

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fluorouracil Pliva 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 8,28 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Prozirna, bezbojna do blago žućkasta otopina bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fluorouracil je indiciran u palijativnom liječenju malignih bolesti, osobito karcinoma debelog crijeva i dojke, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citostaticima.

4.2. Doziranje i način primjene

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

Liječenje je potrebno započeti u bolnici, a ukupna dnevna doza ne smije prijeći 1 gram. Uobičajeno je računati dozu prema stvarnoj tjelesnoj težini bolesnika, osim ako postoji prekomjerna debljina, edemi ili abnormalno zadržavanje tekućine poput ascitesa. U tim se slučajevima doza računa prema idealnoj tjelesnoj težini. Smanjenje doze preporučeno je u bolesnika koji imaju neko od sljedećih stanja:

1. kaheksiju,
2. veliku operaciju tijekom zadnjih 30 dana,
3. smanjenu funkciju koštane srži,
4. oštećenu funkciju jetre ili bubrega.

Fluorouracil se primjenjuje u obliku intravenske injekcije te kao intravenska ili intraarterijska infuzija.

Fluorouracil injekcija ne smije se miješati izravno, u istom spremniku, s drugim kemoterapeuticima ili intravenskim aditivima.

Tijekom rukovanja i primjene lijeka potrebno je pridržavati se uputa navedenih u dijelu 6.6.

Doziranje:

Odrasli

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

Početno liječenje:

Početno liječenje može biti u obliku infuzije ili injekcije, pri čemu se prednost daje infuziji zbog manje toksičnosti.

Intravenska infuzija:

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

Intravenska injekcija:

Svaki dan tijekom 3 dana može se davati doza od 12mg/kg tjelesne težine, ali ne više od preporučene dnevne doze od 1 g, 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 tjedno tijekom cijele kure liječenja.

Intra-arterijska infuzija

5 ili 7,5 mg/kg tjelesne težine dnevno u obliku kontinuirane infuzije tijekom 24 sata.

Terapija održavanja:

Nakon početnog intenzivnog liječenja može uslijediti terapija održavanja ukoliko nema značajnih znakova toksičnosti.

U svim slučajevima, nuspojave kao znakovi toksičnosti moraju nestati prije započinjanja terapije održavanja. Ako se tijekom terapije održavanja jave simptomi toksičnosti, liječenje se mora prekinuti dok se simptomi ne povuku.

Početna kura liječenja može se ponoviti nakon 4 do 6 tjedana od zadnje doze ili alternativno liječenje može biti nastavljeno intravenskim injekcijama u tjednim intervalima u dozi od 5-15 mg/kg tjelesne težine.

Početna terapija s terapijom održavanja čini jednu kuru liječenja. Neki bolesnici prime ukupnu dozu fluorouracila od 30 g uz maksimalnu dnevnu dozu od 1 g.

Najnoviji režim doziranja sastoji se od 15 mg/kg tjelesne težine intravenski jednom tjedno tijekom cijele kure liječenja. Na taj način ne postoji period početne terapije sa svakodnevnim doziranjem.

Fluorouracil u kombinaciji s radioterapijom

Radioterapija kombinirana s fluorouracilom pokazala se uspješnom u liječenju nekih tipova metastaza pluća kao i kod olakšanja bolova uzrokovanih stalnim rastom neoperabilnih tumora. U tim slučajevima primjenjuje se standardna doza fluorouracila.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje preporuke o primjeni fluorouracila u djece.

Stariji bolesnici

Fluorouracil se primjenjuje slično kao i u mlađih odraslih bolesnika, unatoč tome što je incidencija konkomitantnih bolesti u ovoj populaciji češća.

4.3. Kontraindikacije

Fluorouracil je kontraindiciran u sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na fluorouracil ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- u bolesnika koji su ozbiljno oslabljeni te u onih sa supresijom koštane srži kao posljedicom radioterapije ili primjene drugih antineoplastika,
- infekcije koje mogu biti ozbiljne,

- nedavno ili istodobno liječenje brivudinom (za informacije o interakciji između lijekova vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.),
- dojenje (vidjeti dio 4.6.),
- terapija ne-malignih bolesti,
- kod bolesnika s poznatim potpunim nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fluorouracil se smije primjenjivati samo u specijaliziranim odjelima i davati samo pod nadzorom specijaliziranog medicinskog osoblja.

