

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**5-Fluorouracil Ebewe<sup>®</sup>, 250mg/ 5 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**  
**5-Fluorouracil Ebewe<sup>®</sup>, 500mg/10 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**  
**5-Fluorouracil Ebewe<sup>®</sup>, 1000mg/ 20 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**  
**5-Fluorouracil Ebewe<sup>®</sup>, 5000mg/100 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**

INN: fluorouracil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

**5-Fluorouracil Ebewe, 250mg/ 5 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.  
Jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 250 mg fluorouracila.

**5-Fluorouracil Ebewe, 500mg/10 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.  
Jedna bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 500 mg fluorouracila.

**5-Fluorouracil Ebewe, 1000mg/ 20 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.  
Jedna bočica sa 20 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 1000 mg fluorouracila.

**5-Fluorouracil Ebewe, 5000mg/100 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.  
Jedna boca sa 100 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 5000 mg fluorouracila

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 14,7 mg natrijum-hidroksida što odgovara 8,45mg (0,367 mmol) natrijuma u 1 mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju.  
Bistar i bezbojan do skoro bezbojan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek 5-Fluorouracil je indikovano za lečenje sledećih malignih bolesti kao adjuvantna ili palijativna terapija:

- uznapredovali kolorektalni karcinom
- uznapredovali karcinom želuca
- uznapredovali karcinoma pankreasa

- uznapredovali i/ili metastatski karcinom dojke
- uznapredovali tumora glave i vrata
- uznapredovali karcinom cerviksa

Lek 5-Fluorouracil Ebewe 50mg/mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju indikovano je za primenu kod odraslih.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lečenje fluorouracilom treba da primenjuje samo lekar sa velikim iskustvom u terapiji karcinoma. Potrebno je razmotriti mogućnost da se primena terapije započne u bolnici.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se primenjuje kao monoterapija i kao deo polihemioterapije. S obzirom da se način primene i preporučene doze značajno razlikuju, mogu se dati samo opšte referentne vrednosti.

Tačnu dozu treba primeniti na osnovu terapijskih protokola za koje je dokazano da imaju uspeha kod određenih oboljenja.

##### Doziranje

*Inicijalna terapija kod svakodnevne upotrebe:*

- kao intravenska infuzija  
15 mg/kg ili 600 mg/m<sup>2</sup> tokom 4 sata svakoga dana – do pojave neželjenih efekata.
- kao intravenska injekcija  
Spora intravenska primena (2-3 minuta) doze od 12 mg/kg ili 480 mg/m<sup>2</sup> prvog, drugog i trećeg dana;  
Ako se ne jave znaci toksičnosti – primeniti 6 mg/kg ili 240 mg/m<sup>2</sup> petog, sedmog i devetog dana.

*Inicijalna terapija pri nedeljnom doziranju:*

Spora intravenska primena doze od 15 mg/kg ili 600 mg/m<sup>2</sup> jednom nedeljno.

##### *Doza održavanja*

Kada se postigne remisija ili nakon povlačenja neželjenih efekata, povećanja broja leukocita do 3000-4000/mikrolitara, trombocita do 80000-100000/mikrolitara: 5-10 mg/kg ili 200-400 mg/m<sup>2</sup> intravenskim putem jednom nedeljno.

Maksimalna dnevna doza od 1 g se ne sme premašiti.

Sve doze se odnose na pacijente sa normalnom telesnom masom, odnosno kod gojaznih pacijenata, pacijenata sa ascitesom ili edemima potrebno je prilagoditi dozu.

Dužina terapije zavisi od prirode i toka bolesti i nju određuje lekar specijalista sa iskustvom u lečenju malignih bolesti ili se primenjuje u skladu sa terapijskim protokolom.

Kada se lek fluorouracil primenjuje istovremeno sa drugim citostaticima koji daju sličan profil neželjenih efekata ili istovremeno sa radioterapijom doza se mora na odgovarajući način prilagoditi. Lek se može primeniti kao kontinuirana intravenska infuzija u kapima, tokom 24 sata.

##### Način primene

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se može primeniti isključivo intravenski. Može se primeniti kao injekcija ili infuzija nakon razblaženja sa 0,9% rastvorom NaCl ili 5% rastvorom glukoze.

Potrebno je izbegavati ekstravaskularnu primenu.

##### Uputstva za specifična doziranja:

Preporučenu dozu treba smanjiti za jednu trećinu do jedne polovine kod pacijenata koji su neuhranjeni, nakon velikih hirurških intervencija, kod mijelosupresije (leukociti <4000/mikrolitara, trombociti <100000/mikrolitara) i pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega.

#### Oštećenje funkcije jetre ili bubrega:

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega je potreban oprez, a dozu je, po potrebi, moguće smanjiti.

#### Stariji pacijenti (starosti 65 godina i više):

Nije potrebno prilagođavanje početne doze. Međutim, preporučuje se stalno praćenje starijih pacijenata.

#### Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka o bezbednosti i efikasnosti primene fluorouracila kod dece i adolescenata.

