

## **UPUTSTVO ZA LEK**

### **Fluorouracil Accord 50 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju** fluorouracil

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri  
Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

- 1.Šta je lek Fluorouracil Accord i čemu je namenjen
- 2.Šta treba da znate pre nego što primite Fluorouracil Accord
- 3.Kako se primenjuje lek Fluorouracil Accord
- 4.Moguća neželjena dejstva Fluorouracil Accord
- 5.Kako čuvati lek Fluorouracil Accord
- 6.Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### **Šta je lek Fluorouracil Accord i čemu je namenjen**

Lek Fluorouracil Accord je lek koji sadrži fluorouracil kao aktivnu supstancu.

Fluorouracil je lek koji se primenjuje u terapiji malignih oboljenja.

Lek Fluorouracil Accord se koristi za lečenje mnogih malignih oboljenja naročito tumora debelog creva, jednjaka, želuca, pankreasa, dojke, glave i vrata. Može se primenjivati u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima i sa terapijom zračenjem.

### **2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Fluorouracil Accord**

**Lek Fluorouracil Accord ne smete primati ukoliko:**

- ste alergični (preosetljivi) na fluorouracil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)
  - imate ozbiljnu infekciju ovčije boginje ili herpes (Herpes zoster, ovčije boginje),
  - ste bili na terapiji ne malignog tumora,
  - ste ozbiljno oslabljeni zbog dugotrajne bolesti ili drugih terapija Vaše bolesti (uključujući i radioterapiju)
  - je zbog primene drugih citostatika ili zračenja (radioterapije) oštećena funkcija koštane srži- uzimate brivudin, sorivudin i analoge (antivirusnih lekova)
  - ste trudni ili dojite,
  - imate ozbiljno oštećenje funkcije jetre
  - imate poznat nedostatak dihidropirimidin dihidrogenaze (DPD), enzima koji je uključen u metabolizam uracila i timina,
  - imate smanjen broj belih krvnih zrnaca ili krvnih pločica u krvi (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija,
  - fluorouracil se ne sme davati kod pacijenata koji su homozigotni za dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) .
- Recite Vašem lekaru ukoliko se bilo šta od gore navedenog odnosi na Vas pre nego što primite ovaj lek.

## Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Fluorouracil Accord

- ukoliko imate smanjen broj belih krvnih zrnaca ili krvnih pločica u krvi (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija), lekar će Vam uraditi laboratorijske analize krvi;
- ukoliko imate ranice u ustima, povišenu telesnu temperaturu, krvarenje na bilo kojem mestu ili malaksalost (ovi simptomi su posledica veoma malog broja ćelija krvi);
- ukoliko imate problema sa bubrezima;
- ukoliko imate bilo kakvih problema sa jetrom uključujući žuticu (žutu prebojenost kože i sluzokože);
- ukoliko imate problema sa srcem. Obavestite svog lekara ako imate bilo kakav bol u grudima u toku terapije i ako imate bolest srca u istoriji bolesti;
- ukoliko imate smanjenu aktivnost/nedostatak enzima DPD (dihidropirimidin dehidrogenaza);
- ukoliko ste primili veliku dozu terapijskog zračenja u predelu karlice;
- ukoliko imate neželjene reakcije gastrointestinalnog trakta (stomatitis, dijareja, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta) ili bilo kakvog krvarenja. Odmah obavestite svog lekara ako Vam se javi stomatitis (zapaljenje sluzokože usne duplje i /ili proliv dva puta dnevno.

Deficit DPD-a: nedostatak DPD-a je retko stanje koje postoji pri rođenju i to obično nije povezano sa zdravstvenim problemima ukoliko ne primete određene lekove. Ako imate ne prepoznatljivi nedostatak DPD i primete 5-fluorouracil imaćete povećani rizik od akutnog ranog početka težih oblika neželjenih dejstva navedenih u odeljku 4 - Moguća neželjena dejstva. Ako ste zabrinut za bilo koje navedeno neželjeno dejstvo, odmah se obratite vašem lekaru ili ako primetite neželjena dejstva koja nisu navedena u uputstvu (videti odeljak 4 - Moguća neželjena dejstva). Odmah se obratite vašem lekaru ako imate sledeće znakove ili simptome: nove pojave stanja konfuzije, dezorijentisanost ili na drugi način izmenjeni mentalni status, poteškoće sa ravnotežom ili koordinacijom, poremećaj vida. To bi mogli biti znaci encefalopatije i ukoliko se ne leče mogu dovesti do kome ili smrti.

## Drugi lekovi i lek Fluorouracil Accord

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko primete, donedavno ste primali ili ćete možda primiti bilo koje druge lekove.

Poznato je da lek Fluorouracil Accord stupa u interakciju sa sledećim lekovima:

- metotreksatom (koristi se u terapiji malignih oboljenja i autoimunskih oboljenja),
- metronidazolom (antibiotik koji se koristi u terapiji infekcija),
- kalcijum leukovorinom (koristi se da smanji štetne efekte antikancerskih lekova),
- alopurinolom (koristi se u terapiji velikih koncentracija mokraćne kiseline-gihta),
- cimetidinom (koristi se u terapiji gorušice i gastrointestinalnih ulkusa),
- varfarinom (koristi se za sprečavanje zgrušavanja krvi),
- interferonom alfa 2a; brivudin, sorivudin i slični lekovi (antivirusni lekovi),
- cisplatinom (koristi se u terapiji malignih oboljenja),
- fenitoinom (koristi se u terapiji epilepsije/napada),
- žive vaccine ne treba davati,
- vinorelbinom (koristi se u terapiji malignih oboljenja),
- ciklofosfamidom (koristi se u terapiji malignih oboljenja),
- levamisolom (koristi se za lečenje infekcija izazvanih parazitima ili u terapiji malignih oboljenja)
- tamoksifenom (koristi se u terapiji malignih oboljenja),

Obavestite Vašeg lekara ukoliko koristite ili ste nedavno koristili neki od ovih lekova. Lekar će odlučiti da li ćete primiti lek Fluorouracil Accord u isto vreme sa ovim lekovima.

## Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što primete ovaj lek.

Lek Fluorouracil Accord treba koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.

Lek Fluorouracil Accord ne sme primeniti ukoliko ste trudni. Ne smete zatrudneti tokom terapije ovim lekom i morate koristiti efikasan metod kontracepcije tokom terapije i do 6 meseci nakon terapije. Ukoliko tokom terapije dođe do trudnoće, morate odmah obavestiti svog lekara i otići u genetsko savetovalište.

S obzirom na to da nije poznato da li fluorouracil prelazi u majčino mleko, dojenje se mora prekinuti pre započinjanja terapije ovim lekom.

