

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Fluorouracil Pliva 50 mg/ml
otopina za injekciju
fluorouracil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 50 mg fluorouracila.
Fluorouracil Pliva otopina za injekciju ne sadrži konzervans i stoga je namijenjena jednokratnoj primjeni.
Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina bez vidljivih čestica

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fluorouracil Pliva 50mg/ml može biti korišten kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim citostaticima u palijativnom liječenju zloćudnih tumora, prvenstveno tumora debelog crijeva i dojke.

4.2. Doziranje i način primjene

Odabir odgovarajuće doze i režima doziranja ovisi o stanju bolesnika, tipu karcinoma i o tome radi li se o monoterapiji ili se fluorouracil primjenjuje u kombinaciji s drugom terapijom.

Terapiju treba započeti u bolnici i ukupna dnevna doza od ne treba preći 1 g. Uobičajeno je da se doza računa prema stvarnoj tjelesnoj težini bolesnika ukoliko se ne radi o prekomjernoj debljini, edemima ili zadržavanju tekućine poput ascitesa. U tim slučajevima doza se računa prema idealnoj tjelesnoj težini.

Injekcija fluorouracila može se davati kao intravenska injekcija ili intravenska ili intraarterijska infuzija.

Fluorouracil Pliva 50mg/ml injekciju ne treba mješati direktno, u istoj posudi, sa drugim hemoterapeutskim agentima ili intravenoznim dodacima.

Fluorouracil se često primjenjuje istovremeno s leukovorinom koji može pojačati terapeutske efekte fluorouracila. Stoga se toksičnost fluorouracila, posebno GI i hematološka, može povećati. Potrebno je pažljivo praćenje, a doza fluorouracila se može smanjiti na osnovu važećih smjernica (vidjeti dio 4.5).

Dozira za odrasle

Kada se fluorouracil primjenjuje kao monoterapija preporučuju se sljedeći režimi doziranja:

Početna doza:

Početna doza primjenjuje se u obliku infuzije ili injekcije, iako se smatra da je primjena u infuziji bolja zbog manje toksičnosti.

Intravenska infuzija:

15 mg/kg tjelesne težine, ali ne više od 1g po infuziji, razrijeđeno sa 500 ml 5% otopine glukoze ili 0,9% otopine NaCl primjenjuje se sa stopom od 40 kapi po minuti tokom 4 sata. Alternativno, dnevna doza se može dati u infuziji tokom 30-60 minuta ili kao kontinuirana infuzija tokom 24 sata. Infuzija se može ponavljati svaki dan sve do pojave znakova toksičnosti ili do ukupno primijenjene doze od 12-15 g.

Intravenska injekcija:

12 mg/kg tjelesne težine dnevno, ali ne više od preporučene doze od 1 g, tokom 3 dana, a zatim, ako nema znakova toksičnosti, tri sljedeće doze od 6 mg/kg svaki drugi dan.

Alternativno se može dati 15 mg/kg u obliku intravenske injekcije jednom nedjeljno tokom cijelog liječenja.

Intra-arterijska infuzija:

5 ili 7.5 mg/kg tjelesne težine dnevno u obliku kontinuirane intra-arterijske infuzije tokom 24 sata.

Terapija održavanja:

Svi oblici početnog intenzivnog liječenja mogu se nastaviti kao terapija održavanja ukoliko nema znakova značajne toksičnosti terapije.

U svim slučajevima, neželjene reakcije kao znakovi toksičnosti moraju nestati prije započinjanja terapije održavanja. Ukoliko se toksični simptomi pojave tokom liječenja, terapija se mora prekinuti dok se simptomi ne povuku.

Početno liječenje može se ponoviti nakon 4 do 6 nedjelja od zadnje doze ili alternativno liječenje može biti nastavljeno intravenskim injekcijama u nedjeljnim intervalima u dozi 5-15 mg/kg tjelesne težine.

Početna terapija s terapijom održavanja čini jedan krug liječenja. Neki bolesnici prime ukupnu dozu fluorouracila od 30 g uz maksimalnu dnevnu dozu od 1 g. Noviji alternativni postupak je da se primjeni intravenski doza od 15 mg/kg jednom nedjeljno tokom liječenja. Na taj način ne postoji period početne terapije sa svakodnevnim doziranjem.

Fluorouracil u kombinaciji s radioterapijom

Radioterapija kombinirana s 5-fluorouracilom pokazala se uspješna u liječenju nekih tipova metastaza pluća i kao olakšanje od bolova uzrokovanih stalnim rastom neoperabilnih tumora. U tim slučajevima primjenjuje se standardna doza 5-fluorouracila.