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

Terapija fluorouracilom obično je praćena pojavom leukopenije, najniži broj leukocita opažen je između 7. i 14. dana tijekom prve kure liječenja, ali povremeno s odgodom sve do 20 dana. Broj leukocita se obično normalizira do 30. dana terapije. Preporučuje se dnevno praćenje razine trombocita i bijelih krvnih stanica te je liječenje potrebno prekinuti ukoliko trombociti padnu na $100\ 000/\text{mm}^3$ ili leukociti ispod $3500/\text{mm}^3$. Ukoliko je broj leukocita manji od $2000/\text{mm}^3$ i posebno ako se javlja granulocitopenija, preporučuje se bolesnika staviti u izolaciju i poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se izbjegla sistemska infekcija.

Liječenje fluorouracilom je također potrebno prekinuti kod prvih znakova ulceracije u ustima ili ako se pojave gastrointestinalne nuspojave kao što su stomatitis, proljev, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta ili krvarenje bilo gdje u organizmu, ezofagofaringitis ili ustrajno povraćanje. Primjena fluorouracila može se nastaviti tek nakon što se bolesnik oporavio od navedenih simptoma. Omjer između učinkovite i toksične doze je malen, stoga terapijski odgovor bez određenog stupnja toksičnosti nije vjerojatan. Oprez je potreban pri uključivanju bolesnika i prilagodbi doze.

Fluorouracil je potrebno primjenjivati s izrazitim oprezom u rizičnih bolesnika nedavno podvrgnutih operativnom zahvatu, onih koji su dobivali visoke doze zračenja na područja s koštanom srži (zdjelica, kralježnica, rebra, itd.), onih koji su prethodno uzimali neki drugi kemoterapeutik koji uzrokuje mijelosupresiju, onih kod kojih se metastatski tumor proširio na koštano srž ili onih sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre, žuticom ili slabim nutritivnim statuum.

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je povezana s terapijom fluoropirimidinom, uključujući infarkt miokarda, anginu, aritmije, miokarditis, kardiogeni šok, iznenadnu smrt, stresom induciranu kardiomiopatiju (Takotsubo sindrom) i elektrokardiografske promjene (uključujući vrlo rijetke slučajeve produženja QT intervala). Ovi štetni događaji češći su u bolesnika koji primaju kontinuiranu infuziju 5-fluorouracila nego kod bolusne injekcije. Ranija anamneza bolesti koronarnih arterija može predstavljati faktor rizika za neke srčane nuspojave. Prema tome, potreban je oprez prilikom liječenja bolesnika kojima se javi bol u prsištu tijekom liječenja ili bolesnika sa srčanom bolesti u anamnezi. Srčanu funkciju potrebno je redovito pratiti za vrijeme liječenja fluorouracilom. Liječenje je potrebno prekinuti u slučaju teške kardiotoksičnosti.

Potrebno je pažljivo razmotriti ponovnu primjenu fluorouracila nakon dokumentirane kardiovaskularne reakcije (aritmija, angina, promjene ST segmenta) jer postoji rizik od iznenadne smrti. Teška toksičnost i smrtni slučajevi vjerojatniji su u rizičnih bolesnika, ali se povremeno javljaju i u bolesnika koji su u relativno dobrom stanju. Bilo koji oblik liječenja koji pridonosi stresu bolesnika, ometa unos nutrijenata ili dovodi do depresije koštane srži, povećat će toksičnost fluorouracila. Ako se liječenje nastavi, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika.

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 s liječenjem 5-fluorouracilom. Znakovi ili simptomi

encefalopatije su promijenjeno stanje svijesti, konfuzija, dezorijentiranost, koma ili ataksija. Ako se kod bolesnika javi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite liječenje i napravite pretrage razine amonijaka u serumu. U slučaju povišenih razina amonijaka u serumu započnite s terapijom za smanjenje razina amonijaka. Hiperamonemijska encefalopatija često se javlja zajedno s laktacidozom.

Potreban je oprez prilikom primjene fluorouracila u bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre. Bolesnici s 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 pomno 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 visokih razina mokraćne kiseline).