Ako ste muškarac koji je na terapiji lekom Fluorouracil Accord, savetujemo Vam da ne ostvarujete potomstvo tokom terapije i do 6 meseci nakon terapije said a potražite savete o čuvanju sperme pre lečenja, jer lek Fluorouracil Accord, može uticati na plodnost kod muškaraca.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Lek Fluorouracil Accord može izazvati neželjena dejstva kao što su mučnina i povraćanje. Takođe može izazvati neželjena dejstva na nervni sistem i poremećaje vida što može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **Lek Fluorouracil Accord sadrži natrijum**

**1 mL rastvora za injekciju/infuziju** sadrži 0,360 mmol (8,25mg) natrijuma po maksimalnoj dnevnoj dozi (600 mg/m<sup>2</sup>). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

### **3. Kako se primenjuje lek Fluorouracil Accord**

Doza leka koju ćete dobijati zavisi od Vašeg zdravstvenog stanja, telesne mase, da li ste imali u skorije vreme hiruršku intervenciju i kakva je funkcija Vaše jetre ili bubrega. Takođe će zavisiti i od rezultata laboratorijske analize krvi.

Prvi terapijski ciklus se može primenjivati na dnevnom ili u nedeljnim intervalima.

Naredni ciklusi terapije mogu se primenjivati u zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju. Takođe možete primati terapiju u kombinaciji sa terapijom zračenjem.

#### **Primena kod dece**

Lek Fluorouracil Accord se ne preporučuje za primenu kod dece.

#### **Stariji pacijenti**

Kod starijih pacijenata lek Fluorouracil Accord treba primenjivati u uobičajenim dozama, preporučim za odrasle.

Lek je namenjen za intravensku upotrebu.

Lek se pre primene mora razblažiti sa rastvorom glukoze, natrijum-hlorida ili vodom za injekcije.

Lek ćete dobiti u venu. Lek se može primeniti kao injekcija ili kao spora intravenska infuzija.

### **Ako ste primili više leka Fluoracila Accord nego što treba**

Ovaj lek će Vam dati lekar ili medicinska sestra. Malo je verovatno da ćete primiti previše ili premalo leka, međutim, obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako imate bilo kakvih nedoumica.

Međutim, ukoliko imate bilo kakvih nedoumica obratite se lekaru.

Tokom terapije, kao i nakon završetka terapije moraćete da dajete krv na analizu kako bi se stalno proveravao broj ćelija u krvi. U slučaju da je broj belih krvnih zrnaca suviše mali, terapija će možda morati da bude prekinuta.

Ako dobijete veću dozu leka nego što je neophodno, mogu se javiti mučnina, povraćanje, proliv, teški mukozitis (oštećenje sluzokoža) i gastrointestinalne ulceracije i krvarenje.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

##### **Odmah obavestite svog lekara ako se kod Vas javi bilo koji od navedenih simptoma:**

- teška alergijska reakcija – možete naglo dobiti osip praćen jakim svrabom, oticanje šaka, stopala, zglobova, lica, usana, usta ili grla (što može prouzrokovati poteškoće pri gutanju ili disanju), i možete imati osećaj da ćete se onesvestiti,
- bol u grudima
- krv u stolici ili crna stolica,
- suva usta ili ulceracije (čirevi) u ustima
- ukočenost, peckanje, tremor u rukama ili nogama
- ubrzan srčani rad i otežano disanje.
- osećaj zbuđenosti ili nestabilnosti na nogama, problemi sa koordinacijom pokreta u rukama i nogama, otežani govor, problemi sa vidom / memorijom.
- nedostatak daha

Ovo su veoma ozbiljna neželjena dejstva. Možda će Vam trebati hitna lekarska pomoć.

Neželjena dejstva leka Fluorouracil Accord su prikazana prema učestalosti:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

##### **Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata)

- Ishemijske promene na EKG-u, poremećaj nedovoljno snabdevanje organa krvlju, obično zbog blokirane arterije,
- neutropenija (izuzetno smanjen broj neutrofila u krvi),- leukopenija (izuzetno smanjen broj leukocita u cirkulišućoj krvi),
- anemija (izuzetno smanjen broj crvenih krvnih zrnaca i nedovoljno prisustvo u cirkulaciji),
- mijelosupresija (poremećaj koštane srži sa smanjenjem ili potpunim prestankom funkcije stvaranja krvnih ćelija),
- visoka telesna temperatura i nagli pad cirkulišućih belih krvnih ćelija (granulocita),
- zapaljenje sluzokože usta i digestivnog trakta,
- faringitis (zapaljenje sluzokože ždrela),
- zapaljenje rektuma ili anusa rektuma ili anusa,
- gubitak apetita,
- vodene stolice (dijareja),
- mučnina,
- povraćanje,
- gubitak kose (posebno kod žena (alopecija)),
- „sindrom šaka-stopalo“ (pojava peckanja, trnjenja, bola, otoka i crvenila dlanova i stopala), je toksična reakcija kože,
- odloženo zarastanje rana,
- krvarenje iz nosa,
- zapaljenje jednjaka,
- umor,
- malaksalost,
- povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi,
- infekcije.

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata):

- Angina pectoris (osećaj stezanja i jak bol u grudima koji je povezan sa nedovoljnim snadbevanjem krvi do srca),
- smanjen broj belih krvnih zrnaca praćen simptomima povišene telesne temperature.

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata):

- poremećaj srčanog ritma,
- infarkt,
- ishemija miokarda (gubitak kiseonika srčanog mišića),
- miokarditis (zapaljenje srčanog mišića),
- srčana slabost (insuficijencija),
- dilatativna kardiomiopatija (vrsta srčane bolesti u kojoj je srčani mišić znatno uvećan, zgusnut i/ili stegnut),
- srčani udar,
- nizak krvni pritisak,
- pospanost,
- dehidracija,
- bakterijska infekcija tkiva ili krvi,
- čirevi (ranice) i krvarenja u gastroenterstinalnom traktu,
- ritmički pokreti očiju,
- glavobolja,
- osećaj nestabilnosti i ravnoteže, simptomi Parkinsonove bolesti (progresivni poremećaji kretanja praćeni drhtavicom, rigidnošću, sporim pokretima),
- piramidalni znaci,
- fizička i opšta slabost,
- zapaljenje koža,
- promene na koži (uključujući suhu kožu, eroziju fisura, crvenilo kože, pruritični makulopapularni osip (osip koji je nastao na donjim ekstremitetima i napredovao do ruku, a zatim i do grudi),
- erupcija kože koja prati određene zarazne bolesti,
- svrab na koži,
- osetljivost na svetlost (fotosenzitivnost),
- hiperpigmentacija kože,
- prugasta pigmentacija ili depigmentacija u blizini vena,
- promene na noktima (npr: difuzna površinska pigmentacija, hiperpigmentacija, distrofija noktiju, bol i zadebljanje noktiju),
- *Paronychia* (zapaljenje tkiva oko nokta zapaljenje nokatnog ležišta sa formiranjem gnoja),
- poremećaj stvaranja sperme ili jajnih ćelija,
- pojačano suzenje očiju,
- zamućen vid,
- zapaljenje ili crvenilo beonjače i donje strane kapka,
- poremećaj pokreta očiju,
- optički neuritis ( poremećaj vida koga karakteriše zapaljenje optičkog nerva),
- pojava duplih slika,
- smanjenje vizuelne oštine,
- povećana osetljivost na svetlost, averzija na sunčevu svetlost i osvetljena mesta,
- okularna bolest koju karakteriše hronično zapaljenje ivice kapka,
- izvrtnje donjeg kapka ka spolja,
- blokiranje suznih kanala,
- sloj i masa mrtvog tkiva od koga se odlubljuje nokatna površina, praćena bolom i zapaljenjem,
- oštećenje ćelija jetre euforija.

