

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fluorouracila (u obliku natrijeve soli nastale „in situ“).

Jedna bočica od 5 ml sadrži 250 mg fluorouracila.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 500 mg fluorouracila.

Jedna bočica od 20 ml sadrži 1000 mg fluorouracila.

Jedna bočica od 50 ml sadrži 2500 mg fluorouracila.

Jedna bočica od 100 ml sadrži 5000 mg fluorouracila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 14,7 mg natrijevog hidroksida što odgovara 8,45 mg (0,367 mmol) natrija u 1 ml. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra bezbojna otopina s pH u rasponu od 8,5 do 9,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Adjuvantno ili palijativno liječenje

- uznapređovalog kolorektalnog karcinoma
- uznapređovalog karcinoma želuca
- uznapređovalog karcinoma gušterače
- uznapređovalog i/ili metastatskog karcinoma dojke
- uznapređovalog karcinoma cerviksa
- uznapređovalih tumora u području glave i vrata.

Fluorouracil Sandoz koristi se u liječenju odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje fluorouracilom moraju provoditi samo liječnici s opsežnim iskustvom liječenja tumora. Potrebno je razmotriti da početno liječenje bude u bolnici.

Fluorouracil se koristi u monokemoterapiji i kombiniranoj kemoterapiji. Budući da se način primjene i preporučene doze znatno razlikuju, moguće je dati samo opće smjernice liječenja.

Točnu dozu potrebno je odrediti temeljem terapijskih protokola koji su se pokazali uspješnima u liječenju određene bolesti.

Doziranje

Inicijalna terapija pri dnevnoj primjeni:

- kao i.v. infuzija
15 mg/kg ili 600 mg/m² tijekom 4 sata dnevno – do pojave nuspojava.
- kao i.v. injekcija
Polagana (2 do 3 minute) intravenska primjena 12 mg/kg ili 480 mg/m² 1., 2. i 3. dana;
ako se ne uoče nikakvi znakovi toksičnosti – primjena 6 mg/kg ili 240 mg/m² 5., 7. i 9. dana.

Inicijalna terapija pri tjednoj primjeni:

Polagana i.v. primjena 15 mg/kg ili 600 mg/m² jednom tjedno.

Terapija održavanja:

Kada se postigne remisija, odnosno nakon povlačenja nuspojava i daljnjeg povećanja leukocita do 3000 - 4000/μl, trombocita do 80000 - 100000/μl:
5-10 mg/kg ili 200-400 mg/m² i.v. jednom tjedno.

Maksimalna dnevna doza ne smije prijeći 1 gram.

Navedene doze odnose se na normalnu tjelesnu masu; u slučaju pretilosti, ascitesa ili edema potrebno je provesti odgovarajuću standardizaciju.

Trajanje liječenja ovisi o prirodi i tijeku bolesti, a određuje se od strane iskusnog specijalista ili u skladu s terapijskim protokolom.

Kada se fluorouracil kombinira s drugim citostaticima sličnog profila nuspojava, ili s radioterapijom, dozu je potrebno odgovarajuće smanjiti. Primjena se može provesti u obliku 24-satne kontinuirane intravenske drip infuzije (kap po kap).

Posebne upute za doziranje

Preporučene doze moraju se smanjiti za jednu trećinu do jednu polovinu u bolesnika s lošim stanjem uhranjenosti, nakon velikih kirurških zahvata, kod mijelosupresije (leukociti <4000/μl, trombociti <100000/μl) i u slučaju teškog oštećenja funkcije jetre i bubrega.

Oštećena funkcija bubrega ili jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre nužan je oprez i procjena potrebe smanjenja doze.

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebno prilagođavanje početne doze. Međutim, preporučuje se pomno praćenje starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene fluorouracila u djece i adolescenata.

4.3. Kontraindikacije

Fluorouracil je kontraindiciran u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- značajnih promjena u kompletnoj krvnoj slici
- depresije koštane srži
- krvarenja
- teškog oštećenja funkcije jetre i/ili bubrega
- akutne, teške infekcije (npr. herpes zoster, varicella)
- stomatitisa
- ulceracija u usnoj šupljini i gastrointestinalnom traktu
- pseudomembranoznog enteritisa
- lošeg općeg stanja
- dojenja
- poznatog potpunog nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4.)
- nedavnog, istodobnog ili planiranog liječenja (u iduća 4 tjedna) s brivudinom. **Interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-FU, itd.) je potencijalno fatalna (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 4.8.)**

Brivudin je snažan inhibitor dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) - enzima koji razgrađuje fluorouracil.

