχι συχνές	Βλάβη των ηπατικών κυττάρων
	Πολύ σπάνιες	Ηπατική νέκρωση (περιπτώσεις με θανατηφόρα έκβαση), χολική σκλήρυνση, χολοκυστίτιδα.
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Πολύ συχνές	Αλωπεκία, σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας (σύνδρομο χειρός-ποδός)
	Όχι συχνές	Δερματίτιδα, δερματικές αλλοιώσεις (π.χ. ξηρό δέρμα, σχισμές, διάβρωση, ερύθημα, κνησμώδες κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα), εξάνθημα, κνίδωση, φωτοευαισθησία, υπερμελάγχρωση του δέρματος, ανομοιόμορφη υπερμελάγχρωση ή αποχρωματισμός κοντά στις φλέβες. Μεταβολές των ονύχων (π.χ. διάχυτη επιφανειακή κυανή χρώση, υπερμελάγχρωση, δυστροφία ονύχων, πόνος και πάχυνση της κοίτης του όνυχα, παρωνυχία) και ονυχόλυση.
	Μη γνωστές	δερματικός ερυθηματώδης λύκος
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού</b>	Όχι συχνές	Διαταραχές της σπερματογένεσης και της ωορρηξίας

<b>συστήματος και του μαστού</b>		
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Πολύ συχνές	Καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, επίσταξη, αίσθημα κακουχίας, αδυναμία, κόπωση.
	Μη γνωστές	Πυρετός, αποχρωματισμός των φλεβών πλησίον των θέσεων ένεσης.
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Οφθαλμικές διαταραχές:*

Η συστηματική θεραπεία με φθοριοουρακίλη έχει συσχετιστεί με διάφορους τύπους οφθαλμικής τοξικότητας.

##### *Καρδιακές διαταραχές:*

Τα καρδιοτοξικά ανεπιθύμητα συμβάματα παρουσιάζονται συνηθέστερα κατά τη διάρκεια ή εντός μερικών ωρών μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιοτοξικότητας σε ασθενείς με προηγούμενη στεφανιαία καρδιακή νόσο ή καρδιομυοπάθεια.

##### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Έχει σημειωθεί σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας (σύνδρομο χειρός-ποδός) με παρατεταμένη και υψηλής δόσης συνεχή έγχυση. Το σύνδρομο ξεκινά με δυσαιθησία στις παλάμες και τα πέλματα που εξελίσσεται σε πόνο και ευαιθησία. Υπάρχει συσχετιζόμενο συμμετρικό οίδημα και ερύθημα χεριού και ποδιού.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας είναι ποιοτικά παρόμοια με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά συνήθως πιο έντονα. Συγκεκριμένα, μπορούν να εμφανιστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ναυτία, έμετος, διάρροια, εξέλκωση και αιμορραγία του γαστρεντερικού, καταστολή του μυελού των οστών (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοκυτταροπενίας, λευκοκυτταροπενίας, ακοκκιοκυτταραιμίας).

Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή του φαρμάκου και στη λήψη υποστηρικτικών μέτρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί έκθεση σε υπερβολική δόση φθοριουρακίλης θα πρέπει να παρακολουθούνται αιματολογικά για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες. Σε περίπτωση που εμφανιστούν ανωμαλίες, πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: **Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Αντιμεταβολίτες, Ανάλογα πυριμιδίνης**  
Κωδικός ATC: L01BC02.

#### Μηχανισμός δράσης

Η φθοριουρακίλη είναι ένα ανάλογο της ουρακίλης, ενός συστατικού του ριβονουκλεϊκού οξέος. Το φάρμακο θεωρείται ότι λειτουργεί ως αντιμεταβολίτης. Μετά από ενδοκυτταρική μετατροπή στο ενεργό δεοξυνουκλεοτίδιο, παρεμβάλλεται στη σύνθεση του DNA, παρεμποδίζοντας τη μετατροπή του δεοξουριδυλικού οξέος σε θυμιδυλικό οξύ μέσω του κυτταρικού ενζύμου θυμιδυλική συνθεάση. Η φθοριουρακίλη ενδέχεται επίσης να παρεμβάλλεται στη σύνθεση του RNA.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η φθοριουρακίλη κατανέμεται μέσω του σωματικού ύδατος και εξαφανίζεται από το αίμα εντός 3 ωρών. Προσλαμβάνεται κατά προτίμηση σε ενεργά διαιρούμενους ιστούς και όγκους μετά από μετατροπή στο νουκλεοτίδιό της. Η φθοριουρακίλη εισέρχεται εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και τον εγκεφαλικό ιστό.