### **4.3. Kontraindikacije**

Fluorouracil je kontraindikovano u sledećim slučajevima kod:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- značajnih promena u broju ćelija krvi u kompletnoj krvnoj slici;
- supresije koštane srži;
- hemoragije;
- teških oštećenja funkcije jetre i/ili bubrega;
- akutnih, teških infekcija (npr. herpes zoster, varicela);
- stomatitisa;
- ulceracija u usnoj duplji i gastrointestinalnom traktu;
- pseudomembranoznog enteritisa;
- pacijenatalošeg opšteg stanja;
- tokom trudnoće i dojenja (videti odeljak 4.6);
- pacijenata sa poznatom potpunom odsutnošću aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (videti odeljak 4.4);
- nedavne, istovremene ili planirane (u roku od 4 nedelje) terapije brivudinom. **Interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-fluorouracila [5-FU], itd.) može biti potencijalno opasna i izazvati smrtni ishod** (videti takođe odeljke 4.4, 4.5 i 4.8).

Brivudin je snažan inhibitor enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) koja razlaže fluorouracil.

Kod pacijenata sa nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze, uobičajene doze fluorouracila mogu izazvati pojačane neželjene reakcije. U slučaju pojave teških neželjenih reakcija, može biti prikladno praćenje DPD aktivnosti. Pacijenti sa nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze ne smeju primati terapiju fluorouracilom.

Vakcinacija živim vakcinama ne sme da se sprovodi istovremeno sa terapijom fluorouracilom. Potrebno je izbegavati svaki kontakt sa vakcinama protiv poliomijelitisa.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Mere opreza prilikom rukovanja i upotrebe fluorouracila

Zbog mogućih mutagenih i karcinogenih dejstava, medicinsko osoblje i lekari moraju da primenjuju pojačane mere bezbednosti. Prilikom rukovanja fluorouracilom treba izbegavati svaki kontakt sa kožom i sluzokožom. Ako do toga ipak dođe, zahvaćene površine odmah isprati vodom i sapunom. U slučaju kontakta sa očima, odmah oči isprati većom količinom vode i potražiti medicinsku pomoć. Moraju se sprovesti sve mere predostrožnosti koje omogućavaju rad u potpuno aseptičnim uslovima. Preporučuje se rad u prostoru sa laminarnim protokom vazduha. Tokom rukovanja fluorouracilom mora da se nosi zaštitna odeća.

Trudnice ne smeju da rukuju fluorouracilom.

Terapijsko praćenje leka (eng. *therapeutic drug monitoring*, TDM)

TDM fluorouracila može da poboljša kliničke ishode kod pacijenata koji primaju kontinuirane infuzije fluorouracila time što će smanjiti toksičnost i povećati efikasnost. PIK treba da bude između 20 i 30 mg x h/L.

#### Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je povezana sa terapijom fluoropirimidinom, uključujući infarkt miokarda, anginu pektoris, aritmije, miokarditis, kardiogeni šok, iznenadnu smrt i promene na EKG-u (uključujući i veoma retke slučajeve produženja QT intervala). Ove neželjene reakcije su češće kod pacijenata koji primaju kontinuiranu infuziju fluorouracila nego kod onih koji primaju bolusne injekcije. Prethodna istorija bolesti koronarnih arterija može predstavljati faktor rizika za kardiološke neželjene reakcije. Stoga je potreban oprez prilikom lečenja pacijenata kojima se javi bol u grudnom košu tokom terapijskih ciklusa i kod pacijenata sa srčanim oboljenjem u anamnezi. Srčanu funkciju treba redovno pratiti tokom terapije fluorouracilom. U slučaju teške kardiotoksičnosti, terapiju treba obustaviti.

#### Encefalopatija

Slučajevi encefalopatije (uključujući hiperamonemijsku encefalopatiju i leukoencefalopatiju) povezani sa terapijom fluorouracilom prijavljeni su u postmarketinškim studijama. Znaci ili simptomi encefalopatije su izmenjeni mentalni status, dezorijentisanost, stanje kome ili ataksija. Ukoliko se kod pacijenta javi bilo koji od ovih simptoma, treba odmah prekinuti terapiju i proveriti koncentraciju amonijaka u serumu. U slučaju povećane koncentracije amonijaka u serumu, započeti terapiju za smanjenje koncentracije amonijaka.

Fluorouracil treba koristiti sa velikim oprezom kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega i/ili jetre. Pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega i/ili jetre mogu biti izloženi povećanom riziku od hiperamonijemije i hiperamonemijske encefalopatije.

#### Deficijencija dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Enzim dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) igra važnu ulogu u razlaganju fluorouracila. DPD aktivnost ograničava brzinu katabolizma fluorouracila (videti odeljak 5.2). Zbog toga su pacijenti sa deficijencijom DPD-a pod povećanim rizikom od toksičnosti povezane sa fluoropirimidinima, kao što su stomatitis, dijareja, zapaljenje sluzokože, neutropenija i neurotoksičnost. Toksičnost uzrokovana DPD deficijencijom se obično javlja tokom prvog terapijskog ciklusa ili nakon povećanja doze.

#### *Potpuna deficijencija DPD-a*

Potpuna deficijencija DPD-a je retka (0,01-0,5% pripadnika bele rase). Pacijenti sa potpunom deficijencijom DPD-a imaju povećan riziku od po život opasne ili toksičnosti sa smrtnim ishodom i ne smeju bili lečeni fluorouracilom (videti odeljak 4.3).

