

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ftorafur 400 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 400 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: barvivo Ponceau 4R (E 124).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrde želatinové tobolky se žlutým tělem a oranžovým víčkem obsahující bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba karcinomu rekta, tlustého střeva a prsu, dále i karcinomu žaludku a některé druhy mozkových nádorů u vybraných pacientů, u nichž je onemocnění považováno za chirurgicky nebo jinými prostředky neléčitelné.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Podání přípravku Ftorafur je vyhrazeno pouze na specifické jednotky, nemocnice či ambulantní zařízení pro použití lékařem se zkušenostmi v protinádorové chemoterapii.

##### Dávkování

##### *Dospělí pacienti*

Tegafur pro perorální podání je obvykle podáván v dávce 1600-2400 mg denně, rozděleně do dvou dílčích dávek každých 12 hodin nebo do 3-4 dílčích dávek po dobu 5 dnů, poté většinou následuje třítydenní přestávka v léčbě. Celková léčebná dávka se pohybuje v rozmezí 30-40 g. V případě potřeby je možno opakovat léčbu po 1,5-2 měsících.

Tegafur se může rovněž podávat jako monoterapie v menších dávkách po delší období. Jako součást kombinované léčby nebo jako adjuvantní léčba k radioterapii je používán v dávkách stejných nebo nižších než při monoterapii.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů se tegafur podává jen v přísně indikovaných případech, i když je perorální léčba obvykle dobře snášena a snížení dávky je potřebné jen zřídka. Vzhledem k větší pravděpodobnosti výskytu poruchy funkce ledvin související s věkem může být v některých případech u starších pacientů léčených tegafurem nutné snížení dávky.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost tegafuru u dětí nebyla stanovena. Proto nemá být dětem podáván.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky je třeba podávat před jídlem, v případě potřeby ve vzpřímené poloze, a to s dostatečným množstvím vody, kyselá ovocná šťáva není vhodná. Tobolky se nesmí kousat.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Znamý úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4).
- Terminální fáze nemoci.
- Akutní krvácení.
- Leukopenie (počet leukocytů nižší než  $2,5 \times 10^9/l$ ).
- Trombocytopenie (počet trombocytů nižší než  $100 \times 10^9/l$ ).
- Pokročilá kachexie.
- Po velkých dávkách záření.
- Porucha funkce jater a ledvin.
- Těhotenství.
- Nedávná nebo souběžná léčba brivudinem (viz body 4.4 a 4.5 pro lékové interakce).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Tegafur je vysoce toxický lék s úzkým terapeutickým rozpětím. Pacienti musí být velmi pečlivě sledováni, protože terapeutická odpověď bez současných projevů toxicity je nepravděpodobná.

I přes úzkostlivý výběr pacientů a pečlivou úpravu dávkování může dojít k závažné hematologické toxicitě, gastrointestinálnímu krvácení a dokonce i k úmrtí. I když je závažná toxicita pravděpodobnější u pacientů s vysokým rizikem, občas dochází k úmrtím, dokonce i u pacientů v relativně dobré kondici.

Terapii je nutno neprodleně přerušit, pokud se objeví některá z dále uvedených známek toxicity.

#### **Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)**

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

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

#### Úplný deficit DPD

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

#### Částečný deficit DPD

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

### Testování ke stanovení deficitu DPD

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

### Genotypová charakterizace deficitu DPD

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

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

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

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

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

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

### Fenotypová charakterizace deficitu DPD

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

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

### **Brivudin**

Brivudin nesmí být podáván současně s tegafurem. Po této lékové interakci byly hlášeny případy končící úmrtím. Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby tegafurem musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce tegafuru (viz body 4.3 a 4.5).

V případě náhodného podání brivudinu pacientům, kteří jsou léčeni tegafurem, mají být provedena účinná opatření ke snížení toxicity tegafuru. Doporučuje se okamžitý nástup do nemocnice. Všechna opatření mají být zahájena k zabránění systémových infekcí a dehydratace.