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Aktivnost DPD-a faktor je koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2.). Stoga su bolesnici s nedostatkom DPD-a pod povećanim rizikom od toksičnosti povezane s fluoropirimidinima, uključujući npr. stomatitis, proljev, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana s nedostatkom DPD-a obično se javlja tijekom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

Potpun nedostatak DPD-a

Potpun nedostatak DPD-a je rijedak (ima ga 0,01-0,5 % bijelaca). Bolesnici s potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su visokom riziku od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti i ne smiju se liječiti lijekom Fluorouracil Pliva (vidjeti dio 4.3).

Djelomičan nedostatak DPD-a

Procjenjuje se da djelomičan nedostatak DPD-a pogađa 3-9 % pripadnika bijele rase. Bolesnici s djelomičnim nedostatkom DPD-a imaju povećan rizik od teške, a moguće i po život opasne toksičnosti. Radi ograničavanja te toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a treba smatrati parametrom koji se uzima u obzir zajedno s drugim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može utjecati na djelotvornost liječenja. Ako ne dođe do ozbiljne toksičnosti, sljedeće doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje.

Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja lijeka Fluorouracil Pliva unatoč nedoumicama u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Testiranjem na rijetke mutacije gena *DPYD* prije liječenja mogu se utvrditi bolesnici s nedostatkom DPD-a. Četiri varijante *DPYD*-a c.1905+1G>A [poznata i kao *DPYD*2A*], c.1679T>G [*DPYD*13*], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjenje enzimске aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante također mogu biti povezane s povećanim rizikom od teške ili po život opasne toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i višestruke heterozigotne mutacije u lokusu gena *DPYD* (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpun ili gotovo potpun izostanak enzimске aktivnosti DPD-a.

Bolesnici s određenim heterozigotnim varijantama gena *DPYD*-a (uključujući varijante c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) imaju povećan rizik od teške toksičnosti prilikom liječenja fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu DPYD u bolesnika bijele rase iznosi oko 1 %, za genotip c.2846A>T učestalost iznosi 1,1 %, za c.1236G>A/HapB3 2,6-6,3 % i za c.1679T>G od 0,07 do 0,1 %.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena DPYD u drugim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutačno se smatra da navedene četiri varijante gena DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo uopće nisu prisutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje predterapijskih plazmatskih razina uracila (U), koji je endogeni supstrat za DPD.

Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti.

Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje znače potpun i djelomičan nedostatak DPD-a, treba smatrati da vrijednosti uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuju na djelomičan nedostatak DPD-a i da su povezane s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpuni nedostatak DPD-a i da su povezane s rizikom od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti fluoropirimidina.

Terapijsko praćenje koncentracije lijekova koji sadrže 5-fluorouracil

Terapijsko praćenje koncentracije lijekova koji sadrže 5-fluorouracil može poboljšati kliničke ishode u bolesnika koji primaju kontinuirane infuzije 5-fluorouracila time što smanjuje toksičnosti i povećava djelotvornost. Vrijednost AUC-a treba se kretati između 20 i 30 mg x h/l.

Brivudin se ne smije primjenjivati istodobno s fluorouracilom. Nakon interakcije ova dva lijeka prijavljeni su smrtni slučajevi. Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja fluorouracilom moraju proći najmanje 4 tjedna, dok se liječenje brivudinom može započeti 24 sata nakon primjene posljednje doze fluorouracila (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Ako se brivudin slučajno primijeni u bolesnika koji se liječe fluorouracilom, potrebno je poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluorouracila. Preporučuje se bolesnike odmah hospitalizirati. Potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se spriječile sistemske infekcije i dehidracija.