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata):

- generalizovane alergijske reakcije (anafilaksa)
- smanjena cirkulacija krvi u mozgu, crevima i ekstremitetima
- promene boje prstiju a povremeno i drugih delova tela
- stvaranje krvnih ugrušaka u arterijama i venama

- oštećenje ćelija jetre
- oticanje (zapaljenje krvnih sudova) koje je uzrokovano nastajanjem krvnih ugrušaka.
- sistemska vazodilatacija (širenje krvnih sudova) koji dovodi do drastičnog smanjenja krvnog pritiska
- reverzibilna stanja kofuzije
- povećanje vrednosti hormona štitaste žlezde T4 (ukupan tiroksin) i T3 (ukupan tri jod tiroksin)

**Veoma retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata):

- srčani zastoj i iznenadna srčana smrt
- simptomi leukoencefalopatije (bolesti koje utiču na belu supstancu mozga), uključujući i ataksiju (gubitak sposobnosti kordinacije mišićnih pokreta)
- teškoće u govoru
- stanje konfuzija
- mentalna konfuzija i oslabljena svest o vremenu, mestu i identitetu
- abnormalna mišićna slabost ili zamor
- akutni cerebelarni sindrom
- delimičan ili potpuni gubitak sposobnosti za verbalnu komunikaciju ili pisanje
- konvulzije ili koma kod pacijenata koji primaju velike doze 5-fluorouracil ili kod pacijenata sa nedostatkom enzima dihidropirimidin dehidrogenaze
- oštećenje bubrega
- oštećenje ćelija jetre (slučajevi sa smrtnim ishodom) zapaljenje žučne kese
- sporo, progresivno, oštećenje manjih žučnih kanala
- dezorijentacija
- srčani udar

#### **Nepoznata učestalost**

- povišena telesna temperatura
- trnjenje i slabost u rukama i nogama
- promene boje vena proksimalno od mesta ubrizgavanja
- ubrzan srčani ritam (tahikardija), zadihanost
- hiperamonemična encefalopatija (poremećaj funkcije mozga uzrokovan povećanim vrednostima amonijaka).

Ako se bilo koje od navedenih neželjenih dejstava pogorša, ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, posavetujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

#### **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta, ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite

Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **5. Kako čuvati lek Fluorouracil Accord**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Fluorouracil Accord posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju nakon "Važi do:". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

## Uslovi čuvanja

Rok upotrebe neotvorene bočice: 24 meseca (2 godine)

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice: Upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja sa infuzionim rastvorima:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon razblaživanja, u 5 % rastvoru glukoze i 0,9 % rastvoru natrijum-hlorida ili vode B.P koncentracije 0,98 mg/ mL fluorouracila tokom 24 sata, ako se čuva na temperaturi do 25°C.

U mikrobiološkom pogledu, pripremljeni rastvor bi trebalo odmah iskoristiti. Ukoliko se ne iskoristi odmah, vreme čuvanja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 časa na temperaturi od 2°C -8°C, osim ukoliko se ne upotrebi odmah i ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontinuiranim i aseptičnim uslovima.

## Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

pH fluorouracila je 8,9 a maksimalna stabilnost leka je u opsegu 8,6-9,4.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3 Sažetka karakteristika leka.

Ukoliko usled izlaganja niskim temperaturama dođe do formiranja taloga, talog ponovo rastvoriti zagrevanjem na temperaturi do 60°C uz snažno mućkanje, a zatim hladiti do temperature tela pre primene. Proizvod treba odbaciti ukoliko je rastvor smeđe ili tamnožute boje.

Ne upotrebljavati ukoliko primetite oštećenje pakovanja ili su čestice kristala vidljive.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### 6.Šta sadrži lek Fluorouracil Accord

Aktivna supstanca je fluorouracil.

1 mL rastvora za injekciju /infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.

Jedna bočica od 5 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 250 mg fluorouracila.

Jedna bočica od 10 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 500 mg fluorouracila

Jedna bočica od 20mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 1000 mg fluorouracila

Jedna bočica od 100 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 5000 mg fluorouracila

Pomoćne supstance:

Natrijum-hidroksid (sredstvo za podešavanje pH); hlorovodonična kiselina (sredstvo za podešavanje pH); azot; voda za injekcije.

### Kako izgleda lek Fluorouracil Accord i sadržaj pakovanja.

Bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor, u providnim staklenim bočicama, prilikom kontrole kvaliteta rastvor mora biti bez mehaničkih onečišćenja.

Unutrašnje pakovanje je providna staklena bočica ( staklo tip I) sa gumenim čepom i aluminijskim prstenom sa "flip off" poklopcem, boje lavande. Veličina pakovanja: 5 mL; 10mL; 20 mL i 100 mL.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

## Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

EVROPA LEK PHARMA D.O.O.

Bore Stankovića br 2, Beograd

Proizvođač

ACCORD HEALTHCARE LIMITED,  
319 Pinner Road, Sage House, Ground Floor, Harrow, Velika Britanija

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

April, 2020.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

**Broj i datum dozvole:**

Fluorouracil Accord, rastvor za injekciju/infuziju, 50mg/mL, bočica 1 x 100 mL:

515-01-03524-18-001 od 01.04.2020.

Fluorouracil Accord, rastvor za injekciju/infuziju, 50mg/mL, bočica 1 x 20 mL:

515-01-03523-18-001 od 01.04.2020.

Fluorouracil Accord, rastvor za injekciju/infuziju, 50mg/mL, bočica 1 x 10 mL:

515-01-03522-18-001 od 01.04.2020.

Fluorouracil Accord, rastvor za injekciju/infuziju, 50mg/mL, bočica 1 x 5 mL:

515-01-03521-18-001 od 01.04.2020.

<----->

**SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:**

Terapijske indikacije

Fluorouracil je indikovano kod odraslih.

Fluorouracil je indikovano za lečenje sledećih malignih i dijagnostikovanih bolesti:

- metastatski i kolorektalni kancer;
- kao adjuvantna terapija kod kancera kolona i rektuma;
- uznapredovali kancer želuca;
- uznapredovali kancer pankreasa;
- uznapredovali ezofagealni kancer;
- uznapredovali ili metastatski kancer dojke;
- kao adjuvantna terapija kod pacijenata sa operativnim primarnim invazivnim kancerom dojke;
- neoperabilni lokalno uznapredovali kancer skvamoznih ćelija glave i vrata kod prethodno nelečenih pacijenata.
- lokalni recidivni ili metastatski kancer skvamoznih ćelija glave i vrata.