#### *Delimična deficijencija DPD-a*

Procenjuje se da delimičnu deficijenciju DPD-a ima 3-9% pripadnika bele rase. Pacijenti sa delimičnom deficijencijom DPD-a imaju povećan rizik od teške i potencijalno po život opasne toksičnosti. Kod pacijenata sa delimičnom deficijencijom DPD-a (kao što su oni sa heterozigotnim mutacijama u lokusu DPYD gena) kod kojih korist od primene fluorouracila premašuje rizik, (uzimajući u obzir pogodnost alternativnog režima hemioterapije koji ne sadrži fluoropirimidin), neophodno je nastaviti sa izuzetnim oprezom. Redovne provere uz prilagođavanja doze moraju se vršiti u zavisnosti od toksičnosti. Smanjenje početne doze kod ovih pacijenata treba razmotriti da bi se izbegla ozbiljna toksičnost. Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se preporučila određena doza pacijentima sa delimičnom DPD aktivnošću koja se meri specifičnim testom. Deficijencija DPD-a je parametar koji se mora uzeti u obzir zajedno sa drugim rutinskim merama za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može da utiče na efikasnost terapije. Ukoliko nije prisutna ozbiljna toksičnost, naredne doze se mogu povećavati uz pažljivo praćenje.

Prijavljeno je da c. 1905+1G>A, c.1679T>G varijante dovode do većeg smanjenja aktivnosti enzima u odnosu na druge varijante, povezane sa povećanim rizikom od neželjenih reakcija. Nema dostupnih podataka o efektu smanjenja doze na efikasnost. Pacijenti sa negativnim testom na gore navedene alele i dalje mogu imati povećan rizik od ozbiljnih neželjenih reakcija.

### *Ispitivanja deficijencije DPD-a*

Preporučuje se da se izvrši fenotipska i/ili genotipska procena pre započinjanja terapije fluorouracilom, čak i ako postoje nedoumice vezane za optimalne metode testiranja pre terapije. Potrebno je uzeti u obzir važeće kliničke smernice.

### *Genotipska karakterizacija deficijencije DPD-a*

Testiranjem na retke mutacije gena DPYD pre započinjanja terapije mogu se identifikovati pacijenti sa deficijencijom DPD-a.

Četiri varijante gena DPYD c.1905+1G>A (takođe poznate kao DPYD\*2A), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T, i c.1236G>A/HapB3 mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjene enzimske aktivnosti DPD-a. Druge retke varijante mogu takođe da budu povezane sa povećanim rizikom od teške do po život opasne toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i složene heterozigotne mutacije u lokusu gena DPYD (npr. kombinacije četiri varijante sa najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) mogu da rezultiraju potpunim ili skoro potpunim izostankom enzimske aktivnosti DPD-a.

Pacijenti sa određenim heterozigotnim varijantama gena DPYD (uključujući c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 varijante) pokazali su povećan rizik od teške toksičnosti prilikom lečenja fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog c.1905+1G>A genotipa u genu DPYD kod pacijenata bele rase iznosi približno 1 %, 1,1 % za c.2846A>T, 2,6% - 6,3% za c.1236G>A/HapB3 varijante i od 0,07% do 0,1% za c.1679T>G. Preporučuje se genotipizacija ovih alela radi identifikacije pacijenata izloženih povećanom riziku od teške toksičnosti. Podaci o učestalosti ovih DPYD varijanti u populacijama drugih rasa osim bele, su ograničeni. Trenutno se smatra da četiri DPYD varijante (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) praktično ne postoje u populaciji afričkog (afroameričkog) ili azijskog porekla.

### *Fenotipska karakterizacija deficijencije DPD-a*

Za fenotipsku karakterizaciju deficijencije DPD-a, merenje vrednosti endogenog DPD supstrata uracila (U) u plazmi se preporučuje pre započinjanja terapije.

Povećana vrednost uracila pre lečenja povezana je sa povećanim rizikom od toksičnosti. Bez obzira na nedoumice oko graničnih vrednosti uracila kojima se definiše potpuna ili delimična deficijencija DPD-a, vrednost uracila u krvi  $\geq 16$  nanograma/mL i  $<150$  nanograma/mL treba smatrati indikatorom delimične deficijencije DPD-a i povećanim rizikom od nastanka toksičnosti fluoropirimidina. Vrednost uracila u krvi  $\geq 150$  nanograma/mL treba posmatrati kao pokazatelj potpune deficijencije DPD-a i smatrati rizikom od po život opasne ili toksičnosti sa smrtnim ishodom fluoropirimidina.

Kod pacijenata sa neprepoznom deficijencijom DPD-a koji se leče fluorouracilom, kao i kod pacijenata sa negativnim rezultatima testova na određene varijacije DPYD-a, može doći do pojave po život opasne toksičnosti koje se ispoljavaju kao akutno predoziranje (videti odeljak 4.9). U slučaju akutne toksičnosti stepena 2-4 terapija mora odmah biti prekinuta. Treba razmotriti trajni prekid terapije na osnovu kliničke procene početka, trajanja i težine uočene toksičnosti.

### Nukleozidni analozi, kao što su brivudin, sorivudin i drugi

Interakcija između brivudina i fluoropirimidina može imati potencijalno smrtni ishod. Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom nakon ove interakcije. Zbog toga se mora sačekati da prođe najmanje period od 4 nedelje između terapije brivudinom (kao i sorivudinom i drugim analogima nukleozida) i terapije lekovima koji sadrže fluoropirimidin (videti odeljke 4.3, 4.5 i 4.8).

Zbog moguće anafilaktičke reakcije, pre upotrebe fluorouracila potrebno je pripremiti uobičajene mere za terapiju anafilaktičkog šoka.

Pacijenti koji istovremeno primaju fenitoin i fluorouracil moraju redovno da se testiraju zbog mogućnosti porasta vrednosti fenitoina u plazmi.