Μετά από ΕΦ χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή από το πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 16 λεπτά και εξαρτάται από τη δόση. Μετά από μόνη ΕΦ δόση φθοριουρακίλης, περίπου 15% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός 6 ωρών. Από αυτό, περισσότερο από 90% απεκκρίνεται εντός της πρώτης ώρας. Το υπόλοιπο μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ προς ανενεργούς μεταβολίτες μέσω των συνήθων μηχανισμών του οργανισμού για την ουρακίλη. Τυχόν ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα πιο αργό μεταβολισμό της φθοριουρακίλης και ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή της δόσης.

Η 5-φθοριουρακίλη καταβολίζεται από το ένζυμο αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) στην πολύ λιγότερο τοξική διϋδρο-5-φθοριουρακίλη (FUH2). Η διϋδροπυριμιδινάση διασπά τον δακτύλιο πυριμιδίνης σε 5-φθοριο-ουρεϊδοπροπιονικό οξύ (FUPA). Τελικά, η β-ουρεϊδο-προπιονάση διασπά το FUPA σε α-φθοριο-β-αλανίνη (FBAL), η οποία αποβάλλεται με τα ούρα. Η δραστηριότητα της αφυδρογονάσης της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) αποτελεί το στάδιο περιορισμού της ταχύτητας. Ανεπάρκεια της DPD μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της 5-φθοριουρακίλης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν συμπεριλαμβάνονται προκλινικές πληροφορίες, καθώς τα κλινικά τοξικολογικά χαρακτηριστικά της φθοριουρακίλης έχουν τεκμηριωθεί μετά από πολλά χρόνια κλινικής χρήσης.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Ενέσιμο ύδωρ

## 6.2 Ασυμβατότητες

Η φθοριοουρακίλη δεν είναι συμβατή με το φυλλινικό οξύ, την Καρβοπλατίνη, τη Σισπλατίνη, την Κυταραβίνη, τη Διαζεπάμη, τη Δοξορουβικίνη, τη Δροπεριδόλη, τη Φιλγραστίμη, το Νιτρικό γάλλιο, τη Μεθοτρεξάτη, τη Μετοκλοπραμίδη, τη Μορφίνη, την Ονδανσετρόνη, την παρεντερική διατροφή, τη Βινορελβίνη, άλλες Ανθρακυκλίνες.

Τα παρασκευασμένα διαλύματα είναι αλκαλικά και συνιστάται να αποφεύγεται η πρόσμιξη όξινων φαρμάκων ή παρασκευασμάτων.

Ελλείπει μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του μη-ανοιγμένου φιαλιδίου:  
2 χρόνια.

Φιαλίδιο μετά το πρώτο άνοιγμα:  
Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα

Διάρκεια ζωής κατόπιν αραίωσης

Κατά τη χρήση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C με γλυκόζη 5%, χλωριούχο νάτριο 0,9% ή ύδωρ για ενέσιμα σε συγκέντρωση 0,98 mg/ml φθοριοουρακίλης.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 – 8°C, εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το pH της ένεσης φθοριοουρακίλης είναι 8,9 και το φάρμακο έχει μέγιστη σταθερότητα σε εύρος pH 8,6 έως 9,4.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Εάν έχει σχηματιστεί ίζημα λόγω έκθεσης σε χαμηλές θερμοκρασίες, διαλύστε το εκ νέου με θέρμανση στους 60°C συνοδευόμενη από ζωηρή ανακίνηση. Αφήστε το να ψυχθεί σε θερμοκρασία σώματος πριν τη χρήση.

Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί, εάν έχει καφετιά ή σκούρα κίτρινη εμφάνιση σε διάλυμα.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα για ένεση ή έγχυση φθοριοουρακίλης 50 mg/ml: τα 100 ml περιέχονται σε γυάλινα φιαλίδια των 100ml Ph.Eur Τύπου I με ελαστικό πώμα.

Μεγέθη συσκευασίας:  
Συσκευασία του 1 x 100 ml φιαλιδίου

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### **Οδηγίες χειρισμού κυτταροτοξικών**

Η φθοριοουρακίλη θα πρέπει να χορηγείται μόνο από ή υπό την επίβλεψη ειδικευμένου ιατρού που έχει εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων κατά του καρκίνου.

Η ένεση φθοριοουρακίλης πρέπει να παρασκευάζεται μόνο για τη χορήγηση από επαγγελματίες που έχουν εκπαιδευτεί στην ασφαλή χρήση του παρασκευάσματος. Η προετοιμασία πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασηπτικό θάλαμο ή σε χώρο που προορίζεται για τη σύνθεση κυτταροτοξικών.