### **Kombinovaná léčba**

Toxicitu tegafuru zvýší jakákoli léčba, která dále zatíží pacienta, naruší výživu nebo tlumí funkci kostní dřeně (viz bod 4.5).

### **Pomocné látky**

Přípravek Ftorafur obsahuje barvivo Ponceau 4R (E 124), které může způsobit alergické reakce.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### *Brivudin*

Byly popsány klinicky významné interakce mezi brivudinem a fluorpyrimidiny (např. kapecitabin, fluoruracil, tegafur) vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy brivudinem. Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluorpyrimidinové toxicity je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být brivudin podáván současně s tegafurem (viz body 4.3 a 4.4). Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby tegafurem musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce tegafuru.

### *Myelosupresiva, radioterapie*

Při současném podávání tegafuru s léky s depresivním účinkem na kostní dřeň nebo při radioterapii může dojít k sumaci depresivního účinku na kostní dřeň. V případě souběžného nebo následného užití dvou nebo více přípravků tlumících kostní dřeň, včetně radiace, může být potřebné snížení dávkování.

### *Fenytoin*

Při současném podávání tegafuru s fenytoinem může docházet ke zvýšení účinku fenytoinu.

### *Diagnostické interference*

Může dojít ke zvýšení alkalické fosfatázy, sérových transamináz, sérového bilirubinu a laktátdehydrogenázy.

Může být zvýšeno vylučování 5-hydroxyindolctové kyseliny.

Plazmatický albumin může být snížen v důsledku lékem navozené malabsorpce bílkovin.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

U žen ve fertilním věku se léčba tegafurem zahajuje až po vyloučení těhotenství. Je třeba pacientce poskytnout úplné informace o závažném riziku pro plod, pokud by v průběhu léčby otěhotněla.

### Těhotenství

Nebyly provedeny žádné adekvátní kontrolované studie u těhotných žen. Tegafur je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Nicméně, během těhotenství může být podáván v život ohrožujících situacích nebo při vysoké závažnosti nemoci, pokud k léčbě nemohou být použity bezpečnější léky, nebo pokud nejsou účinné.

### Kojení

Není známo, zda se fluoruracil vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že fluoruracil ovlivňuje syntézu DNA, RNA a bílkovin, nedoporučuje se matkám, aby během užívání tohoto léku kojily.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tegafur má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacient(ka) pociťuje příznaky jako závrať, ospalost nebo poruchy srdeční frekvence, nemá řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA klasifikace tříd orgánových systémů a frekvence výskytu podle MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### **Infekce a infestace**

Časté: moniliáza

Méně časté: infekce, sepse

Vzácné: příznaky leukoencefalitidy

### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Velmi časté: myelosuprese, anémie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie

Velmi vzácné: pancytopenie, agranulocytóza

### **Poruchy imunitního systému**

Není známo: anafylaxe a generalizované alergické reakce

### **Poruchy metabolismu a výživy**

Časté: dehydratace, kachexie

### **Psychiatrické poruchy**

Není známo: dezorientace, zmatenost, euforie

### **Poruchy nervového systému**

Časté: změny chuti, ztráta chuti, somnolence, závratě, nespavost, deprese, parestézie

Není známo: akutní cerebelární syndrom (který může přetrvávat i po přerušení léčby), letargie, slabost

### **Poruchy oka**

Časté: slzení, konjunktivitida, světloplachost, zhoršení vidění, nystagmus, diplopie, stenóza slzného kanálku, oční změny

### **Srdeční poruchy**

Časté: periferní edém

Méně časté: arytmie, městnavé srdeční selhání, infarkt myokardu, srdeční zástava

Velmi vzácné: ischemie myokardu, angina pectoris

### **Cévní poruchy**

Časté: tromboflebitida

### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Časté: dušnost, zhoršený kašel, glositida, faryngitida

