

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

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

INN: fluorouracil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica leka Fluorouracil Accord sadrži:

250 mg fluorouracila u 5 mL rastvora

500 mg fluorouracila u 10 mL rastvora

1000 mg fluorouracila u 20 mL rastvora

5000 mg fluorouracila u 100 mL rastvora

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora za injekciju / infuziju sadrži 0,360 mmol (8,25mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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.

#### 4.2. 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 6.6.

## 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 ciklofosamidom, i metotreksatom (CMF), ili epirubicinom, ciklofosamidom (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.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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 antineoplastcima,
- u terapiji nemalignih oboljenja,
- teškog oštećenja funkcije jetre,
- fluorouracil (5-FU) se ne sme davati u kombinaciji sa brivudinom, sorivudinom ili analogima. Brivudin, sorivudin i analogi su potencijalni inhibitori 5-FU-metabolizovanog enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (videti odeljke 4.4 i 4.5),
- 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 4.6),
- kod pacijenata sa poznatim potpunim odsustvom aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (videti odeljak 4.4).

### **4.4. 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 nemoguće 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 4.3). 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 sprovoditi 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 4.9). 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 4.5). 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.

#### **4.5. 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 toksikčnim 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 4.2)

Kod pacijenata koji primaju ciklofosamid, 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 ciklofosamidom, 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.

#### **4.6. 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 4.4). 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 4.4).

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

#### **4.7. 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.

#### **4.8. 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, kovaluzija 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, ektropija, 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 eritrodizestezije (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)

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi i znaci predoziranja 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 4.4)

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.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

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

**ATC šifra:** L01BC02

#### Mehanizam delovanja

Fluorouracil je analog uracila, komponente ribonukleinske kiseline. Lek deluje kao antimetabolit. Nakon intracelularne konverzije u aktivan dezoksiridil, on ometa sintezu DNK blokirajući konverziju deoksiuridinske kiseline u timidinsku kiselinu, putem enzima timidilat sintetaze. Fluorouracil takođe može ometati sintezu RNK.

#### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Posle intravenske primene, fluorouracil se distribuira kroz telesne tečnosti i nestaje iz krvi u roku od 3 sata. Fluorouracil se konvertuje u nukleotid, a zatim ga preuzimaju tumori i tkiva koja se intenzivno dele. Fluorouracil brzo prolazi u cerebrospinalnu tečnost i moždano tkivo. Prosečno poluvreme eliminacije, posle intravenske primene, iznosi oko 16 minuta i dozno je zavisno. Posle jedne intravenske doze fluorouracila približno 15% doze se izluči u nepromenjenom obliku urinom u toku 6 sati; od toga se 90% izluči tokom prvog sata. Ostatak se uglavnom metaboliše u jetri, uobičajenim putevima za uracil. Oštećenje funkcije jetre može usporiti metabolizam fluorouracila i to zahteva prilagođavanje doze.

5-fluorouracil kataboliše enzim dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) u mnogo manje toksično jedinjenje dihidro-5-fluorouracil (FUH2). Dihidropirimidinaza cepa pirimidinski prsten čime se dobija 5-fluoro-ureidopropionska kiselina (FUPA). Konačno, beta-ureido-propionaza cepa FUPA u alfafluoro-beta-alanin (FBAL) koji se izbacuje urinom. Aktivnost DPD-a je korak 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**

Pretkliničke informacije nisu bile uključene zbog toga što je toksični profil fluorouracila utvrđen nakon mnogo godina kliničke primene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

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

### **6.2. 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.

### **6.3. 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 upotrebi odmah i ukoliko se razblaživanje ne izvrši 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.

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.

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.

### **6.5. 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.

### **6.6. 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.

- Osoblje 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.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

EVROPA LEK PHARMA D.O.O.

Bore Stankovića br 2, Beograd

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

515-01-03521-18-001 Fluorouracil Accord, 50mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 5 mL

515-01-03522-18-001 Fluorouracil Accord, 50mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 10 mL

515-01-03523-18-001 Fluorouracil Accord, 50mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 20 mL

515-01-03524-18-001 Fluorouracil Accord, 50mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 100 mL

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

Datum prve dozvole: 01.04.2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2020.