Smanjenje doze preporučuje se kod bolesnika koji imaju neko od sljedećih stanja:

1. kaheksija
2. velika operacija tokom zadnjih 30 dana
3. smanjena funkcija koštane srži

Ako je broj leukocita $<2,5 \times 10^9 / l$ i / ili broj trombocita $<75 \times 10^9 / l$, liječenje treba prekinuti na nedjelju dana. Ako se krvna slika normalizira u tom vremenskom periodu, liječenje se može nastaviti. U ostalim slučajevima doziranje je sljedeće:

Leukociti($\times 10^9/l$)	Trombociti($\times 10^9/l$)	Doziranje
$>3,5$	>125	Preporučena doza
2,5-3,5	75-125	50% od preporučene doze
$<2,5$	<75	Obustaviti liječenje

4. oštećena funkcija jetre ili bubrega.

Ako je koncentracija bilirubina u plazmi $> 5 \text{ mg / dl}$, liječenje fluorouracilom treba prekinuti. Ako je funkcija jetre ili bubrega pacijenta oštećena, preporučena doza se može smanjiti za 30 do 50% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Djeca:

Ne postoje preporuke o primjeni fluorouracila kod djece.

Stariji bolesnici:

Fluorouracil Pliva 50mg/ml se primjenjuje slično kao i kod odraslih bolesnika, s tim da se mora voditi računa o tome da su druge istovremene bolesti u ovoj populaciji su daleko češće.

4.3. Kontraindikacije

Fluoruracil je kontraindiciran kod bolesnika:

- koji imaju preosjetljivost na fluoruracil, ili bilo koji sastojak naveden u dijelu 6.1
- koji su u lošem fizičkom stanju
- koji pate od depresije koštane srži nakon radioterapije ili liječenje s drugim antineoplastcima
- koji pate od potencijalno ozbiljnih infekcija
- sa lošim nutritivnim stanjem
- kod dojilja (vidjeti dio 4.6).

- sa poznatom potpunom odsutnošću aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4.).
- koji su liječeni su brivudinom, sorivudinom ili njihovim hemijski sličnim analogima, koji su snažni inhibitori enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), koji razgrađuje fluorouracil (vidjeti dio 4.5). Fluorouracil se ne smije uzimati u roku od 4 nedjelje nakon tretmana brivudinom, sorivudinom ili njihovim hemijski sličnim analogima.

Fluorouracil se ne smije se koristiti u liječenju nemalighnih bolesti.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preporučuje se da se Fluorouracil Pliva 50mg/ml daje samo pod strogim nadzorom kvalificiranog ljekara koji je upoznat s upotrebom snažnih antimetabolita.

Svi bolesnici trebaju biti primljeni na bolničko liječenje prije započinjanja terapije.

Najizraženiji i dozno-ograničavajući toksični učinci fluorouracila su na normalne, brzo proliferirajuće stanice koštane srži i sluznice gastrointestinalnog trakta. Imunosupresivni učinak fluorouracila može uzrokovati veću učestalost mikrobnih infekcija, odgođeno zacjeljivanje rana i krvarenje desni.

Hematološki efekti

Terapija s fluorouracilom obično je praćena s pojavom leukopenije, najmanji broj leukocita javlja se negdje između 7 i 14 dana tokom prvog ciklusa liječenja, ali povremeno se taj period produži na 20 dana. Broj leukocita se normalizira do 30. dana terapije. Preporučuje se dnevno praćenje nivoa trombocita i bijelih krvnih ćelija, te ukoliko trombociti padnu na $100\ 000/\text{mm}^3$ ili leukociti 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 bolesnika staviti u zaštitnu izolaciju i primijeniti odgovarajuću terapiju kako bi se izbjegla sistemska infekcija.

Gastrointestinalni efekti

Liječenje fluorouracilom treba prekinuti na prvu pojavu ulceracija u ustima ili ako se jave neželjene reakcije gastrointestinalnog sistema kao što su stomatitis, proljev ili krvarenje iz gastrointestinalnog trakta ili hemoragija na bilo kom mjestu, ezofagofaringitis ili intraktabilno povraćanje. Liječenje fluorouracilom treba nastaviti samo kad se pacijent oporavi od gore navedenih simptoma. Omjer između učinkovite i toksične doze je mali stoga je gotovo nemoguć terapijski odgovor bez određenog stepena toksičnosti. Oprez je potreban pri uključivanju bolesnika i podešavanju doze.

Radioterapija

Terapija fluorouracilom može pojačati nekrozu uzrokovanu radijacijom.