Doziranje i način primene

Doziranje

Fluorouracil treba primenjivati samo pod nadzorom kvalifikovanog lekara sa velikim iskustvom primene u hemioterapiji antineoplastičima. Pacijenti se moraju pažljivo i često pratiti tokom lečenja. Rizici i koristi se moraju pažljivo razmotriti pojedinačno za svakog pacijenta i pre svake terapije.

Način primene

Fluorouracil se može primeniti kao intravenska bolus injekcija, infuzija ili kontinuirana infuzija od nekoliko dana.

Mere predostrožnosti koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka kao i uputstvo za razblaženje leka pre primene pogledati odeljak „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”.

## Intravenska primena

Doza leka fluorouracil i raspored terapija zavise od izabranog režima lečenja, indikacija, opšteg statusa i prethodne terapije pacijenta. Režimi terapije variraju kod kombinacija 5-fluorouracila sa drugim citostatskim lekovima ili istovremenom upotrebom folinske kiseline.

Broj ciklusa treba da odredi lekar koji vodi terapiju u zavisnosti od lokalnih protokola i smernica lečenja, uzimajući u obzir efikasnost i podnošljivost terapije pojedinih pacijenata.

Početak terapije treba sprovoditi u bolničkim uslovima.

Smanjenje doze se preporučuje kod pacijenata koji imaju neko od sledećih stanja:

1. kaheksiju
2. veliku hiruršku intervenciju tokom zadnjih 30 dana
3. smanjenu funkciju koštane srži
4. oštećenu funkciju jetre ili bubrega.

Odrasle i starije pacijente koji primaju fluorouracil potrebno je pratiti pre svake doze zbog hematološke (broj trombocita, leukocita i granulocita), gastrointestinalne (stomatitis, dijareja, krvarenja iz gastrointestinalnog trakta) i neurološke toksičnosti i ako je neophodno, doza fluorouracila može biti smanjena ili obustavljena.

Neophodnost prilagođavanja doze ili ukidanje leka zavisi od pojave neželjenih dejstava na lek. Hematološka toksičnosti kao što je smanjeni broj leukocita ( $\leq 3500/\text{mm}^3$ ) i/ili broj trombocita ( $\leq 100000/\text{mm}^3$ ) mogu zahtevati prekid terapije. U zavisnosti od kliničkog toka, ordinirajući lekar mora da donese odluku o daljem toku lečenja.

## Kolorektalni kancer

Fluorouracil se koristi u lečenju kancera kolona i rektuma u brojnim terapijskim režimima.

Fluorouracil je poželjno primenjivati sa folinskom kiselinom. Uobičajeni terapijski režim je da se kombinuju fluorouracil i folinska kiselina sa drugim hemioterapijskim lekovima kao što su Irinotekan (FOLFIRI i FLIRI), Oksaliplatin (FOLFOX) ili istovremeno Irinotekan i Oksaliplatin (FOLFIRINOX).

Najčešće korišćena doza fluorouracila varira od 200-600 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Takođe doza varira od načina primene, putem intravenskog bolusa ili kao kontinuirana intravenska infuzija. Raspored doza takođe varira od režima hemioterapije, a doza fluorouracila se može ponoviti nedeljno, dvonedeljno ili mesečno.

Broj ciklusa varira u zavisnosti od terapijskog režima koji se koristi kao i od kliničke odluke zasnovane na uspešnosti i podnošljivosti terapije.

## Kancer dojke

U režimima hemioterapije, fluorouracil se najčešće koristi u kombinaciji sa ciklofosfamidom, i metotreksatom (CMF), ili epirubicinom, ciklofosfamidom (FEC) ili metotreksatom i leukovorinom (MFL). Uobičajeni raspon doziranja je 500- 600 mg/m<sup>2</sup> telesne površine kao intravenozni bolus i po potrebi ponavlja se svake 3-4 nedelje. U adjuvantnoj terapiji primarnog invazivnog kancera dojke trajanje terapije se obično odvija u 6 ciklusa.

## Kancer želuca i kancer gastroezofagialnog spoja

Trenutno se preporučuje perioperativna hemioterapija sa ECF režimom (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil) Preporučena dnevna doza fluorouracila je 200 mg/m<sup>2</sup> telesne površine kao kontinuirana intravenska infuzija tokom 3 nedelje. Preporučuje se 6 ciklusa, ali to zavisi od uspeha terapije i podnošljivosti leka od strane pacijenta.

## Kancer ezofagusa

Fluorouracil se obično koristi u kombinaciji sa cisplatinom; ili cisplatinom i epirubicinom; ili epirubicinom i oksaliplatinom. Dnevna doza varira između 200 i 1000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine kao kontinuirana intravenska

infuzija tokom nekoliko dana i ponavlja se ciklično u zavisnosti od režima.

Kod kancera koji uključuju donji deo jednjaka, perioperativna hemioterapija sa ECF režimom (epirubicin, cisplatin, fluorouracil) se najčešće primenjuje.

Preporučena dnevna doza fluorouracila je 200 mg/m<sup>2</sup> telesne površine tokom 3 nedelje i ponavljanje je ciklično. U vezi primene fluorouracila/cisplatina u kombinaciji sa radioterapijom, pogledati literaturu.

#### Kancer pankreasa

Poželjno je da se fluorouracil primenjuje u kombinaciji sa folinskom kiselinom ili gemcitabinom. Dnevna doza varira između 200-500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine kao intravenska bolusna injekcija ili intravenska infuzija u zavisnosti od režima doziranja i ponavlja se ciklično.

#### Kancer glave i vrata

Poželjno je da se fluorouracil primenjuje u kombinaciji sa cisplatinom ili karboplatinom. Dnevna doza varira između 600-1200 mg/m<sup>2</sup> telesne površine dnevno kao kontinuirana intravenska infuzija tokom nekoliko dana i ponavljanje je ciklično u zavisnosti od režima doziranja. U vezi primene fluorouracila/cisplatina ili karboplatina u kombinaciji sa radioterapijom, pogledati literaturu.

### **Posebne populacije**

#### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Preporučuje se oprez i može biti potrebno smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

#### Pedijatrijska populacija

Fluorouracil se ne preporučuje za upotrebu kod dece zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka.

#### Starije osobe

Kod starijih pacijenata fluorouracil treba primenjivati u uobičajenim dozama, preporučenim za odrasle.

#### Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku „Lista pomoćnih supstanci”.