Pomoćne tvari

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 i antimetaboliti pokazuju biokemijsku modulaciju fluorouracila u *in vitro* testnim sustavima. Purini uključuju inozin, gvanozin, gvanozin-5'-fosfat i deoksinozin. Pirimidini uključuju timidin, uridin i citidin. Antimetaboliti uključuju metotreksat, tamoksifen, interferon, fosfonoacteil-L-aspartat (PALA), alopurinol, hidroksiureju, dipiridamol i leukovorin (folna kiselina). Sinergističke citotoksične interakcije, poput onih koje uključuju fluorouracil s leukovorinom, pokazuju korisne terapijske učinke, posebno kod raka debelog crijeva. Međutim, kombinacija lijekova može dovesti do povećane kliničke toksičnosti (nuspojava probavnog sustava) fluorouracila. Drugi lijekovi uključuju metronidazol i cimetidin. Liječenje cimetidinom koje je prethodilo intravenski primijenjenom fluorouracilu povećalo je površinu ispod krivulje koncentracija u odnosu na vrijeme (AUC) fluorouracila za 27%. Ukupni tjelesni klirens smanjen je za 28%. To može dovesti do povećane koncentracije fluorouracila u plazmi.

Značajni porast protrombinskog vremena i INR zabilježen je u nekoliko bolesnika stabiliziranih na terapiji varfarinom nakon uvođenja fluorouracila u terapiju.

Klinički značajna interakcija postoji između antivirotika sorivudina i fluorouracila zbog inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze uzrokovane sorivudinom ili njegovim kemijskim analogima. Oprez je potreban kad se fluorouracil primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji djeluju na aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze.

Kombinirano liječenje fluorouracilom i levamizolom povezano je s multifokalnom upalnom leukoencefalopatijom (engl. MILE - *multifocal inflammatory leukoencephalopathy*). Simptomi mogu uključivati gubitak pamćenja, konfuziju, paresteziju, letargiju, slabost mišića, poremećaj govora, komu i napadaje. Može doći do blaže pleocitoze cerebrospinalne tekućine, a na kompjuteriziranoj tomografiji i magnetnoj rezonanci mogu biti vidljive lezije u bijeloj tvari koje ukazuju na demijelinizaciju. U slučaju pojave ovog sindroma, liječenje je potrebno odmah prekinuti. Stanje je barem djelomično reverzibilno ako se prekine primjena fluorouracila i levamizola te uvedu kortikosteroidi. Uporaba levamizola i fluorouracila više nije preporučena u 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'*). Tu je kombinaciju zamijenila kombinacija fluorouracila i leukovorina.

Povišene koncentracije fenitoina u plazmi zabilježene su tijekom istodobne primjene fenitoina i kapecitabina ili njegovog metabolita fluorouracila. Formalna ispitivanja interakcija između fenitoina i kapecitabina nisu provedena, ali se pretpostavlja da mehanizam interakcije leži u inhibiciji CYP2C9 izoenzima kapecitabinom. Razine fenitoina u serumu više od optimalnog raspona mogu dovesti do encefalopatije ili stanja konfuzije (*delirium psychosis*), odnosno rijetko i do ireverzibilne cerebralne disfunkcije. Stoga je bolesnike koji uzimaju fenitoin istodobno s kapecitabinom ili fluorouracilom potrebno redovno pratiti zbog mogućnosti povišene razine fenitoina u plazmi.

U literaturi je opisana klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-fluorouracila, tegafura), koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze brivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti smrtonosna. Stoga se brivudin ne smije primjenjivati istodobno s fluorouracilom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja fluorouracila moraju proći najmanje 4 tjedna. Liječenje brivudinom može se započeti 24 sata nakon posljednje doze fluorouracila.

Cijepljenje živim cjepivom potrebno je izbjegavati u bolesnika koji primaju 5-fluorouracil zbog mogućnosti od ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Potrebno je izbjegavati kontakt s ljudima koji su nedavno liječeni cjepivom protiv poliomijelitisa.

Bolesnici s leukemijom koji su u remisiji ne smiju primati cjepiva koja sadržavaju oslabljene viruse do tri mjeseca od njihove zadnje kemoterapije. Nadalje, imunizacija oralno primijenjenim cjepivima koja sadržavaju virus poliomijelitisa mora se odgoditi u osoba koje dolaze u izravan kontakt s bolesnikom, a posebice u članova obitelji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Fluorouracil je strogo kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Nisu provedena prikladna i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica, ali su zabilježena fatalna oštećenja i pobačaji.

Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću i koriste djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja fluorouracilom i najmanje 6 mjeseci nakon toga.

Ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja lijeka, potrebno ju je iscrpno informirati o mogućim opasnostima za fetus te se preporučuje i genetsko savjetovanje. Fluorouracil se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Budući da nije poznato izlučuje li se fluorouracil u majčino mlijeko, dojenje se mora prekinuti ako se majka liječi fluorouracilom.

Plodnost

Muškarcima liječenima fluorouracilom savjetuje se da odgode očinstvo tijekom i do 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Prije liječenja potrebno je zatražiti savjet o pohrani sperme zbog mogućnosti od ireverzibilne neplodnosti uzrokovane liječenjem fluorouracilom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Fluorouracil može uzrokovati nuspojave kao što su mučnina i povraćanje. Može uzrokovati i nuspojave živčanog sustava i promjene vida koje mogu ometati sposobnost vožnje ili upravljanja teškim strojevima.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava navedena je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Vrlo često: infekcije

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: mijelosupresija (leukopenija, pancitopenija i trombocitopenija); agranulocitoza, anemija

Često: febrilna neutropenija

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo često: bronhospazam, imunosupresija s povećanim rizikom od infekcija

Rijetko: reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke i alergijske reakcije

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: laktacidoza, sindrom lize tumora

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: euforija

Rijetko: reverzibilno konfuzno stanje

Vrlo rijetko: dezorijentiranost

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: nistagmus, glavobolja, vrtoglavica, simptomi Parkinsonove bolesti, piramidalni simptomi i izrazita pospanost

Vrlo rijetko: slučajevi leukoencefalopatije sa simptomima poput ataksije, akutnog moždanog sindroma, dizartrijom, miastenijom, afazijom, konvulzijama ili komom te u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Nepoznato: periferna neuropatija, hiperamonemijska encefalopatija, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Poremećaji oka

Sistemska primjena fluorouracila povezana je s pojavom toksičnosti na očima

Manje često: prekomjerno suzenje, stenoza suznog kanala, smetnje vida i fotofobija

Srčani poremećaji

Vrlo često: EKG promjene

Često: bol u prsima nalik angini pectoris
Manje često: aritmija, infarkt miokarda, ishemija miokarda, dilatacijska kardiomiopatija
Vrlo rijetko: srčani zastoj i iznenadna srčana smrt
Nepoznato: tahikardija, nedostatak zraka, perikarditis, stresom inducirana kardiomiopatija (Takotsubo sindrom)

Posebnu pozornost treba obratiti tijekom liječenja bolesnika koji u anamnezi imaju srčane bolesti ili u kojih se javlja bol u prsima tijekom terapije.

Krvožilni poremećaji

Rijetko: cerebralna, intestinalna i periferna ishemija, Raynaudov sindrom, tromboembolija, tromboflebitis
Manje često: hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: proljev, mučnina, povraćanje, anoreksija, stomatitis, proktitis, ezofagitis. Proljev, mučnina i povraćanje često se javljaju tijekom terapije fluorouracilom i liječe se simptomatski. Protiv mučnine i povraćanja može se dati antiemetik.
Manje često: gastrointestinalna ulceracija i krvarenje (može dovesti do prekida terapije)
Nepoznato: intestinalna pneumatoza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: sindrom eritrodizestezije dlana i tabana kod velike doze fluorouracila u bolus injekciji ili produžene kontinuirane terapije s 5-fluorouracilom. Sindrom počinje dizestezijom dlanova i tabana koja napreduje do boli i osjetljivosti. To je povezano sa simetričnim oticanjem i eritemom šaka i stopala.
U značajnom broju slučajeva javlja se alopecija i to posebno u žena, ali je reverzibilna.
Manje često: dermatitis, pigmentacija, promjene na noktima (npr. difuzna površinska plava pigmentacija, hiperpigmentacija, distrofija nokta, bol, zadebljanje ležišta nokta, paronihija), suha koža, erozija fisura, eritem, makulopapularni osip koji svrbi, egzantem, fotoosjetljivost, hiperpigmentacija kože, prugasta hiperpigmentacija ili depigmentacija blizu vena.
Nepoznato: kožni eritemski lupus

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: malaksalost, umor
Nepoznato: vrućica, promjena boje vena na mjestu primjene injekcije

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave **navedenog u [Dodatku V.](#)**

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja slični su nuspojavama te treba postupiti u skladu s mjerama opisanim u dijelovima 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi* i 4.8. *Nuspojave*.