Posebno rizični pacijenti

Fluoruracil treba koristiti sa velikim oprezom kod rizičnih pacijenata koji su nedavno imali operaciju, imaju povijest izlaganja visokim dozama zračenja koštane srži - noseća područja (zdjelica, kralježnica, rebra, itd) ili prethodnog korištenja drugog hemoterapijskog sredstva koji uzrokuje mijelosupresiju, kod pacijenata kod kojih se metastatski tumor proširio na koštanu srž, ili kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre, žuticom ili bolesnika sa slabim nutritivnim statusom. Teška toksičnost i smrt su češće kod manje rizičnih pacijenata, ali su povremeno dogodila kod bolesnika koji su u relativno dobrom stanju. Bilo koji oblik terapije koji dovodi do stresa pacijenta, ometa prehranu ili deprimira funkciju koštane srži, povećavajući toksičnost fluoruracila. Ako se nastavlja terapija pažljivo praćenje pacijenta je neophodno.

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je povezana sa terapijom fluoropirimidinom, uključujući infarkt miokarda, anginu, aritmije, miokarditis, kardiogeni šok, iznenadnu smrt, stresom indukovanu kardiomiopatiju (Takotsubo sindrom) i elektrokardiografske promjene (uključujući vrlo rijetke slučajeve produženja QT intervala). Ovi štetni događaji češći su kod bolesnika koji primaju kontinuiranu infuziju 5-fluorouracila nego kod bolusne injekcije. Ranija anamneza bolesti koronarnih arterija može predstavljati faktor rizika za neka srčana neželjena dejstva. Prema tome, potreban je oprez prilikom liječenja bolesnika kojima se javi bol u prsištu tokom liječenja ili bolesnika sa srčanom bolesti u anamnezi. Treba pažljivo razmotriti ponovnu primjenu fluorouracila poslije dokumentovane kardiovaskularne reakcije (aritmija, angina,

promjene ST segmenta) jer postoji rizik od iznenadne smrti. Srčanu funkciju potrebno je redovito pratiti za vrijeme liječenja fluorouracilom. Liječenje je potrebno prekinuti u slučaju teške kardiotoksičnosti.

Imunosupresivni efekti / Povećana podložnost infekcijama

Treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivom kod pacijenata koji primaju 5-fluorouracil zbog mogućnosti ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Mogu se primijeniti ubijene ili inaktivirane vakcine; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti smanjen. Treba izbjegavati kontakt sa ljudima koji su se nedavno primili cjepivo protiv polio virusa.

Pacijenti sa leukemijom koji su u remisiji ne bi trebali primati vakcine koje sadrže oslabljene viruse dok ne prođu tri mjeseca od njihove posljednje sesije hemoterapije. Nadalje, imunizacija oralno primijenjenim cjepivima koji sadrže virus poliomijelitisa mora se dogoditi za one osobe koje dolaze u direktan kontakt s pacijentom, posebno članovi porodice.

Sindrom šaka-stopalo

Primjena fluorouracila povezana je s pojavom sindroma palmarno-plantarne eritrodisestezije, poznatog i kao sindrom šaka-stopalo. Kontinuirana infuzija fluorouracila može povećati incidenciju i težinu palmarno-plantarne eritrodisestezije. Ovaj sindrom okarakteriziran je trncima ruku i stopala, koji u narednih nekoliko dana mogu napredovati do bola prilikom držanja predmeta ili hodanja. Dlanovi i tabani postaju simetrično natečeni i eritematozni s osjetljivošću distalnih falanga, moguće praćenom deskvamacijom. Prekid terapije prati postepeno rješavanje ovih simptoma tokom 5 do 7 dana. Prema izvještajima, suplementacija hemoterapije oralnim piridoksinom sprečava ili rješava takve simptome.

Encefalopatija

U izvorima koji se odnose na razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi encefalopatija (uključujući hiperamonemijsku encefalopatiju, leukoencefalopatiju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [PRES]) povezani sa liječenjem 5- fluorouracilom. Znakovi ili simptomi encefalopatije su promijenjeno stanje svijesti, konfuzija, dezorijentisanost, koma ili ataksija. Ako se kod bolesnika javi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite liječenje i napravite ispitivanje nivoa amonijaka u serumu. U slučaju povišenog nivoa amonijaka u serumu započnite sa terapijom za smanjenje nivoa amonijaka. Hiperamonemijska encefalopatija često se javlja zajedno s laktacidozom.

Potreban je oprez prilikom primjene fluorouracila kod bolesnika sa oštećenjem bubrega i/ili jetre. Bolesnici sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre mogu biti izloženi povišenom riziku od hiperamonijemije ili hiperamonemijske encefalopatije.