Fluorouracil je kontraindikovano u sledećim slučajevima kod:

- ozbiljnih infekcija (npr. herpes zoster, varicela),
- pacijenata koji su u lošem fizičkom stanju (ozbiljno oslabljeno stanje),
- depresije koštane srži nakon radioterapije ili lečenje sa drugim antineoplastičima,
- u terapiji nemalighnih oboljenja,
- teškog oštećenja funkcije jetre,
- fluorouracil (5-FU) se ne sme davati u kombinaciji sa brivudinom, sorivudinom ili analozima. Brivudin, sorivudin i analozi su potencijalni inhibitori 5-FU-metabolizovanog enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (videti odeljke „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija” u Sažetku karakteristika leka),
- Fluorouracil (5FU) se ne sme davati kod pacijenata koji su homozigotni za dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),
- Fluorouracil je strogo kontraindikovano kod trudnica i dojilja (videti odeljak „Plodnost, trudnoća i dojenje” u Sažetku karakteristika leka 4.6),
- kod pacijenata sa poznatim potpunim odsustvom aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka).

#### Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preporuka je da se fluorouracil primenjuje samo pod strogim nadzorom kvalifikovanog lekara koji je upoznat sa primenom potentnih antimetabolita i ima mogućnosti za redovno kliničko, biohemijsko i hematološko praćenje u toku i nakon primene terapije.

Svi pacijenti moraju da budu primljeni na bolničko lečenje pre započinjanja terapije.

Terapija fluorouracilom obično je praćena pojavom leukopenije, najmanji broj leukocita javlja se negde između 7. i 14. dana tokom prvog ciklusa lečenja, ali povremeno se taj period produži na 20 dana. Broj leukocita se obično normalizuje do 30-og dana terapije. Preporučuje se dnevno praćenje broja trombocita i leukocita, i ukoliko se broj trombocita smanji na  $100\,000/\text{mm}^3$  ili broj leukociti bude ispod  $3500/\text{mm}^3$  terapiju treba prekinuti.

Ukoliko je broj leukocita manji od  $2000/\text{mm}^3$  i posebno ako se javlja granulocitopenija, preporučuje se da se pacijent stavi u izolaciju u bolnici i primeni odgovarajuća terapija kako bi se izbegla sistemska infekcija. Lečenje fluorouracilom treba prekinuti sa pojavom prvih znakova ulceracije u ustima ili ako se jave gastrointestinalna neželjena dejstva kao što su stomatitis, dijareja, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta ili hemoragija na bilo kom mestu. Odnos između efikasne i toksične doze je mali, zbog toga je gotovo nemoguć terapijski odgovor bez određenog stepena toksičnosti. Nega mora biti uzeta u obzir pri selekciji pacijenata i prilagođavanju doze. Terapiju treba prekinuti u slučaju teške toksičnosti.

### Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je povezana sa fluoropirimidinskom terapijom, i uključuje infarkt miokarda, anginu, aritmije, miokarditis, kardiogeni šok, iznenadnu smrt i elektrokardiografske promene (uključujući i veoma retke slučajeve produženja QT intervala). Ovi neželjeni događaji su češći kod pacijenata koji primaju kontinuiranu infuziju fluorouracila umesto bolusne injekcije. Prethodna istorija bolesti koronarnih arterija može biti faktor rizika za neželjene reakcije na srcu. Stoga treba voditi računa o lečenju pacijenata koji su imali bolove u grudima tokom ciklusa terapije ili pacijenata sa srčanim oboljenjima u istoriji bolesti. Srčanu funkciju treba redovno pratiti tokom terapije fluorouracilom. U slučaju teške kardiotoksičnosti terapiju treba prekinuti.

Fluorouracil treba koristiti sa velikim oprezom kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega, jetre ili žuticom. Izolovani slučajevi angine pectoris, poremećaji u elektrokardiografskom zapisu EKG-u i retko infarkt miokarda prijavljeni su nakon terapije fluorouracilom. Poseban oprez je neophodan kod pacijenata koji su imali bolove u grudima tokom terapije ili imaju bolesti srca u istoriji bolesti.

### Encefalopatija

Slučajevi encefalopatije (uključujući hiperamonemičnu encefalopatiju, leukoencefalopatiju) povezani sa terapijom 5-fluorouracilom prijavljeni su iz postmarketinških izvora. Znaci ili simptomi encefalopatije su izmenjeni mentalni status, konfuzija, dezorijentacija, koma ili ataksija. Ukoliko se kod pacijenta javi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinuti terapiju i proveriti koncentraciju amonijaka u serumu. U slučaju povećane koncentracije amonijaka u serumu, započeti terapiju smanjivanja koncentracije amonijaka. Potreban je oprez pri davanju fluorouracila pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre. Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre mogu imati povećan rizik od hiperamonemije i hiperamonemične encefalopatije.

### Deficijencija dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

U retkim slučajevima, neočekivana teška toksičnost (npr. stomatitis, dijareja, zapaljenje sluzokože, neutropenija i neurotoksičnost) povezana sa primenom 5-fluorouracila je pripisana nedostatku aktivnosti DPD-a.

Pacijenti sa malom aktivnošću ili izostankom aktivnosti DPD-a, enzima koji je uključen u degradaciju fluorouracila, imaju povećan rizik od teških, životno-ugrožavajućih ili neželjenih reakcija sa smrtnim ishodom uzrokovanih fluorouracilom. Iako nedostatak DPD-a ne može biti precizno definisan, poznato je da pacijenti sa određenim homozigotnim ili određenim višestrukim heterozigotnim mutacijama u lokusu gena DPYD (npr. DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 varijante), koje mogu dovesti do potpunog ili skoro potpunog izostanka DPD enzimske aktivnosti (određuje se laboratorijskim testovima), imaju najveći rizik od životnougrožavajuće ili toksičnosti sa smrtnim ishodom i ne treba ih lečiti 5-fluorouracilom (videti odeljak „Kontraindikacije” u Sažetku karakteristika leka). Nijedna doza se nije pokazala bezbedna za pacijente sa potpunim izostankom aktivnosti DPD-a.

Za pacijente sa određenim heterozigotnim varijantama DPYD gena (uključujući DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 varijante) je pokazano da imaju povećan rizik od teške toksičnosti kada se leče fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog DPYD\*2A genotipa u DPYD genu kod pacijenata bele rase je oko 1%, 1,1% za c.2846A>T, 2,6-6,3% za varijante c.1236G>A/HapB3 i 0,07-0,1% za c.1679T>G. Preporučuje se genotipizacija ovih alela za identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od teške toksičnosti. Podaci o učestalosti ovih DPYD varijanti u populacijama drugih rasa osim bele, su ograničeni. Ne može se isključiti mogućnost da i druge retke varijante mogu biti povezane sa povećanim rizikom od teške toksičnosti.