Bolesnike u kojih se otkrije predoziranje fluorouracilom potrebno je pažljivo pratiti najmanje 4 tjedna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici; Analizi pirimidina
ATK oznaka: L01BC02

Fluorouracil je analog uracila, komponente ribonukleinske kiseline. Lijek djeluje kao antimetabolit. Nakon unutarstanične konverzije u aktivni deoksinukleotid, interferira sa sintezom DNK blokirajući metilaciju deoksiuridilске kiseline u timidilsku kiselinu, putem enzima timidilat sintentaze. Fluorouracil interferira i sa sintezom RNK.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene, fluorouracil ulazi u tjelesne tekućine i nestaje iz cirkulacije unutar 3 sata.

Distribucija

Raspođjeljuje se u tumorsko tkivo, crijevnu sluznicu, koštanu srž, jetru i ostala tkiva u organizmu. Iako je male liposolubilnosti dobro prolazi krvno-moždanu barijeru raspođjeljujući se u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu.

Prosječno poluvrijeme eliminacije fluorouracila iz plazme iznosi oko 16 minuta, s rasponom od 8 do 20 minuta, i ovisno je o dozi. 3 sata nakon intravenske primjene u plazmi se ne detektira nepromijenjeni lijek.

Biotransformacija i eliminacija

Oko 15 % lijeka se izlučuje nepromijenjeno u mokraći tijekom 6 sati. 90% od ove količine se izluči tijekom prvog sata nakon primjene. Ostatak doze se metabolizira, uglavnom u jetri. Katabolični metabolizam fluorouracila rezultira inaktivnim degradacijskim produktima (npr. CO₂, urea). Inaktivni se metaboliti izlučuju u mokraći tijekom slijedećih 3-4 sata.

5-fluorouracil se katabolizira enzimom dihidropirimidin dehidrogenazom (DPD) u znatno manje toksičan dihidro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihidropirimidinaza cijepa pirimidinski prsten i daje 5-fluoro-ureidopropionsku 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.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu relevantni za propisivača jer je profil toksičnosti fluorouracila dobro poznat nakon niza godina kliničke primjene. Vidjeti dio 4.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid,
kloridna kiselina, razrijeđena (1:10)
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Fizikalna i kemijska stabilnost Fluorouracil Pliva 50 mg/ml otopine za injekciju/infuziju nakon razrjeđivanja u 5 % otopini glukoze ili u 0,9 % otopini natrijeva klorida dokazana je 48 sati na sobnoj temperaturi (ne višoj od 25°C).

S mikrobiološkog stajališta lijek treba uporabiti odmah. Ako se ne uporabi odmah, za rok valjanosti i uvjete čuvanja nakon otvaranja, a prije uporabe, odgovoran je korisnik.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Fluorouracil Pliva 50 mg/ml otopinu za injekciju/infuziju treba čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti i na temperaturi ispod 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzivač. Pojavi li se talog, može ga se otopiti grijanjem na 35°C.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

- 1 ili 10 prozirnih, bezbojnih staklenih bočica s 5 ml otopine (250mg/5ml), s gumenim čepom i aluminijskom kapicom
- 1 ili 10 prozirnih, bezbojnih staklenih bočica s 10 ml otopine (500mg/10ml), s gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako zatreba, otopina se prije primjene može razrijediti 0,9 % otopinom natrijeva klorida ili 5% otopinom glukoze.

Treba izbjegavati svaki dodir s otopinom. Pri pripravi služiti se tehnikom rada u strogo aseptičnim uvjetima; kao mjera zaštite nužno je nošenje rukavica, maske za usta, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Preporučuje se rad u komori s laminarnim (laminar air-flow, LAF) vertikalnim strujanjem zraka. Pri davanju lijeka nositi rukavice. Pri odlaganju voditi računa o naravi lijeka.

Dode li otopina u dodir s kožom, sluznicama ili očima, odmah isprati velikom količinom vode. Koža se može temeljito oprati sapunom.

Neiskorišteni lijek i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-111487546

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.06.2023.