Sindrom lize tumora

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora povezani s liječenjem fluorouracilom. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike kod kojih postoji povećani rizik od sindroma lize tumora (npr. kod oštećenja funkcije bubrega, hiperuricemije, visokog tumorskog opterećenja, brze progresije). Potrebno je razmotriti preventivne mjere (npr. hidrataciju, korekciju visokog nivoa mokraćne kiseline).

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Aktivnost DPD-a ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2). Pacijenti s nedostatkom DPD-a stoga su u povećanom riziku od toksičnosti povezane sa fluoropirimidinima, uključujući na primjer stomatitis, dijareju, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana sa nedostatkom DPD obično se javlja tokom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

Potpuni nedostatak DPD

Kompletni nedostatak DPD-a je rijedak (0,01-0,5% bijelaca). Pacijenti s potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su u visokom riziku za po život opasnu ili smrtnu toksičnost i ne smiju se liječiti injekcijom fluorouracila (vidjeti dio 4.3).

Djelimični nedostatak DPD

Procjenjuje se da djelimični nedostatak DPD pogađa 3-9% populacije bijelaca. Pacijenti s djelimičnim nedostatkom DPD-a imaju povećan rizik od ozbiljne i potencijalno opasne toksičnosti. Treba uzeti u obzir smanjenje početne doze kako bi se ograničila ova toksičnost. Nedostatak DPD treba smatrati parametrom koji se uzima u obzir zajedno s drugim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Inicijalno

smanjenje doze može utjecati na efikasnost liječenja. U odsustvu ozbiljne toksičnosti, naknadne doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje.

Ispitivanje nedostatka PDP

Preporučuje se ispitivanje fenotipa i / ili genotipa prije početka liječenja injekcijom fluorouracila, uprkos nesigurnosti u pogledu optimalnih metodologija ispitivanja prije liječenja. Treba uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Genotipska karakterizacija nedostatka DPD

Ispitivanje rijetkih mutacija gena DPYD prije liječenja može identificirati pacijente s nedostatkom DPD.

Četiri varijante DPYD c.1905 + 1G> A [poznata i kao DPYD * 2A], c.1679T> G [DPYD * 13], c.2846A> T i c.1236G> A / HapB3 mogu izazvati potpuno odsustvo ili smanjenje enzimske aktivnosti DPD. Druge rijetke varijante također mogu biti povezane s povećanim rizikom od teške ili po život opasne toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i složene heterozigotne mutacije u lokusu gena DPYD (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905 + 1G> A ili c.1679T> G) uzrokuju potpuno ili gotovo potpuno odsustvo DPD enzimskih aktivnost.

Pacijenti sa određenim heterozigotnim varijantama DPYD (uključujući varijante c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T i c.1236G> A / HapB3) povećavaju rizik od teške toksičnosti kada se liječe fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnih c.1905 + 1G> A genotipa u genu DPYD kod pacijenata bijele rase iznosi oko 1%, 1,1% za c.2846A> T, 2,6-6,3% za c.1236G> A / HapB3 varijante i 0,07 do 0,1% za c.1679T> G.

Podaci o učestalosti četiri varijante DPYD-a u ostalim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutno se četiri varijante DPYD (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T i c.1236G> A / HapB3) smatraju praktički odsutnim u populacijama Afričkog (-Američkih) ili Azijskog porijekla.

Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD, preporučuje se mjerenje preterapijskog nivoa endogenog DPD supstrata uracila (U) u plazmi .

Povišene koncentracije uracila prije tretmana povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nesigurnostima oko pragova uracila koji definiraju potpuni i djelomični nedostatak DPD-a, nivo uracila u krvi ≥ 16 ng / ml i <150 ng / ml treba se smatrati indikativima djelomičnog nedostatka DPD-a i povezanim s povećanim rizikom za toksičnost fluoropirimidina. Nivo uracila u krvi ≥ 150 ng / ml treba smatrati pokazateljem potpunog nedostatka DPD-a i povezanom s rizikom po život ili smrtnu toksičnost fluoropirimidina.

Fluorouracil Terapijski nadzor lijeka (TDM)

TDM 5-fluorouracila može poboljšati kliničke ishode kod pacijenata koji primaju kontinuirane infuzije 5-fluorouracila smanjenjem toksičnosti i poboljšanjem učinkovitosti. AUC bi trebao biti između 20 i 30 mg x h / L.