Pacijente sa delimičnim nedostatkom DPD-a (kao što su oni sa heterozigotnim mutacijama u DPYD genu) i za koje se smatra da koristi od terapije 5-fluorouracilom nadmašuju rizike (uzimajući u obzir prikladnost alternativnog hemoterapijskog protokola koji ne uključuje fluoropirimidine), treba lečiti uz naročit oprez i treba sprovesti često praćenje sa prilagođavanjem doze prema toksičnosti. Smanjenje početne doze kod ovih pacijenata može se uzeti u obzir da bi se izbegla ozbiljna toksičnost. Ne postoje dovoljni podaci za preporuku specifične doze kod pacijenata sa delimičnom aktivnošću DPD-a koja se meri specifičnim testom. Prijavljeno je da varijante DPYD\*2A, c.1679T>G dovode do većeg smanjenja enzimske aktivnosti u odnosu na druge varijante sa većim rizikom od neželjenih dejstava. Posledice koje smanjenje doze ima na efikasnost su trenutno neizvesne. Zbog toga, u odsustvu ozbiljne toksičnosti, doza se može povećati uz pažljivo praćenje pacijenta.

Pacijenti sa negativnim testom na gore navedene alele mogu i dalje biti u riziku od teških neželjenih događaja. Kod pacijenata sa neprepoznatim nedostatkom DPD-a lečenih 5-fluorouracilom, kao i kod onih pacijenata sa negativnim testom na specifične varijacije DPYD gena, mogu se javiti životno ugrožavajuće toksičnosti koje se manifestuju kao akutna predoziranja (videti odeljak „Predoziranje” u Sažetku karakteristika leka). U slučaju akutne toksičnosti stepena 2 - 4, terapija mora odmah biti prekinuta. Trajni prekid terapije treba uzeti u obzir na osnovu kliničke procene početka, trajanja i ozbiljnosti posmatranih toksičnosti.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) igra važnu ulogu u metabolizmu fluorouracila. Postoje izveštaji koji ukazuju na povećanje toksičnosti fluorouracila kod pacijenata sa smanjenom aktivnošću/nedostatkom enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Ako je primenljivo, određivanje DPD enzimske aktivnosti treba označiti pre terapije sa 5-fluoropirimidinom.

Analozi nukleozida, npr. brivudin i sorivudin, koji utiču na DPD aktivnost mogu da uzrokuju povećanu koncentraciju u plazmi i povećanu toksičnost fluoropirimidina (videti odeljak „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija” u Sažetku karakteristika leka). Iz tog razloga je neophodno da prođu četiri nedelje između primene fluorouracila i brivudina, sorivudina.

Ako dođe do slučajne primene analognih nukleozida kod pacijenata koji su pod terapijom fluorouracilom, potrebno je sprovesti efikasne mere u cilju smanjenja toksičnosti fluorouracila. Preporučuje se hitna hospitalizacija i otpočinjanje svih mera da se spreče sistemske infekcije i dehidratacija.

Kod pacijenata koji primaju terapiju fluorouracila treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama zbog potencijano ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Potrebno je izbegavati kontakt sa osobama koje su nedavno primile vakcinu protiv polio virusa.

Ne preporučuje se produženo izlaganje sunčevoj svetlosti zbog rizika od fotosenzibilnosti.

Primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su primili terapiju visokih doza zračenja u terapiji karlice

#### Kombinacija 5-fluorouracila i folinske kiseline

Profil toksičnosti 5-fluorouracila može biti poboljšan ili se može promeniti primenom folinske kiseline. Najčešće manifestacije toksičnosti su leukopenija, mukozitis, stomatitis i/ili dijareja, što može biti dozna ograničavajući faktor. Kada se 5-fluorouracil i folinska kiselina koriste u kombinaciji, doza 5-fluorouracila mora biti smanjena u slučajevima toksičnosti u većoj meri nego kada se 5-fluorouracil koristi sam. Toksičnost koja je primećena kod pacijenata koji su lečeni kombinacijom 5-fluorouracila i folinske kiseline

su kvalitativno slični onima koji su primećeni kod pacijenata lečenih samo 5-fluorouracilom.

Gastrointestinalne toksičnosti su češće primećene i mogu biti teže ili čak i životno ugrožavajuća (naročito stomatitis i dijareja). U teškim slučajevima, kombinovana terapija 5-fluorouracilom i folinskom kiselinom mora da bude prekinuta, i započeti suportivnu intravensku terapiju. Pacijente treba odmah uputiti da se jave lekaru, ako je stomatitis (blagi do umereni čirevi) i/ili dijareja (vodena stolica ili pokreti creva) dva puta dnevno.

Posebnu pažnju treba posvetiti lečenju starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oslabljenim nutritivnim statusom, koji mogu biti pod povećanim rizikom od teške toksičnosti.

Žene u generativnom periodu i muškarci moraju koristiti efikasnu kontracepciju tokom terapije i do šest meseci nakon terapije.

Pacijenti koji uzimaju fenitoin istovremeno sa fluorouracilom moraju biti podvrgnuti redovnom testiranju zbog mogućnosti povećanih vrednosti fenitoina u plazmi.

Lek Fluorouracil Accord sadrži natrijum:

1 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 7,78 mmol (178, 2 mg) natrijuma po maksimalnoj dnevnoj dozi (600 mg/m<sup>2</sup>). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pokazano je da različiti lekovi vrše biohemijsku modulaciju anti tumorske efikasnosti ili toksičnosti fluorouracila, kao što su metotreksat, metronidazol, leukovorin, inteferon alfa i alopurinol.

Efikasnost i toksičnost 5-fluorouracila se povećava kada se 5-fluorouracil koristi u kombinaciji sa folinskom kiselinom. Neželjena dejstva mogu biti više naglašena i može doći do teške dijareje.

Uočene su dijareje koje su opasne po život ako se 600 mg/m<sup>2</sup> fluorouracila (primenjuje intravenskom bolus infekcijom jednom nedeljno) daje istovremeno sa folinskom kiselinom.

U kombinaciji sa drugim mijelosupravnim supstancama neophodno je prilagoditi dozu.

Prateća ili prethodna terapija zračenjem može zahtevati smanjenje doze. Kardiotoksičnost antraciklina može biti povećana.

Kombinaciju fluorouracila sa klozapinom treba izbegavati zbog povećanog rizika od agranulocitoze.

Povećana učestalost cerebralnog infarkta je zabeležena kod pacijenata sa orofaringealnim kancerom koji su primali fluorouracil i cisplatin.

Zabeležen je porast protrombinskog vremena i INR prilikom početnog režima doziranja fluorouracila kod nekoliko pacijenata na stalnoj terapiji varfarinom.

Enzim dehidropirimidin dehidrogenaza ima važnu ulogu u metabolizmu fluorouracila. Nukleozidni analozi, npr. brivudin i sorivudin, mogu indukovati povećanje vrednosti plazma koncentracije fluorouracila ili drugih fluoropirimidina što može biti praćeno toksičnim reakcijama. Iz tog razloga je neophodno da prođe period od četiri nedelje između primene fluorouracila i brivudina, sorividuna i drugih srodnih analoga. Ako je moguće, odrediti aktivnost enzima DPD pre tretmana sa 5-fluoropirimidinom.