Oštećenje zida creva zahteva simptomatsku terapiju u skladu sa težinom oštećenja, npr. nadoknadu tečnosti. Kod blage dijareje se mogu primeniti lekovi protiv dijareje. Međutim, ova terapija nije dovoljna kod umerene i teške dijareje.

Pre i tokom terapije fluorouracilom, preporučuju se sledeća ispitivanja:

- svakodnevni pregled usne duplje i žrela radi praćenja promena na sluzokoži;
- određivanje broja krvnih ćelija uključujući i diferencijalnu krvnu sliku i broja trombocita pre svake primene fluorouracila, kao i na svaka 2-3 dana na početku terapije;
- vrednosti retencije u redovnim intervalima;
- vrednosti parametara funkcije jetre u redovnim intervalima;
- određivanje vrednosti mokraćne kiseline;
- ispitivanje stolice radi utvrđivanja okultnog krvarenja;

Pacijenti moraju da budu obavešteni o mogućoj pojavi stomatitisa/mukozitisa, dijareje i krvarenja (posebno iz gastrointestinalnog trakta). Pacijenti treba da budu upućeni da prilikom pojave prvih znakova stomatitisa/mukozitisa, dijareje i krvarenja (posebno iz gastrointestinalnog trakta) konsultuju nadležnog lekara.

Neophodno je odmah prekinuti terapiju ako postoje sledeći simptomi: gastrointestinalne reakcije (stomatitis, mukozitis, teška dijareja, teško povraćanje, ulkusi, krvarenje), leukociti <3.000/mikrolitar, trombociti <80000/mikrolitar, neželjene reakcije centralnog nervnog sistema (uključujući ataksiju i tremor) i kardiološke neželjene reakcije.

Terapija se može nastaviti samo nakon povlačenja neželjenih reakcija i ako opšte zdravstveno stanje pacijenta to dozvoljava. Kod simptoma teške gastrointestinalne, kardiološke ili neurološke toksičnosti, ne preporučuje se ponovno započinjanje terapije.

Prilikom istovremene primene fluorouracila i oralnih antikoagulansa potrebno je pažljivo praćenje koagulacije pomoću *Quicku*-ovog testa koagulacije

Poseban oprez je neophodan kod visoko rizičnih pacijenata koji su primali velike doze terapije zračenjem pelvične regije, nakon terapije alkilirajućim agensima, kod obimnih metastaza kostiju i jetre (smanjen klirens), kao i kod kahektičnih pacijenata.

U cilju postizanja optimalnih efekata, kada se fluorouracil primenjuje sa metotreksatom, metotreksat se ne sme primenjivati do 24 sata pre primene fluorouracila (ne i obrnuto!).

Fluorouracil može biti mutagen. Zbog toga se muškarcima koji su na terapiji fluorouracilom savetuje da ne ostvaruju potomstvo tokom, kao i 6 meseci nakon završetka terapije i da pre započinjanja terapije zatraže medicinski savet o čuvanju sperme zbog mogućih teških oštećenja spermatogeneze. Žene u reproduktivnom periodu ne smeju da zatrudne tokom terapije fluorouracilom i moraju koristiti efikasne mere kontracepcije. Ukoliko po završetku terapije pacijent planira da ima dete, preporučuje se savetovanje u genetskom savetovalištu.

#### Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka o bezbednosti i efikasnosti fluorouracila kod dece i adolescenata.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe sadrži natrijum:

Ovaj lek sadrži do 9,31 mg natrijuma po mL, ili 186,20 mg prema najvećoj dnevnoj dozi. To je ekvivalentno 9,31% maksimalnom dnevnom unosu natrijuma od 2 g kod odraslih osoba koji preporučuje SZO. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Voditi računa o tome da se ovi podaci mogu odnositi i na lekove koji su primenjivani u skorije vreme.

Kontraindikovane su kombinacije sa:

Nukleozidnim analogima kao što su pored ostalih brivudin i sorivudin:

Opisane su klinički značajne interakcije između fluoropirimidina kao što je 5-FU i brivudina (videti takođe odeljke 4.3, 4.4 i 4.8). Ova interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina može dovesti do smrtnog ishoda.. Iz tog razloga je neophodno da prođe period od najmanje četiri nedelje između završetka terapije brivudinom i započinjanja terapije 5-FU ili drugim lekovima koji sadrže fluoropirimidin.

Sve terapijske mere koje mogu da pogoršaju fizički status pacijenta ili da oštete mijeloidnu funkciju (npr. ostali citostatici) mogu povećati toksičnost fluorouracila.

Fluorouracil može potencirati kutanu toksičnost uzrokovanu radioterapijom.

Kalcijum-folinat pojačava efekat fluorouracila. Kao klinička posledica ove interakcije može se javiti teška, nekada dijareja opasna po život. Veći broj podataka o smrtnim ishodima prijavljeni su posebno prilikom primene intravenske bolus injekcije fluorouracila u dozi od 600 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, jednom nedeljno u kombinaciji sa kalcijum-folinatom.

Prilikom istovremene primene fenitoina i fluorouracila zabeleženo je povećanje koncentracije fenitoina u plazmi, što za posledicu ima pojavu simptoma toksičnosti fenitoina.

Cimetidin, metronidazol, alopurinol i interferoni mogu povećati vrednosti fluorouracila u plazmi. Ovo može potencirati toksične efekte fluorouracila.