Méně časté: plicní embolie

Vzácné: intersticiální pneumonie

Velmi vzácné: pneumonie

Není známo: epistaxe

### **Gastrointestinální poruchy**

Velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, vodnaté stolice, nechutenství, stomatitida, bolest břicha

Časté: zácpa, plynatost, křeče, dyspepsie, zánět sliznice, zánět jícnu, sucho v ústech, říhání, střevní obstrukce

Méně časté: enteritida, gastritida, duodenitida, ileitida, perforace střeva

Velmi vzácné: akutní pankreatitida, gastroduodenální vřed, gastrointestinální vředy a krvácení, enterokolitida, paralytický ileus, ascites, ischemická kolitida

### **Poruchy jater a žlučových cest**

Časté: jaterní dysfunkce

Vzácné: poškození jater (akutní hepatitida)

Velmi vzácné: alergické poškození jater (hypersenzitivní reakce), chronické selhání jater

Není známo: možná intrahepatální a extrahepatální skleróza, akalkulózní cholecystitida

### **Poruchy kůže a podkožní tkáň**

Časté: alopecie, vyrážka, exfoliativní dermatitida, vysušení a popraskání kůže, fotosenzitivita, pigmentace kůže, venózní pigmentace, pruritus, pocení, poškození nehtů

### **Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté: poruchy funkce ledvin, retence moči, hematurie  
Velmi vzácné: akutní selhání ledvin, nefrotický syndrom, inkontinence

### **Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Méně časté: impotence

### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Velmi časté: astenie  
Časté: horečka, bolest hlavy, malátnost, zimnice, bolest  
Vzácné: únava

### **Vyšetření**

Velmi časté: zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení hladin ALT, zvýšení hladin AST  
Časté: úbytek tělesné hmotnosti

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Vzhledem ke způsobu podávání není předávkování tegafurem pravděpodobné. V případě předávkování je možné očekávat klinické obtíže jako nauzeu, zvracení, průjem, gastrointestinální vředy a krvácení, útlum kostní dřeně (včetně trombocytopenie, leukopenie a agranulocytózy).

Není známo žádné specifické antidotum. Pacienty, kterým byla podána nadměrná dávka tegafuru, je třeba alespoň 4 týdny hematologicky monitorovat. V případě patologických projevů je třeba zavést příslušnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, analogy pyrimidinu

ATC skupina: L01BC03

Tegafur představuje transportní formu fluoruracilu, který se uvolní po vstřebání z mateřské látky. Fluoruracil je pyrimidinový antimetabolit s výrazným cytostatickým účinkem. Po intracelulární konverzi na nukleotid (fluorouridinmonofosfát) může teprve vzniknout vlastní léčivá látka, kterou je buď 5-fluorouridin trifosfát (FUTP) nebo 5-fluorodeoxyuridinmonofosfát (5FdUMP). Zatímco FUTP se inkorporuje do nukleových kyselin, 5FdUMP je mohutným inhibítorem thymidylát syntetázy. V obou případech je konečným výsledkem inhibice syntézy DNA, v menší míře i syntézy RNA, což se projeví omezením buněčného dělení zejména v rychle proliferujících tkáních. Protinádorovou účinnost může posílit současné podání redukovaných folátů (leukovorin). Z hlediska buněčného cyklu působí fluoruracil převážně v S-fázi.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

*Absorpce*

Po perorálním podání se tegafur rychle a úplně absorbuje z trávicího ústrojí. Mimoto při vhodném rozdělení denní dávky se dosáhne relativně stabilní plazmatické koncentrace uvolňovaného 5-fluoruracilu, která odpovídá kontinuální infuzi léku.

#### *Distribuce*

Fluoruracil se rychle distribuuje do všech tkání, do buněk proniká pasivní difúzí. Částečně prostupuje hematoencefalickou bariérou, jeho koncentrace v mozkomíšním moku dosahuje maximálně 50 % hodnot plazmatické koncentrace.