U bolesnika s nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze pri uobičajenom doziranju povećan je rizik razvoja nuspojava. U slučaju pojave teških nuspojava prikladno je praćenje DPD aktivnosti. Bolesnici s nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze ne smiju se liječiti fluorouracilom.

Cijepljenje živim cjepivima ne smije se provoditi tijekom liječenja fluorouracilom. Potrebno je izbjegavati svaki kontakt s cjepivima protiv poliomijelitisa.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zbog mogućih mutagenih i kancerogenih učinaka, bolničko osoblje i liječnici moraju primjenjivati pojačane mjere sigurnosti. Potrebno je izbjegavati kontakt lijeka s kožom ili sluznicama. Ako do takvog kontakta ipak dođe, mjesto kontakta treba odmah isprati vodom i sapunom. U slučaju kontakta s očima, potrebno je oči isprati obilnom količinom vode i zatražiti liječničku pomoć. Moraju biti provedeni svi postupci koji omogućuju rad u potpuno aseptičnim uvjetima. Preporučuje se rad u prostoru s laminarnim tokom. Tijekom pripreme fluorouracila potrebno je koristiti zaštitnu odjeću.

Trudnice ne smiju rukovati ovim lijekom.

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 primjene u bolusu putem injekcije. Ranija anamneza bolesti koronarnih arterija može predstavljati faktor rizika za neke srčane nuspojave. Prema tome, potreban je oprez prilikom liječenja bolesnika u kojih se javi bol u prsištu tijekom liječenja ili bolesnika sa srčanom bolešću u anamnezi. Srčanu funkciju potrebno je redovito pratiti za vrijeme liječenja fluorouracilom. Liječenje je potrebno prekinuti u slučaju teške kardiotoksičnosti.

Encefalopatija

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi encefalopatija (uključujući hiperamonemijsku encefalopatiju, leukoencefalopatiju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), Wernickeovu encefalopatiju) povezani s liječenjem 5-fluorouracilom. Znakovi ili simptomi encefalopatije su promijenjeno stanje svijesti, konfuzija, dezorijentiranost, koma ili ataksija. Ako se u bolesnika javi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite liječenje i

napravite pretrage razine amonijaka i vitamina B1 u serumu. U slučaju povišenih razina amonijaka u serumu ili nedostatka vitamina B1 treba započeti odgovarajuću terapiju. 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 Sandoz (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 liječenja 5-fluorouracilom unatoč nedoumicama u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Oštećena funkcija bubrega može dovesti do povišenih razina uracila u krvi što rezultira povećanim rizikom od pogrešne dijagnoze u bolesnika s nedostatkom DPD-a s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega.

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 enzimske 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 preterapijskih 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. Razine uracila u krvi treba tumačiti s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti „Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a“ iznad).

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.

Istodobna primjena s brivudinom

Brivudin se ne smije primijeniti kod bolesnika koji su nedavno primili, trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) kemoterapije zbog karcinoma ili lijekova koji sadrže 5-fluorouracil (5-FU), uključujući i njegove oblike za topikalnu primjenu, njegove predlijekove (npr. kapecitabin, tegafur) i lijekove koji sadrže kombinacije tih djelatnih tvari ili druge fluoropirimidine (npr. vidjeti također dijelove 4.3., 4.5. i 4.8.).

Interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-FU, tegafura, flucitozina, itd.) je potencijalno fatalna. Prijavljeni su fatalni slučajevi zbog ove interakcije lijekova. Mora proći razdoblje od najmanje 4 tjedna čekanja između kraja liječenja brivudinom i početka liječenja fluoropirimidinima (npr. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin, itd.) (vidjeti dijelove 4.3., 4.5. i 4.8.).