Kod pacijenata ženskog pola koji dobijaju tiazidne diuretike uz ciklofosfamid, metotreksat i fluorouracil, smanjenje broja granulocita je bilo veće nego nakon istog citostatskog ciklusa bez tiazida.

Prilikom istovremene primene fluorouracila i varfarina može se javiti značajno produženje protrombinskog vremena, zbog čega je potrebno sprovoditi redovne kontrole. Zabeleženi su izolovani slučajevi smanjenja protrombinskog vremena kod pacijenata lečenih varfarinom i dodatnim fluorouracilom datim samostalno ili u kombinaciji sa levamizolom, kod kojih je zabeleženo smanjenje vrednosti po Quicku.

Tokom istovremene terapije sa fluorouracilom i levamizolom, često su beleženi hepatotoksični efekti (porast alkalne fosfataze, transaminaza ili bilirubina).

Kod pacijenata sa karcinomom dojke koji dobijaju kombinovanu terapiju 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.

Tehnike ispitivanja vrednosti bilirubina i 5-hidroksiindolsirćetne kiseline u urinu mogu dati povećane ili lažno pozitivne rezultate.

Aminofenazoni, fenilbutazoni i sulfonamidi se ne smeju davati pre i tokom terapije.

Hlordiazepoksid, disulfiram, grizeofulvin i izonijazid mogu pojačati efekte fluorouracila.

Nakon dugotrajne primene fluorouracila u kombinaciji sa mitomicinom prijavljena je pojava hemolitičko-uremijskog sindroma.

Veoma retko, prilikom istovremene primene fluorouracila u kombinaciji sa ostalim hemoterapeutskim lekovima (mitomicin C ili cisplatin), prijavljeni su slučajevi cerebralnih infarkta.

### Opšte informacije

Citostatici mogu uticati na smanjeno stvaranje antitela nakon primene vakcine protiv gripa.

Citostatici mogu povećati rizik od teških infekcija nakon primene živih vakcina.

### Inkompatibilnost

Fluorouracil se može razblaživati samo sa fiziološkim rastvorom NaCl ili 5% rastvorom glukoze.

Fluorouracil se u infuziji ne sme mešati sa drugim lekovima.

### Prijavljena je inkompatibilnost sa sledećim lekovima:

cisplatin, citarabin, diazepam, doksorubicin, droperidol, filgrastim, galijum nitrat, leukovorin, metotreksat, metoklopramid, morfin, ondansetron, rastvori za parenteralnu ishranu, vinorelbin.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Fluorouracil može biti mutagen i kao takav ne sme se primenjivati tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasne mere kontracepcije tokom terapije fluorouracilom i do 6 meseci nakon primenjene terapije (videti odeljak 4.4). Ako se lek primenjuje tokom trudnoće, ili ukoliko pacijentkinja ostane trudna tokom terapije ovim lekom, treba u potpunosti da bude informisana o potencijalnoj opasnosti za plod, a u skladu sa tim neophodno je da zatraži savet u genetskom savetovalištu.

Ispitivanja na životinjama su pokazala su teratogene reakcije na plod.

Ako se primenjuje tokom trudnoće, smatra se da fluorouracil uzrokuje ozbiljna oštećenja nerođenom detetu.

### Dojenje

S obzirom na to da nije poznato da li se fluorouracil izlučuje u majčino mleko, žene koje primaju ovaj lek ne smeju da doje. Ako je primena leka tokom dojenja neophodna, dojenje se mora prekinuti pre početka terapije (videti odeljak 4.3).

### Plodnost

Fluorouracil može dovesti do genetskih oštećenja. Muškarcima koji su na terapiji fluorouracilom se savetuje da ne ostvaruju potomstvo tokom, kao i 6 meseci nakon prestanka terapije, zbog mogućeg ireverzibilnog steriliteta uzrokovanog terapijom fluorouracilom. Pre započinjanja terapije potrebno je zatražiti savet u vezi sa čuvanjem sperme.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Fluorouracil može izazvati neželjena dejstva kao što su mučnina, povraćanje, neželjene reakcije nervnog sistema i vizuelne promene koje mogu ometati sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Najčešća i ozbiljna neželjena dejstva fluorouracila su toksičnost koštane srži i gastrointestinalni simptomi.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je prema sledećoj konvenciji:

*Veoma često* ( $\geq 1/10$ )

*Često* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

*Povremeno* ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ )

*Retko* ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ )

*Veoma retko* ( $< 1/10,000$ )

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

### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

*Veoma često:* mijelosupresija (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija), anemija

*Često:* febrilna neutropenija

*Veoma retko:* agranulocitoza, pancitopenija



## **Infekcije i infestacije**

*Veoma često:* infekcije

*Često:* imunosupresija sa povećanim rizikom od infekcije

*Retko:* sepsa

## **Poremećaji imunskog sistema**

*Retko:* generalizovana alergijska reakcija, anafilaksa, anafilaktički šok

## **Endokrini poremećaji**

*Nepoznata učestalost:* povećana vrednost T<sub>4</sub> (ukupni tiroksina) i povećanje vrednosti T<sub>3</sub> (ukupni trijodtiroksina) u serumu bez porasta slobodnog T<sub>4</sub> i TSH i bez kliničkih znakova hipertireoidizma (pacijenti ostaju klinički eutireoidni)