Analozi nukleozida, na pr. brivudin i sorivudin, koji utiču na aktivnost DPD-a, mogu uzrokovati povećane koncentracije u plazmi i povećanu toksičnost fluoropirimidina (vidjeti dio 4.5). Stoga treba držati razmak od najmanje 4 nedjelje između primjene fluorouracila i brivudina, sorivudina ili analoga. U slučaju slučajne primjene nukleozidnih analoga pacijentima koji se liječe fluorouracilom, treba poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluorouracila. Preporučuje se hitna hospitalizacija. Treba započeti bilo koju mjeru za sprečavanje sistemskih infekcija i dehidracije.

Fotosenzitivne reakcije

Neki pacijenti mogu doživjeti fotosenzitivnu reakciju nakon primjene fluorouracila, Preporučuje se upozoriti pacijente da izbjegavaju dugotrajno izlaganje sunčevoj svjetlosti(vidjeti dio 4.8).

Natrij

Ovaj lijek sadrži 41,4 mg natrija po bočici od 5 ml, odnosno 82,8 mg po bočici od 10 ml, što odgovara 2 % odnosno 4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Različiti purini, pirimidini, te antimetaboliti su pokazali biohemijsku modulaciju fluorouracila u *in vitro* sistemskim testovima. Purini uključuju inozin, gvanozin, gvanozin-5'-fosfat i deoksinozine. Pirimidini uključuju timidin, uridin i citidin. Antimetaboliti uključuju metotreksat, tamoksifen, interferon, fosfonacetil-L-aspartat (PALA), alopurinol, hidroksiureu, dipiridamol i leukovorin (folnu kiselinu). Sinergističke citotoksične interakcije, kao što su one koje uključuju fluoruracil sa leukovorinom, pokazale su pogodne terapijske učinke, naročito kod karcinoma kolona. Međutim, kombinacija lijekova može rezultirati povećanom kliničkom toksičnošću (želučano-crijeвне neželjene reakcije) fluorouracil komponente. Ostali lijekovi uključuju metronidazol i cimetidin. Predtretman cimetidinom prije intravenske primjene fluoruracil povećava površinu fluorouracila ispod krivulje odnosa koncentracije prema vremenu (AUC) od 27%. Ukupni klirens je smanjen za 28%. To može dovesti do povećane koncentracije fluorouracila u plazmi.

Kalcijev folinat (leukovorin)

Leukovorin kalcij pojačava vezanje fluorouracila na timidilat sintazu, što može dovesti do povećane antitumorske učinkovitosti i toksičnosti fluorouracila (vidjeti dio 4.2).

Varfarin

Značajni porast protrombinskog vremena i INR su prijavljeni kod nekoliko bolesnika stabiliziranih na terapiji varfarinom nakon početka primjene fluorouracila.

Brivudine i sorivudine

Brivudin, sorivudin ili njihovi kemijski srodni analozi nepovratno inhibiraju DPD, što rezultira značajnim povećanjem izloženosti fluorouracilu. To može dovesti do povećanih toksičnosti povezanih s fluoropirimidinom s potencijalno smrtnim ishodom. Stoga se može koristiti drugačija antivirusna terapija ili treba proći razmak od najmanje 4 nedjelje između primjene brivudina, sorivudina ili analoga i početka liječenja fluorouracilom (vidjeti dio 4.3). U slučaju slučajne primjene nukleozidnih analoga koji inhibiraju aktivnost DPD-a pacijentima koji se liječe fluorouracilom, treba poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluorouracila. Preporučuje se hitna hospitalizacija.

Levamisol

Kombinovana terapija fluorouracila i levamisola je povezana sa multifokalnom upalnom leukoencefalopatijom (engl. MILE- *multifocal inflammatory leukoencephalopathy*). Simptomi mogu uključivati gubitak pamćenja, zbunjenost, parestezije, pospanost, slabost mišića, poremećaji govora, komu i napade. Može doći do blaže pleocitoze cerebrospinalne tekućine, te skenovi kompjuterske tomografije i magnetne rezonance mogu prikazati lezije u bijeloj masi upućujući na demijelinizaciju. Ako se dogodi ovaj sindrom, liječenje treba odmah prekinuti. Stanje je, barem djelomično reverzibilno ako se prekine terapija fluorouracilom i levamisolom, i primjene kortikosteroidi. Korištenje levamisola i fluoruracila više se ne preporučuje po smjernicama Nacionalnog vijeća za zdravstvo i medicinska istraživanja „Smjernice za kliničku praksu: Prevencija, rana detekcija i liječenje kolorektalnog karcinoma“ (engl. *NH&MRC 'Clinical Practice guidelines: The prevention, early detection and management of colorectal cancer*). Ova kombinacija terapije je zamijenjena fluoruracilom i leukovorinom.