U slučaju slučajne primjene brivudina u bolesnika koji su nedavno primili ili trenutačno primaju fluoropirimidine, mora se prekinuti primjena svih lijekova i moraju se poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluoropirimidinskih lijekova: trenutačna hospitalizacija i poduzimanje svih mjera za sprječavanje sistemskih infekcija i dehidracije. Potrebno je čim prije moguće kontaktirati specijalne centre za trovanja (ako postoje) kako bi se poduzele adekvatne mjere protiv fluoropirimidinske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.3., 4.5. i 4.8.).

Zbog mogućnosti anafilaktičke reakcije, uobičajena sredstva za liječenje šoka moraju se osigurati prije primjene fluorouracila.

Bolesnici koji istodobno primaju fenitoin i fluorouracil moraju biti redovito testirani zbog mogućnosti porasta razine fenitoina u plazmi.

Oštećenje crijevne stjenke zahtijeva simptomatsko liječenje ovisno o težini simptoma, npr. nadoknadu tekućine. Blagi proljev može se liječiti primjenom antidiaroeika. Međutim, oni nisu dovoljni u slučaju umjerenog do teškog proljeva.

Prije i tijekom liječenja fluorouracilom, preporučuju se sljedeći pregledi:

- svakodnevni pregled usne šupljine i ždrijela radi promjena na sluznici
- krvna slika (uključujući diferencijalnu krvnu sliku i vrijednosti trombocita) prije svake primjene fluorouracila, te svaka 2-3 dana na početku liječenja
- određivanje retencijskih vrijednosti u redovitim razmacima
- testovi funkcije jetre u redovitim razmacima
- određivanje razina mokraćne kiseline
- testiranje stolice na okultno krvarenje.

Bolesnici moraju biti upoznati s mogućom pojavom stomatitisa/mukozitisa, dijareje i krvarenja (osobito gastrointestinalnog krvarenja), kao i s time da je već na prvi znak nečeg od navedenog potrebno obavijesti odgovornog liječnika.

Neophodan je hitan prekid liječenja kod pojave sljedećih simptoma: gastrointestinalne reakcije (stomatitis, mukozitis, teška dijareja, jako povraćanje, ulkusi, krvarenje), leukociti $<3000/\mu\text{l}$, trombociti $<80000/\mu\text{l}$, neurološke (uključujući ataksiju i tremor) i srčane nuspojave.

Liječenje se smije nastaviti samo nakon povlačenja nuspojava i ako opće stanje bolesnika to dopušta. Kod teških gastrointestinalnih, srčanih ili neuroloških simptoma toksičnosti, nastavak liječenja se ne preporučuje.

Prilikom istovremene primjene fluorouracila i oralnih antikoagulanasa, potrebno je pažljivo nadzirati vrijednosti po Quicku.

Potrebno je obratiti posebnu pažnju u visokorizičnih bolesnika nakon visokih doza zračenja zdjelinih organa, nakon liječenja alkilirajućim tvarima, u bolesnika s opsežnim koštanim i jetrenim metastazama (smanjeni klirens!) i u kahektičnih bolesnika.

U kombinaciji s metotreksatom, kako bi se postigla optimalna učinkovitost, metotreksat se ne smije primijeniti 24 sata prije fluorouracila (ne obrnuto!).

Fluorouracil može biti mutagen. Stoga se muškim bolesnicima liječenim fluorouracilom preporučuje ne začinjati dijete tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon liječenja, te se savjetuje zatražiti liječnički savjet o pohrani sperme zbog mogućnosti teškog oštećenja spermatogeneze tijekom liječenja ovim lijekom. Bolesnice ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja fluorouracilom i moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije. Planira li bolesnik imati dijete nakon prekida terapije, preporučuje se genetsko savjetovanje.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene fluorouracila u djece i adolescenata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 8,45 mg natrija u 1 ml otopine za injekciju/infuziju, što odgovara 0,42% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 169 mg natrija u 20 ml otopine za injekciju/infuziju (odgovara maksimalnoj dnevnoj dozi od 1g fluorouracila), što odgovara 8,45% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napominjemo kako se sljedeće informacije odnose i na nedavno primijenjene lijekove.

Brivudin

Opisana je klinički značajna interakcija (potencijalno fatalna) između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin, itd.) (vidjeti također dijelove 4.3., 4.4. i 4.8.). Ova interakcija, koja dovodi do povećane toksičnosti fluoropirimidina, potencijalno je fatalna.