## **Poremećaji metabolizma i ishrane**

*Veoma često:* hiperurikemija

## **Psijatrijski poremećaji**

*Retko:* konfuzija

## **Poremećaji nervnog sistema:**

*Povremeno:* nistagmus, glavobolja, vrtoglavica, simptomi *Parkinson*-ove bolesti, piramidalni znaci, euforija, somnolencija

*Retko:* periferna neuropatija (u kombinaciji sa radioterapijom)

*Veoma retko:* disgeuzija, leukoencefalopatija uključujući ataksiju, akutni cerebelarni sindrom, dizartrija, konfuzija, dezorijentacija, mijastenija, afazija, konvulzije ili koma

*Nepoznata učestalost:* hiperamonemijska encefalopatija

## **Poremećaji oka**

*Povremeno:* izražena lakrimacija i stenoza suznog kanala, zamućenje vida, poremećaj očnih pokreta, optički neuritis, diplopija, smanjenje oštine vida, fotofobija, konjunktivitis, zapaljenje očnih kapaka, ektropion zbog stvaranja ožiljka, fibroza suzne žlezde

## **Kardiološki poremećaji**

*Veoma često:* ishemijski poremećaji na EKG-u

*Često:* bol u grudima koji liči na anginozni bol

*Povremeno:* aritmija, infarkt miokarda, ishemija miokarda, miokarditis, srčana insuficijencija, dilatativna kardiomiopatija, kardijalni šok

*Veoma retko:* srčani zastoj, iznenadna srčana smrt

*Nepoznata učestalost:* perikarditis

## **Vaskularni poremećaji**

*Povremeno:* hipotenzija

*Retko:* tromboflebitis

*Nepoznata učestalost:* cerebralna, intestinalna i periferna ishemija, *Reynaud*-ov sindrom, tromboembolija

## **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

*Veoma često:* bronhospazam, epistaksa

## **Gastrointestinalni poremećaji**

*Veoma često:* gastrointestinalni poremećaji (ponekad životno ugrožavajući) kao što su mukozitis (stomatitis, faringitis, ezofagitis, proktitis), anoreksija, dijareja, mučnina, povraćanje (videti odeljak 4.4)

*Povremeno:* dehidracija, gastrointestinalne ulceracije i krvarenje, nekroza

## **Hepatobilijarni poremećaji**

*Povremeno:* oštećenje ćelija jetre, akalkulozni holecistitis

*Veoma retko:* nekroza jetre (slučajevi sa smrtnim ishodom)

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

*Veoma često:* alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (tzv. sindrom „šaka-stopalo“) sa dizestezijom, crvenilom, otokom, bolom i ljuštenjem kože dlanova i tabana

*Povremeno:* dermatitis, promene na koži (suva koža, erozije/fisure, eritem, pruritusni makulopapulozni osip), egzantem, urtikarija, fotosenzitivnost, hiperpigmentacija kože, prugasta hiperpigmentacija ili depigmentacija u blizini vena, promene noktiju (npr. difuzna superficijalna plava pigmentacija, hiperpigmentacija, distrofija nokta, bol i zadebljanje nokatnog ležišta paronihija) i oniholiza

### **Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki**

*Povremeno:* poremećaji ovulacije i spermatogeneze

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

*Veoma često:* odloženo zarastanje rana, zamor, opšta slabost, umor, letargija, povišena telesna temperatura

### **Opis odabranih neželjenih dejstava**

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Mijelosupresija je jedno od neželjenih dejstava koje ograničava dozu primene fluorouracila (videti odeljak 4.2.)

Stepen težine (NCI gradus I-IV) mijelosupresije zavisi od načina primene (intravenske bolus injekcija ili intravenske kontinuirane infuzije) i primenjene doze. Neutropenija se javlja nakon svakog terapijskog ciklusa sa intravenskim bolus injekcijama u odgovarajućoj dozi (Nadir: 9-14(-20.) dan terapije; normalne vrednosti: obično nakon 30. dana).

#### Kardiološki poremećaji

Kardiotoksični efekti u većini slučajeva se javljaju tokom i u roku od nekoliko sati od prvog terapijskog ciklusa. Postoji povećan rizik od kardiotoksičnosti kod pacijenata sa prethodnim srčanim koronarnim oboljenjem ili kardiomiopatijom.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Težina (NCI gradus I-IV) gastrointestinalnih neželjenih reakcija zavisi od primenjene doze i načina primene. Kod intravenske kontinuirane infuzije, stomatitis je verovatnije dozno limitirajući faktor od mijelosupresije.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Takozvani sindrom šaka-stopalo započinje dizestezijom dlanova i tabana koja progredira do crvenila, otoka, bola i ljušćenja kože. To je veoma često nakon intravenske kontinuirane infuzije i često nakon intravenske bolus injekcije.

#### Interakcija s brivudinom

Brivudin može stupiti u interakciju sa hemioterapijskim lekovima iz klase fluoropirimidina. Ova interakcija koja dovodi do povećane toksičnosti fluoropirimidina je potencijalno fatalna (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

#### 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)

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja uključuju povećanu učestalost simptoma navedenih pod neželjenim dejstvima, kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, teški mukozitis, gastrointestinalne ulceracije i krvarenje, depresija koštane srži (trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza).

Akutni:

Psihotične reakcije, somnolencija, pojačano dejstvo sedativnih lekova, veća izraženost toksičnih efekata alkohola.

Ukoliko je potrebna sedacija, može se primeniti mala doza dijazepam (npr. počev od 5 mg) mogu se primeniti intravenski, pri čemu je potrebno praćenje srčane i plućne funkcije.