Σε περίπτωση έκχυσης, οι χειριστές πρέπει να τοποθετούν γάντια, μάσκα προσώπου, προστασία ματιών και ποδιά μιας χρήσης και να σφουγγίζουν το χυμένο υλικό με απορροφητικό υλικό που διατηρείται στην περιοχή για το σκοπό αυτό. Στη συνέχεια, η περιοχή πρέπει να καθαριστεί και όλα τα μολυσμένα υλικά να μεταφερθούν σε κυτταροτοξική σακούλα ή κάδο και να σφραγιστούν για αποτέφρωση.

### **Μόλυνση**

Η φθοριοουρακίλη είναι ερεθιστική. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και τις βλεννογόνους μεμβράνες.

Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα ή τα μάτια, η προσβληθείσα περιοχή θα πρέπει να πλένεται με άφθονο νερό ή φυσιολογικό ορό. Για την αντιμετώπιση του παροδικού αισθήματος νυγμού στο δέρμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια κρέμα υδροκορτιζόνης 1%. Εάν επηρεαστούν οι οφθαλμοί ή εάν το παρασκεύασμα εισπνευστεί ή καταποθεί πρέπει να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή.

### **Πρώτες βοήθειες**

Επαφή με τα μάτια: Ξεπλύνετε αμέσως με νερό και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.

Επαφή με το δέρμα: Πλύνετε με άφθονο σαπούνι και νερό, και αφαιρέστε τα μολυσμένα ρούχα.

Εισπνοή, Κατάποση: Αναζητήστε ιατρική συμβουλή.

### **Παρασκευή (κατευθυντήριες οδηγίες):**

α) Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες θα πρέπει να προετοιμάζονται για χορήγηση μόνο από επαγγελματίες που έχουν εκπαιδευτεί στην ασφαλή χρήση του παρασκευάσματος.

β) Χειρισμοί όπως η ανασύσταση κόνεως και η μεταφορά σε σύριγγες θα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο στον χώρο που προορίζεται για αυτόν το σκοπό.

γ) Το προσωπικό που διενεργεί αυτές τις διαδικασίες θα πρέπει να προστατεύεται επαρκώς με ειδική ενδυμασία, δύο ζεύγη γαντιών, ένα από λάτεξ και ένα από PVC, (με τα γάντια λάτεξ να φοριούνται μέσα από τα γάντια PVC), το οποίο καλύπτει διαφορές διαπερατότητας στα διάφορα αντινεοπλασματικά, και προστατευτικά γυαλιά. Τόσο για την παρασκευή όσο και για τη χορήγηση κυτταροτοξικών προϊόντων πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιούνται σύριγγες και σύνδεσμοι Luer-Lock.

δ) Τα μέλη του προσωπικού που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης συμβουλευονται να μη χειρίζονται χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

ε) Πριν να ξεκινήσετε, ανατρέξτε στις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

### **Απόρριψη**

Σύριγγες, περιέκτες, απορροφητικά υλικά, διάλυμα και οποιοδήποτε άλλο μολυσμένο υλικό θα πρέπει να τοποθετούνται σε γερή πλαστική τσάντα ή άλλο αδιαπέραστο υλικό, να επισημαίνονται ως κυτταροτοξικό απόβλητο και να αποτεφρώνονται στους 700°C τουλάχιστον.

Χημική αδρανοποίηση μπορεί να επιτευχθεί με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 5% για 24 ώρες.

### **Οδηγίες χρήσης**

#### **Αραιωτικά**

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C με γλυκόζη 5%, χλωριούχο νάτριο 0,9% ή ύδωρ για ενέσιμα σε συγκέντρωση 0,98 mg/ml φθοριοουρακίλης.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 – 8°C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί, εάν έχει καφετιά ή σκούρα κίτρινη εμφάνιση σε διάλυμα.

Τα υπόλοιπα των διαλυμάτων θα πρέπει να απορρίπτεται μετά τη χρήση: μην τα χρησιμοποιείτε σε παρασκευάσματα πολλαπλών δόσεων.

Τα κατάλοιπα του φαρμακευτικού προϊόντος καθώς και όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση, την αραιώση και τη χορήγηση πρέπει να καταστραφούν σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες του νοσοκομείου που ισχύουν για τους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, λαμβανομένων δεόντως υπόψη των ισχυόντων νόμων που σχετίζονται με τη διάθεση επικίνδυνων αποβλήτων.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

OPUS MATERIA LTD  
Παλαιολόγου 33  
Παλαιό Φάληρο 175 64, Αθήνα  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 9408420  
Fax: +30 210 9412333  
E-mail: [info@opusmateria.gr](mailto:info@opusmateria.gr)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

27258/17/05-06-2018

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

05-06-2018



**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**