Fenitoin Povećane koncentracije fenitoina u plazmi, prijavljene su kod istovremene upotrebe fenitoina sa kapecitabinom ili njegovog metabolita fluoruracila. Formalna ispitivanja interakcija između fenitoina i kapecitabina nisu provedena, ali pretpostavlja se da je mehanizam interakcije inhibicija CYP2C9 izoenzima kapecitabinom. Održavanje koncentracije fenitoina u serumu iznad optimalnog raspona može dovesti do encefalopatije ili stanja konfuzije (*delirium psychosis*), ili rijetko nepovratno cerebralnu disfunkciju. Dakle, pacijenti koji uzimaju fenitoin istovremeno sa kapecitabinom ili fluoruracilom trebaju redovito pratiti povećanje nivoa fenitoina u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijske vrijednosti

Liječenje fluorouracilom može ometati neke laboratorijske testove. Zabilježena su povećanja ukupne koncentracije tiroksina u serumu (zbog povećanog vezanja na globulin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih studija kod trudnica, međutim, zabilježena su fatalna oštećenja i pobačaji.

Žene generativne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i koristiti djelotvorne metode kontracepcije tokom liječenja sa fluoruracilom i do 6 mjeseci nakon toga (vidjeti dio 4.4). Ako se lijek primjenjuje tokom trudnoće, ili ako bolesnica zatrudni tokom uzimanja lijeka, potrebno ju je u potpunosti informisati o potencijalnoj opasnosti za fetus i preporučuje se genetsko savjetovanje. Fluoruracil se smije koristiti tokom trudnoće samo ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Plodnost

Muškarce liječene fluoruracilom se savjetuje da odgode očinstvo tokom i do 3 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4). Savjete o očuvanju sperme treba tražiti prije liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti usljed terapije fluoruracilom.

Učinci fluorouracila na spolne žlijezde i sposobnost reprodukcije ljudi nisu u potpunosti poznati. Međutim, lijekovi koji inhibiraju DNK, RNK i sintezu proteina (kao što je fluorouracil), vjerovatno ometaju gametogenezu.

Dojenje

Budući da se ne zna da li fluorouracil prolazi u majčino mlijeko, dojenje se mora prekinuti ako se majka liječi sa fluorouracilom.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Fluorouracil može izazvati neželjene reakcije kao što su mučninu i povraćanje. Također može dovesti do neželjenih reakcija na nervni sistem i vizuelnih promjena koje bi mogle ometati vožnju ili korištenje mašina.

4.8. Neželjene reakcije

Učestalost neželjenih reakcija navedena je na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

Nepoznata učestalost (iz raspoloživih podataka se ne može procijeniti učestalost).

Infekcije i infestacije	
Veoma često	Infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Vrlo često	Mijelosupresija (leukopenija, pancitopenija i trombocitopenija); agranulocitoza, anemija.
Često	Febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sistema	
Vrlo često	Bronhospazam, imunosupresija sa povećanim rizikom od infekcija
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, generalizirane anafilaktičke i alergijske reakcije
Poremećaji metabolima i prehrane	

Nepoznato	laktacidoza, sindrom lize tumora
Psijatrijski poremećaji	
Manje često	Euforija
Rijetko	Reverzibilno konfuzno stanje
Vrlo rijetko	Dezorientiranost
Poremećaji nervnog sistema	
Manje često	Nistagmus, glavobolja, vrtoglavica, simptomi Parkinsonove bolesti, piramidalni simptomi i pospanost
Vrlo rijetko	Slučajevi leukoencefalopatije su također prijavljeni. Sa simptomima uključujući ataksiju, akutnim sindromom malog mozga, disartrijom, miastenijom, afazijom, konvulzijama ili komom u bolesnika koji su primali visoke doze 5-fluorouracila te kod bolesnika s nedostatkom dehidrogenaze dihidropirimidina, zatajenjem bubrega.
Nepoznato	Periferna neuropatija, hiperamonemijska encefalopatija, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
Poremećaji oka	
Manje često	Povećana produkcija suza, stenoza suznog kanala, smetnje vida i fotofobija.
Srčani poremećaji	
Vrlo često	EKG promjene
Često	Bol u prsima nalik angini pektoris
Manje često	Aritmija, infarkt miokarda, ishemija miokarda, dilatacijska kardiomiopatija
Vrlo rijetko	Srčani zastoj i iznenadna srčana smrt
Nepoznato	Perikarditis, tahikardija, nedostatak zraka, stresom indukovana kardiomiopatija (Takotsubo sindrom), srčani šok, zatajenje srca, miokarditis
Posebnu pažnju treba obratiti tokom liječenja bolesnika koji u anamnezi imaju srčane bolesti ili kod kojih se javlja bol u prsima tokom terapije.	
Vaskularni poremećaji	
Rijetko	Cerebralna, intestinalna i periferna ishemija, Raynaudov sindrom, tromboembolija, tromboflebitis
Manje često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sistema	