Cimetidin, metronidazol, i interferoni mogu povećati vrednosti 5-fluorouracila u plazmi, čime se povećava toksičnost 5-fluorouracila.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju fenitoin i fluorouracil zabeleženo je povećanje vrednosti fenitoina u plazmi, što za posledicu ima pojavu simptoma toksičnosti fenitoina.

Fluorouracil pojačava delovanje drugih citostatika i terapiju zračenjem (videti odeljak „Doziranje i način primene”)

Kod pacijenata koji primaju ciklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracil, dodavanjem diuretika tiazida dovelo je do značajnog smanjenja broja granulocita u odnosu na pacijente koji ne primaju tiazide. Kod pacijenata koji su primali 5-fluorouracil u kombinaciji sa levamisolom uočena je hepatotoksičnost (povećanje alkalnih fosfataza, transaminaza ili bilirubina).

Kod pacijenata sa kancerom dojke koji dobijaju kombinovanu terapiju sa ciklofosfamidom, metotreksatom, fluorouracilom i tamoksifenom pokazan je povećan rizik od pojave tromboembolijskih događaja.

U slučaju istovremene primene vinorelbina i fluorouracila/folinske kiseline, može se javiti ozbiljni, potencijalno životno ugrožavajući mukozitis. Vakcinisanje živim vakcinama treba izbegavati kod pacijenata koji imaju oslabljeni imunski sistem.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i dobro kontrolisanih studija kod trudnica, ali su zabeležena oštećenja fetusa i spontani pobačaji pri primeni leka.

Žene u generativnom periodu treba savetovati da izbegavaju da zatrudne i da koriste efikasan metod kontracepcije tokom terapije fluorouracilom i do 6 meseci nakon primenjene terapije (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka). Ako se lek primenjuje tokom trudnoće, ili ukoliko pacijentkinja ostane trudna dok je na terapiji ovim lekom, treba u potpunosti da bude informisana o potencijalnoj opasnosti za fetus i preporučuje se genetsko savetovanje.

Dojenje

S obzirom na to da nije poznato da li se fluorouracil izlučuje u majčino mleko, dojenje se mora prekinuti ako je majka na terapiji 5-fluorouracilom.

Plodnost

Muškarcima koji su na terapiji fluorouracilom se savetuju da ne ostvaruju potomstvo tokom i do 6 meseci nakon prestanka terapije (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka).

Savet o čuvanju sperme treba zatražiti pre lečenja zbog mogućnosti ireverzibilnog steriliteta uzrokovanog terapijom 5-fluorouracilom.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Fluorouracil može izazvati neželjena dejstva kao što su mučnina i povraćanje. Takođe, može izazvati neželjena dejstva na nervni sistem i vizuelne promene koje mogu ometati sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Učestalost neželjenih dejstava je definisana prema sledećoj konvenciji:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Veoma retko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

**Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Veoma često: mijelosupresija (početak: 7-10 dana, nadir: 9-14 dana, oporavak: 21-28 dana), neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza, anemija i pancitopenija.

Često: febrilna neutropenija

### **Poremećaji imunskog sistema**

Veoma često: bronhospazam, imunosupresija sa povećanim rizikom od infekcija

Retko: generalizovana alergijska reakcija, anafilaksa, anafilaktički šok.

### **Infekcije i infestacije**

Veoma često: infekcije

### **Endokrini poremećaji**

Retko: povećanje vrednosti T4 (ukupni tiroksin), povećanje vrednosti T3 (ukupni tri-jod-tironin).

### **Poremećaji metabolizma i ishrane:**

Veoma često: hiperurikemija

### **Psihijatrijski poremećaji**

Povremeno: euforija.

Retko: reverzibilno stanje konfuzije.

Veoma retko: dezorijentisanost.

### **Poremećaji nervnog sistema**

Povremeno: nistagmus, glavobolja, vrtoglavica, simptomi *Parkinson*-ove bolesti, piramidalni znaci, euforija i pospanost.

Veoma retko: simptomi leukoencefalopatije uključujući ataksiju, akutni moždani sindrom, dizartija, stanje konfuzije, dezorijentisanost, mijastenija, afazija, kovulzija ili koma, insuficijencija bubrega.

Nepoznato: može se javiti periferna neuropatija, hiperamonemična encefalopatija.

### **Poremećaji oka**

Sistemska terapija fluorouracila povezana je sa pojavom različitih vrsta toksičnosti očiju.

Povremeno: prekomerna lakrimacija, zamućen vid, poremećaj očnih pokreta, optički neuritis, diplopija, smanjenje oštine vida, fotofobija, konjuktivitis, blefaritis, ektripija, dakriostenozna.

### **Kardiološki poremećaji**

Veoma često: ishemijski poremećaji na elektrokardiogramu EKG-u:

Često: bol u grudima nalik angini pectoris.

Povremeno: aritmija, infarkt miokarda, ishemija miokarda, miokarditis, insuficijencija srca, dilatativna kardiomiopatija, kardiogeni šok.

Veoma retko: srčani zastoj i iznenadna srčana smrt.

Kardiotoksični neželjeni događaji se najčešće javljaju tokom ili u okviru nekoliko sati nakon prvog ciklusa lečenja. Postoji povećani rizik od kardiotoksičnosti kod pacijenata sa prethodnim koronarnim srčanim oboljenjem ili kardiomiopatijom.

Nepoznato: tahikardija, zadihanost, perikarditis.

### **Vaskularni poremećaji**

Retko: cerebralna, intestinalna i periferna ishemija, *Raynaud*-ov sindrom, tromboembolija, tromboflebitis.

Povremeno: hipotenzija.

### **Gastrointestinalni poremećaji**

Veoma često: Gastrointestinalni poremećaji su veoma česti i mogu biti životno ugrožavajući: mukozitis (stomatitis, ezofagitis, faringitis, proktitis), anoreksija, vodena dijareja, povraćanje, mučnina.

Povremeno: dehidracija, sepsa, gastrointestinalna ulceracija i krvarenje (može dovesti do prekida terapije).

### **Hepatobilijarni poremećaji**

Retko: oštećenje ćelija jetre.

Veoma retko: nekroza jetre (slučajevi sa fatalnim ishodom) bilijarna skleroza, holecistitis.

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Veoma često: U značajnom broju slučajeva javlja se alopecija i to posebno kod žena, ali je reverzibilna. Sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije (sindrom šaka-stopalo) je zabeležen kod produžene primene i kontinuirane infuzije velikih doza leka. Sindrom počinje sa dizestezijom dlanova i tabana koja progredira do bola i osetljivosti. Ovo je povezano sa simetričnim otokom i eritemom šaka i stopala.

Povremeno: Dermatitis, (na pr. suva koža, erozija fisura, eritem, makulopapularni osip sa svrabom, egzantem, fotoosetljivost, hiperpigmentacija kože, prugasta hiperpigmentacija ili depigmentacija u blizini vena.