#### *Biotransformace a eliminace*

Plazmatický poločas je krátký (10-20 minut). Asi 15 % podané dávky se vyloučí v nezměněné formě ledvinami, zbytek se metabolizuje a 60-80 % se vyloučí plícemi ve formě oxidu uhličitého. Eliminační poločas je 20 hodin. Při poruše renálních funkcí je eliminace fluoruracilu prodloužena.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Mutagenita*

Mikronukleární testy prokázaly pozitivní efekt na kostní dřev myši. Fluoruracil ve velmi vysokých koncentracích vyvolával *in vitro* chromozomální zlomy ve fibroblastech křečků. Fluoruracil se prokazatelně mutageně projevoval u určitého počtu kmenů *Salmonella typhimurium* včetně TA 1535, TA 1537 a TA 1538 a u *Saccharomyces cerevisiae*, ale nikoli u kmenů *Salmonella typhimurium* TA 92, TA 98 a TA 100.

#### *Kancerogenita*

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie u zvířat, jejichž cílem by bylo určit kancerogenní potenciál fluoruracilu. Nicméně několik studií na zvířatech, sledovaných až 1 rok po perorálním nebo intravenózním podání léku, nezjistilo žádný doklad o kancerogenitě. Kancerogenní riziko u lidí není známo.

#### *Teratogenita*

Podání tegafuru těhotné ženě může způsobit poškození plodu. Bylo prokázáno, že fluoruracil působí teratogenně u laboratorních zvířat. Dávkování teratogenní pro zvířata bylo až trojnásobkem maximální doporučené lidské terapeutické dávky. Fetální malformace zahrnovaly rozštěp patra, defekty kostry a deformace tlapek a ocásků.

#### *Účinek na perinatální a postnatální vývoj*

Nebyly studovány účinky fluoruracilu na perinatální a postnatální vývoj u zvířat. Bylo však prokázáno, že fluoruracil prochází placentou a dostává se do fetálního oběhu potkana. Podání tegafuru, respektive fluoruracilu, vedlo ke zvýšené resorpci a embryoletalitě u potkanů. U samic opic vedly dávky vyšší než 40 mg/kg k potratu všech embryí vystavených fluoruracilu. U sloučenin, inhibujících syntézu DNA, RNA a bílkovin, lze očekávat nežádoucí účinky na perinatální a postnatální vývoj.

#### *Účinek na fertilitu a reprodukci*

Účinek tegafuru, resp. fluoruracilu, na fertilitu a obecnou schopnost reprodukce nebyl u zvířat adekvátně studován.

Intraperitoneální podání 125-250 mg/kg navodilo chromozomální aberace a změny organizace chromozomů spermatogonií: diferenciace spermatogonií s následnou přechodnou infertilitou byla také inhibována.

Intraperitoneální podávání týdenních dávek 25-50 mg/kg po 3 týdny během preovulační fáze oogeneze u potkaních samic podstatně snížilo frekvenci zabřeznutí. V limitované studii u králíků neměly ani jednorázová dávka 25 mg/kg, ani denní dávky 5 mg/kg po dobu 5 dnů žádný vliv na ovulaci. U sloučenin jako fluoruracil, které inhibují syntézu DNA, RNA a bílkovin, lze očekávat nežádoucí účinky na gametogenezi.

Během léčby cytotoxickým lékem se doporučuje používat nehormonální kontraceptiva.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

kyselina stearová 95%

#### **Tvrdá tobolka**

*Tělo tobolky:*

chinolinová žluť (E 104)

červený oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

želatina

*Víčko tobolky:*

Ponceau 4R (E 124)

chinolinová žluť (E 104)

oxid titaničitý (E 171)

želatina

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá HDPE lahvička s LDPE pojistným uzávěrem (Snap-off víčko), krabička.

100 tvrdých tobolek.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné speciální požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

JSC GRINDEKS

Krustpils St. 53

LV-1057 Riga

Lotyšsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/136/80-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 5. 1980

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 4. 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 9. 2020