Vrlo često	Proljev, mučnina i povraćanje često se javljaju tokom terapije fluorouracilom i liječe se simptomatski. Protiv mučnine i povraćanja može se dati antiemetik. Dodatno, anoreksija, stomatitis (simptomi uključuju bol, eritem ili ulceracije usne šupljine ili disfagija); proktitis, ezofagitis
Manje često	Gastrointestinalna ulceracija i krvarenje (može dovesti do prekida terapije).
Nepoznato	Intestinalna pneumatoza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	U značajnom broju slučajeva javlja se alopecija i to posebno u žena, ali je reverzibilna. Sindrom eritrodizestezijske dlana i tabana kod velike doze fluorouracila u bolus injekciji ili produžene kontinuirane terapije s fluorouracilom. Sindrom počinje s dizestijom dlanova i tabana i razvija se bol i osjetljivost. Povezana je i simetrična otekлина i crvenilo na rukama i nogama.
Manje često	Ostale neželjene reakcije uključuju dermatitis, pigmentaciju, promjene na noktima (npr. difuzna površinska plava pigmentacija, hiperpigmentacija, distrofija noktiju, bol i zadebljanje ležišta nokta, zanoktice), suha koža, erozija fisura, eritem, makulopapularni osip koji svrbi, egzantema, fotoosjetljivost, hiperpigmentacija kože, prugasta hiperpigmentacija ili depigmentacija u blizini vena.
Nepoznato	Kožni eritemski lupus
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Veoma često	Malaksalost, umor
Nepoznato	Temperatura, promjena boje vena proksimalno od mjesta primjene injekcije

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Mogućnost predoziranja fluorouracilom malo je vjerovatna s obzirom na način primjene. Visoke doze ili dugotrajno liječenje fluorouracilom mogu rezultirati simptomima intoksikacije koji su opasni po život kao što su; mučnina, povraćanje, proljev, gastrointestinalni čir i krvarenje, depresija koštane srži (uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, agranulocitozu).

Uridin triacetat je specifični protuotrov za liječenje predoziranja 5-fluorouracilom ili liječenje teških toksičnosti ranog početka. Treba ga primijeniti u roku od 96 sati nakon završetka infuzije 5-fluorouracila. U slučaju da uridin triacetat nije dostupan, liječenje je simptomatsko i podržavajuće.

Pacijente kod kojih se otkrije predoziranje fluorouracilom treba pažljivo pratiti hematološki najmanje 4 tjedna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; Analози pirimidina
ATC: L01BC02

Fluorouracil je analog uracila, komponente ribonukleinske kiseline. Lijek djeluje kao antimetabolit. Nakon unutarćelijske konverzije u aktivni deoksinukleotid, interferira sa sintezom DNK blokirajući metilaciju deoksiuridilne kiseline u timidilsku kiselinu, putem enzima timidilat sintetaze. Fluorouracil se također može ugraditi u RNA, što rezultira stvaranjem defektne RNA.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon intravenske primjene, fluorouracil se distribuira kroz tjelesne tečnosti i nestaje iz krvi unutar 3 sata. Fluorouracil se konvertuje u nukleotid, a zatim ga preuzimaju tumori i tkiva koja se intenzivno dijele. Fluorouracil brzo prolazi u cerebrospinalnu tečnost i moždano tkivo.

Biotransformacija

5-fluorouracil se katabolizira enzimom dihidropirimidin dehidrogenazom (DPD) u znatno manje toksičan dihidro-5-fluorouracil (FUH2). Dihidropirimidinaza cijepa pirimidinski prsten i daje 5-fluoroureidopropionsku kiselinu (FUPA). Na kraju, β -ureido-propionaza cijepa FUPA na α -fluoro- β -alanin (FBAL) koji se izbacuje urinom. Aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) predstavlja faktor koji ograničava brzinu metabolizma. Deficijencija DPD-a može dovesti do povišene toksičnosti 5-fluorouracila (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije, nakon i.v. primjene, iznosi oko 16 minuta i dozno je zavisno. Nakon jedne i.v. doze fluorouracila približno 15% doze se izluči u nepromjenjenom obliku putem urina u toku 6h; od toga se 90% izluči tokom prvog sata. Ostatak se uglavnom metabolizira u jetri, uobičajenim putevima za uracil.