Hronični:

Depresija koštane srži do agranulocitoze i kritične trombocitopenije, sklonost ka krvarenju, gastrointestinalne ulceracije, dijareja, gubitak kose.

### Terapijske mere

Ukoliko dođe do simptoma intoksikacije, primena fluorouracila mora odmah biti prekinuta. Neophodno je preduzeti mere simptomatskog lečenja,

Primeniti infuziju koncentrata leukocita ili trombocita i profilaksu infekcija. Primena forsirane diureze, u cilju uspostavljanja volumena i ravnoteže tečnosti i minerala, može biti od koristi. Hemodijaliza uglavnom nije neophodna. Neophodno je pažljivo praćenje stanja pacijenta kako bi se blagovremeno otkrila pojava kasnih hematoloških i gastrointestinalnih komplikacija.

Dugotrajna mijelosupresija se mora lečiti u bolničkim uslovima. Ovo uključuje, ako je potrebno, i supstituciju deficitarnih komponenti krvi, kao i antibiotsku terapiju. Može biti neophodno prebacivanje pacijenta u aseptičnu prostoriju.

Najmanje četiri nedelje je potrebno pratiti hematološke parametre pacijenata koji su bili izloženi prekomernim dozama fluorouracila. Ukoliko se terapija fluorouracilom i dalje nastavi uprkos pojavi kardioloških neželjenih dejstava, indikovana je primena vazodilatatora radi prevencije pojave spazma koronarnih arterija.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici, Antimetaboliti, Analozi pirimidina

**ATC šifra:** L01BC02

Antimetabolit fluorouracil sadrži fluorisani pirimidin. Enzimskim putem, fluorouracil se aktivira u deoksi-fluorouracil monofosfat. On inhibira aktivnost timidilat sintaze, tako da formiranjem kompleksa inhibira i sintezu deoksitimidin monofosfata. To dovodi do fazno-specifične inhibicije sinteze DNK. Takođe, deoksi-fluoronukleozidi inhibiraju *de novo* sintezu pirimidinskih nukleotida.

Kalcijum-folinat sa fluorouracilom i timidilat sintazom formira relativno stabilni ternarni kompleks, na taj način prolongirajući inhibitorno dejstvo fluorouracila na timidilat sintazu. Rezultat toga je pojačani citotoksični efekat fluorouracila.

Fluorouracil ima fazno-specifično dejstvo u ćelijskom ciklusu, posebno u S-fazi. Efekat ove supstance je posebno izražen u brzo proliferišućim tkivima (koštana srž, koža i sluzokoža).

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Fluorouracil se samo delimično resorbuje prilikom oralne primene (0-80%).

### Distribucija

Ova supstanca pokazuje distribuciju od 0,12 L/kg telesne mase (nakon primene 15 mg/kg intravenski) i naročito se može naći u brzo proliferišućim tkivima, kao što su koštana srž, intestinalna mukoza i neoplazme. Fluorouracil prolazi krvno-moždanu barijeru.

### Biotransformacija i eliminacija

Metabolizam fluorouracila se odvija u jetri, sličnim putem kao i metabolizam uracila. Fluorouracil se enzimski brzo transformiše u aktivni metabolit dihidro-5-fluorouracil, koji ima značajno duže poluvreme razgradnje u odnosu na fluorouracil. Drugi netoksični metaboliti su ugljen-dioksid i urea.

Poluvreme eliminacije iz plazme (alfa faza) iznosi između 8 i 22 minuta. Poluvreme eliminacije iz organizma (beta faza) kreće se približno 20 sati usled postojanja aktivnih metabolita u tkivima. Poluvreme eliminacije iz organizma je doznao zavisno.

Fluorouracil se primarno eliminiše putem pluća u obliku ugljen-dioksida (60-80%). Sekundarna eliminacija u nepromenjenom obliku je putem bubrega (približno 7-20%), od čega se približno 90% eliminiše tokom prvog sata. Renalni klirens iznosi približno 170-180 mL/min. Kod oštećenja funkcije bubrega, supstanca se eliminiše sporo.

Maksimalna koncentracija u likvoru se dostiže nakon približno 1,5-2 sata i iznosi približno 50% vrednosti koncentracije u plazmi.

Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama: iako se mali deo unete supstance eliminiše putem bubrega (približno 15%), potrebno je adekvatno prilagođavanje doze koje odgovara nivou bubrežne insuficijencije i individualnoj reakciji pacijenta usled oštećenja funkcije koštane srži u azotemiji (nastaloj usled bubrežne insuficijencije) i potencijalne interferencije s trombocitima. Prilikom poremećaja funkcije jetre, takođe treba razmotriti prilagođavanje doze fluorouracila.

Fluorouracil kataboliše enzim dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) u mnogo manje toksično jedinjenje dihidro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). Dihidropirimidinaza cepa pirimidinski prsten i daje 5-fluoro-ureidopropionsku kiselinu (FUPA). Na kraju, beta-ureido-propionaza cepa FUPA na alfafluoro-beta-alanin (FBAL) koji se eliminiše urinom. Aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) predstavlja faktor koji ograničava brzinu. Deficijencija DPD-a može dovesti do povećane toksičnosti 5-fluorouracila (videti odeljke 4.3 i 4.4).