Promene na noktima (npr. difuzna površinska plava pigmentacija, hiperpigmentacija, distrofija noktiju, bol i zadebljanje nokatnog ležišta, zanoktice) i oniholiza.

### **Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki**

Retko: Poremećaj spermatogeneze i ovulacije.

### **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene**

Veoma često: odloženo zaceljivanje rana, epistaksa, slabost, malaksalost, umor.

Nepoznato: povišena telesna temperatura, promena boje vena proksimalno od mesta primene injekcije.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Preoziranje**

Simptomi i znaci preoziranja fluorouracilom su kvalitativno slični neželjenim reakcijama na lek, ali su obično više izraženi, i to naročito, sledeće neželjene reakcije: mučnina, povraćanje, dijareja, gastrointestinalne ulceracije i krvarenja, supresija koštane srži (uključujući trombocitopeniju, leukopeniju i agranulocitozu).

Terapija obuhvata prekid primene fluorouracila i primenu suportivnih mera (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka)

Najmanje četiri nedelje je potrebno pratiti hematološke parametre pacijenata koji su bili izloženi prekomernim dozama fluorouracila. Ukoliko se jave poremećaji u laboratorijskim rezultatima krvi, potrebno je primentiti odgovarajuću terapiju.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid (sredstvo za podešavanje pH);

hlorovodonična kiselina (sredstvo za podešavanje pH);

azot;

voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Fluorouracil je inkompatibilan sa folnom kiselinom, Karboplatinom, Cisplatinom, Citarabinom, Diazepamom, Doxorubicinom, Filgrastimom, Droperidolom, Galijum nitratom, Metotreksatom, Metokloparamidom, Morfinom, Ondansetronom, parenteralnom ishranom, Vinorelbinom i ostalim antraciklinima. Pripremljeni rastvori su baze i preporuka je da treba izbegavati mešanje sa kiselim lekovima. U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek ne treba mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:

24 meseca (2 godine).

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice: Upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja infuzionim rastvorima:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon razblaživanja, u 5 % rastvoru glukoze i 0,9% rastvoru natrijum-hlorida ili vode za injekcije koncentracije 0,98mg/mL fluorouracila tokom 24 sata, ako se čuva na temperaturi do 25°C.

U mikrobiološkom pogledu, pripremljeni rastvor bi trebalo odmah iskoristiti. Ukoliko se ne iskoristi odmah, vreme čuvanja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C- 8°C, osim ukoliko se ne upotrebí odmah i ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

pH Fluorouracila je 8,9 a maksimalna stabilnost leka je u opsegu 8,6-9,4.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak „Rok upotrebe”.

Ukoliko usled izlaganja niskim temperaturama dođe do formiranja taloga, talog ponovo rastvoriti zagrevanjem na temperaturi do 60°C uz snažno mućkanje, a zatim hladiti do temperature tela pre primene. Proizvod treba odbaciti ukoliko je rastvor smeđe ili tamnožute boje.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je providna staklena bočica (staklo tip I) sa gumenim čepom i aluminijuskim prstenom “flip off” poklopcem, boje lavande. Veličina pakovanja: 5 mL; 10 mL; 20 mL i 100 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za rukovanje

Fluorouracil rastvor za injekciju-infuziju, trebalo bi da se priprema i primenjuje isključivo u prisustvu kvalifikovanog lekara koji ima iskustva u primeni hemioterapijskih lekova.

Takođe, pripremanje leka bi trebalo da izvodi stručno lice, osoba posebno obučena za sigurnu primenu citostatika.

Pripremanje rastvora za primenu bi trebalo vršiti u aseptičnoj komori ili u posebno izdvojenoj prostoriji za tu namenu.

U slučaju prosipanja, osoblje treba da koristi rukavice, maske za lice, zaštitu za oči, jednokratne uniforme i da ukloni prosuti sadržaj upijajućim materijalom u prostor određen za tu svrhu. Zatim, taj deo treba očistiti i sav kontaminiran materijal prebaciti u citotoksične vreće ili kante, i zapečatiti za insineraciju (spaljivanje).

Kontaminacija

Fluorouracil je iritans. Treba izbegavati kontakt sa kožom ili mukoznim membranama.

U slučaju kontakta sa očima ili kožom, oštećenu površinu je neophodno isprati većom količinom vode ili fiziološkog rastvora.

Lakša oštećenja kože se mogu tretirati sa 1% Hidrokortizon kremom za negu.

Neophodno je potražiti medicinski savet ukoliko je lek došao u kontakt sa očima ili ukoliko je došlo do inhalacije ili ingestije leka.

#### Prva pomoć

Kontakt sa očima: Odmah isprati vodom i potražiti savet lekara.

Kontakt sa kožom: Temeljno oprati sapunom i vodom i ukloniti kontaminiranu odeću.

Udisanje, gutanje: Potražiti savet lekara.

#### **Preporuke za bezbedno rukovanje:**

- Hemioterapijske lekove isključivo treba da priprema posebno obučena osoba za sigurnu primenu ovih lekova.

-Operacije kao što su rekonstituisanje praškova i njihov transfer u špriceve treba vršiti pod aseptičnim uslovima i u prostorijama posebno namenjenim za ovu svrhu.

-Osooblje koje obavlja ove procedure mora biti adekvatno zaštićeno upotrebom odgovarajuće opreme, dva para rukavica od lateksa, jedne su od PVC-a (pokriva se latex ispod PVC-a), na ovaj način pokrivaju se različite propustljivosti za različite neoplastike i štiti oči. Luerlock špriceve i pribor je neophodno uvek koristiti u pripremi citotoksičnih lekova kao i tokom same primene.

-Za vreme trudnoće se ne preporučuje rukovanje hemioterapijskim lekovima.

#### **Odlaganje:**

Špricevi, posude, upijajući materijali, rastvor i bilo koji drugi kontaminirani materijal treba da se odloži u debelu plastičnu kesu ili u nepropusni kontejner označen kao citotoksični otpad. Spaljivanje ovakvog materijala obavlja se na temperaturi od najmanje 700°C. Hemijska inaktivacija se može postići pomoću 5% natrijum hipohlorita u toku 24 sata.

#### **Rastvarači:**

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon razblaživanja, u 5 % rastvoru glukoze, 0,9% rastvoru natrijum-hlorida ili vode za injekcije koncentracije 0,98 mg/mL fluorouracila tokom 24 sata, ako se čuva na temperaturi do 25°C.

U mikrobiološkom pogledu, pripremljeni rastvor bi trebalo odmah iskoristiti. Ukoliko se ne iskoristi odmah, vreme čuvanja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C- 8°C, osim ukoliko se ne upotrebi odmah i ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rastvor se sme koristiti samo ukoliko je bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor.

Rastvor treba odbaciti ukoliko je rastvor smeđe ili tamnožute boje.

Nakon upotrebe: ostatak rastvora odbaciti.

Pripremljeni rastvor ne treba koristiti kao višedozni preparat.