Specijalne populacije

Kod bolesnika s zatajenjem jetre ili bubrega smanjuje se biotransformacija i / ili eliminacija fluorouracila, što zahtijeva smanjenje brzine doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o neškodljivosti

Neklinički podaci nisu uključeni jer je profil toksičnosti fluorouracila dobro poznat nakon mnogo godina kliničke primjene. Molimo pogledajte dio 4.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Natrijum hidroksid,
hlordna kiselina, razrijeđena (1:10),
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Fluorouracil-Teva je inkompatibilan sa karboplatinom, cisplatinom, citarabinom,

i drugim antraciklinima , posebni metotretksatom. Pripremljeni rastvori su baze, i s tim u vezi treba izbjegavati mješanje sa kiselim lijekovima.
Lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

Fizička i hemijska stabilnost Fluorouracil Pliva otopine za injekciju nakon razrjeđivanja u 5% otopini glukoze ili u 0,9% otopini natrij klorida iznosi najmanje 48 sati pri sobnoj temperaturi (ne višoj od 25° C).

Sa mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, za rok trajanja i uslove čuvanja nakon otvaranja, a prije upotrebe, odgovoran je korisnik.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Fluorouracil Pliva 50mg/ml otopinu za injekciju treba čuvati u originalnom pakovanju, pri sobnoj temperaturi od 15°C do 25°C.

Ne čuvati u hladnjaku ni zamrzivaču.

Ukoliko se javi talog , kao rezultat izlaganja niskim temperaturama, može se ponovno otopiti grijanjem na 60 °C uz snažno mućkanje i potom ostaviti da se ohladi na temperaturu tijela , prije upotrebe.

Fluorouracil Pliva 50 mg/1ml otopinu za injekciju namijenjena je za jednokratnu upotrebu, jer ne sadržava konzervans.

Uslove čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

1 prozirna, bezbojna staklena bočica sa 5 ml otopine (sa hlorobutilnim gumenim čepom,alumijskom kapicom i plastičnim poklopcem),

1 prozirna, bezbojna staklena bočica s 10 ml otopine (sa hlorobutilnim gumenim čepom,alumijskom kapicom i plastičnim poklopcem),

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Fluorouracil Pliva 50mg/ml, rastvor za injekciju, trebalo bi da se priprema i primenjuje isključivo u prisustvu kvalifikovanog ljekara koji ima iskustvo u davanju hemoterapeutskih antikancerogenih agenasa.

Takođe, primjenu preparata bi trebalo da izvodi profesionalna osoba obučena za sigurnu upotrebu citostatika.

Pripremanje rastvora za primjenu bi trebalo vršiti u aseptičnoj komori ili u posebno izdvojenoj prostoriji za tu svrhu.

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

Kontaminacija

Fluorouracil je iritant. Treba izbjegavati kontakt sa kožom ili mukoznim membranama.

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

Lakša oštećenja kože se mogu tretirati kremom za negu.

Neophodno je potražiti medicinski savet ukoliko je došlo do oštećenja očiju ili ukoliko je došlo do inhalacije ili ingestije preparata.

Preporuke za bezbjedno rukovanje:

a) Hemoterapeutske agense isključivo treba da priprema profesionalac obučen za sigurnu primenu ovih preparata.

b) Operacije kao što su rekonstituisanje praška i njegov transfer u šprice treba vršiti pod aseptičnim uslovima i u prostorijama posebno namjenjenim za ovu svrhu.

c) Osoblje koje obavlja ove procedure mora biti adekvatno zaštićeno upotrebom odgovarajuće opreme (odjeća, obuća, naočare).

d) Za vrijeme trudnoće se ne preporučuje rukovanje hemoterapeutskim agensima.

Odlaganje

Neupotrijebljen lijek i sav otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

Rastvarači

Fluorouracil može biti rastvoren 5% rastvorom glukoze ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida za i.v. infuziju, neposredno pre parenteralne primene. Ostatak pripremljenog rastvora treba ukloniti odmah nakon upotrebe.

6.7.Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska

i

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

Haarlem, 2031GA

Holandija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet:

PLIVA d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

Fluorouracil Pliva 50mg/1ml , otopina za injekciju, 5ml otopine za injekciju:
04-07.3-2-4878/20 od 09.02.2021.

Fluorouracil Pliva 50mg/ml, otopina za injekciju, 10ml otopine za injekciju:
04-07.3-2-4879/20 od 09.02.2021.

9. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

12.06.2024.