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### Toksičnost

Inhibicija ćelijske deobe koju prouzrokuje fluorouracil uglavnom utiče na brzo proliferišuća tkiva, kako tumorogena, tako i zdrava. U skladu s tim, toksični efekti se javljaju uglavnom u koštanoj srži, uz pojavu leukopenije, trombocitopenije, gastrointestinalnih krvarenja, uz posledičnu pojavu infekcija.

### Reproduktivna toksičnost/mutagenost/karcinogenost

U različitim *in vitro* kulturama, fluorouracil pokazuje mutageni potencijal (razni sojevi *Salmonella typhimurium*, mikronukleusni test na miševima, pri visokim koncentracijama oštećenja vlakana hromozoma u fibroblastima hrčka). *In vivo* kod mužjaka pacova, uočene su hromozomske aberacije, poremećena spermatogeneza, pa čak i neplodnost. Kod ženki pacova, fluorouracil je redukovao plodnost i indukovao hromozomske aberacije embriona. Efekti kod kunića bili su manje izraženi.

Antimetaboliti su u studijama na životinjama pokazali karcinogene osobine. Međutim, pretpostavlja se da je rizik od sekundarnih tumora kod ljudi manji nego prilikom primene alkilirajućih supstanci.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid;  
Voda za injekcije.

### 6.2. Inkompatibilnost

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se sme razblažiti jedino sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe ne sme se mešati u istoj infuziji sa drugim lekovima.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe se ne sme razblaživati snažno puferisanim rastvorima sa pH <8 zbog mogućnosti taloženja fluorouracija u takvim rastvorima. Lek 5-Fluorouracil Ebewe se ne sme primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima u procedurama hemioterapije, izuzev onih sa kojima je dokazana inkompatibilnost a koji su navedeni u sledećem pasusu.

#### Prijavljena je inkompatibilnost sa ledećim agensima:

Folna kiselina, karboplatin, cisplatin, citarabin, diazepam, doksorubicin, droperidol, filgastim, galijum, nitrat, metotreksat, metoklopramid, morfin, ondansetron, rastvori za parenteralnu ishranu, vinorelbin, kao i ostali antraciklini.

Kalcijum-folinat se ne sme mešati sa lekom 5-Fluorouracil Ebewe u istoj infuziji ili intravenskoj injekciji, zbog mogućnosti nastanka precipitata. Pokazalo se da je fluorouracil 50mg/mL inkompatibilan sa kalcijum-folinatom 20mg/mL, sa ili bez dekstroze 5% u vodi, kada se meša u različitim količinama i čuva u posudama od polivinilhlorida na 4°C, 23°C ili 32°C.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju se ne sme mešati sa drugim lekovima, uključujući oksaliplatin ili irinotekan.

### 6.3. Rok upotrebe

#### Rok upotrebe gotovog neotvorenog leka:

2 godine.

#### Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:

Upotrebiti odmah.

#### Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon razblaživanja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze (u koncentracijama od 0,35mg/mL i 15mg/mL) tokom 24 sata, na temperaturi do 25°C. S mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pripremljenog rastvora za infuziju su odgovornost korisnika i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako razblaživanje nije sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### 6.4. 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.

Lek 5-Fluorouracil Ebewe je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Rastvor se sme primeniti samo ako je bistar, bezbojan do skoro bezbojan.

Ako je zbog izlaganja niskim temperaturama nastao talog, rastvor se može otopiti grejanjem do 60 °C, pri tome bočicu treba snažno protresti. Pre primene rastvora, bočicu treba ostaviti da se ohladi do temperature tela.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

**Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 250mg/ 5 mL**

**Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 500mg/10 mL**

**Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 1000mg/ 20 mL**

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od tamnog stakla (staklo tip I) sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i "flip-off" poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

**Lek 5-Fluorouracil Ebewe, 5000mg/100 mL**

Unutrašnje pakovanje leka je boca od tamnog stakla (staklo tip I) sa čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i "flip-off" poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 boca i Uputstvo za lek.

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

Zbog mogućeg mutagenog i karcinogenog efekta, neophodne su pojačane mere zaštite za bolničko osoblje i lekare.

Treba izbegavati kontakt leka sa kožom i sluzokožom. Ukoliko dođe do kontakta sa kožom ili sluzokožom, neophodno je zahvaćenu površinu dobro oprati vodom i sapunom. U slučaju kontakta sa očima obilno isprati vodom i odmah potražiti medicinsku pomoć. Moraju biti sprovedeni svi postupci koji omogućavaju rad u potpuno aseptičnim uslovima. Preporučuje se rad u prostoru s laminarnim protokom vazduha. Tokom pripreme i primene fluorouracila mora se nositi zaštitna odeća.

Trudnice ne smeju rukovati fluorouracilom.

Inaktivacija: - 700°C

- natrijum-hipohlorit razblažen sa 10 delova vode
- koncentrovani NaOH tokom nekoliko sati.

Pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah neposredno nakon razblaživanja.

Ako dođe do formiranja precipitata kao rezultata izlaganju niskim temperaturama, ponovo rastvoriti zagrevanjem na temperaturi od 60°C uz snažno mešanje. Pre upotrebe ostaviti da se ohladi do temperature tela.

U literaturi je opisan gubitak efikasnosti leka usled adsorpcije 5-fluorouracila u staklenoj infuzionoj boci.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

## 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (250mg/5mL): 515-01-00385-20-001

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (500mg/10mL): 515-01-00386-20-001

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (1000mg/20mL): 515-01-00388-20-001

5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x (5000mg/100mL): 515-01-00389-20-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 26.05.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.01.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2021.