Brivudin, preko svog glavnog metabolita bromovinil uracila (BVU), uzrokuje ireverzibilnu inhibiciju dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), enzima koji regulira metabolizam oba prirodna nukleozida (npr. timidina) i lijekova na bazi pirimidina (fluoropirimidini) kao što je kapecitabin ili 5-fluorouracil (5-FU). Kao posljedica inhibicije enzima, dolazi do prekomjerne izloženosti i pojačane toksičnosti fluoropirimidina.

Klinički podaci su pokazali da u zdravih odraslih osoba koje primaju terapijske doze brivudina (125 mg jednom dnevno tijekom 7 dana), dolazi do potpunog funkcionalnog povrata aktivnosti DPD enzima nakon 18 dana od primjene zadnje doze.

U svakom slučaju, **brivudin se ne smije primijeniti kod bolesnika** koji su nedavno primili, trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) kemoterapije zbog karcinoma i lijekova koji sadrže 5-fluorouracil (5-FU) uključujući i njegove oblike za topikalnu primjenu, njegove predlijekove (npr. kapecitabin, tegafur) i lijekove koji sadržavaju kombinaciju tih djelatnih tvari ili druge fluoropirimidine (vidjeti također dijelove 4.3., 4.4. i 4.8.).

Mora proći razdoblje od najmanje 4 tjedna između kraja liječenja brivudinom i započinjanja liječenja kapecitabinom ili drugim 5-fluoropirimidinskim lijekovima uključujući fluorouracil.

U slučaju **nenamjerne primjene brivudina kod bolesnika** koji su nedavno primili ili trenutačno primaju fluoropirimidine, mora se obustaviti primjena svih lijekova te se moraju poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluoropirimidinskih lijekova: trenutačna hospitalizacija i poduzimanje svih mjera za sprječavanje sistemskih infekcija i dehidracije. Potrebno je čim prije moguće kontaktirati specijalne centre za trovanja (ako postoje) kako bi se poduzele adekvatne mjere protiv fluoropirimidinske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.3., 4.5. i 4.8.). Znakovi toksičnosti fluoropirimidinskim lijekovima uključuju mučninu, povraćanje, proljev, i u teškim slučajevima stomatitis, mukozitis, toksičnu epidermalnu nekrolizu, neutropeniju i depresiju koštane srži.

Sve terapijske mjere koje pogoršavaju fizičko stanje bolesnika ili imaju mijeloične učinke (npr. drugi citostatici) mogu povećati toksičnost fluorouracila.

Fluorouracil može pojačati toksične učinke radioterapije na kožu.

Kalcijev folinat može pojačati djelovanje fluorouracila. Klinička posljedica ove interakcije može biti težak, ponekad smrtonosan proljev. Povećani broj smrtnih slučajeva u tim okolnostima je

zabilježen posebno u vezi s rasporedom davanja intravenske bolus injekcije od 600 mg fluorouracila po m² površine tijela jednom tjedno u kombinaciji s kalcijevim folinatom.

U bolesnika koji su istodobno primali fenitoin i fluorouracil prijavljeno je povećanje koncentracije fenitoina u plazmi, s posljedičnim simptomima toksičnosti fenitoina. Bolesnici moraju biti redovito testirani zbog mogućnosti porasta razine fenitoina u plazmi.

Cimetidin, metronidazol, alopurinol i interferon mogu povećati razinu u plazmi fluorouracila, čime se povećava toksičnost fluorouracila.

U bolesnica koje primaju tiazidske diuretike uz ciklofosamid, metotreksat i fluorouracil, smanjenje broja granulocita bilo je izraženije u odnosu na jednaki broj ciklusa citostatika bez tiazida.

Pri istodobnoj primjeni fluorouracila i varfarina, može doći do znatnog produljenja protrombinskog vremena, zbog čega je potrebno provoditi strogi nadzor. Poznati su izolirani slučajevi bolesnika liječenih varfarinom i dodatnim fluorouracilom danim samostalno ili u kombinaciji s levamisolom, u kojih je opaženo smanjenje vrijednosti po Quicku.

Hepatotoksičnost (porast alkalne fosfataze, transaminaza ili bilirubina) je često opažena kod istodobnog liječenja fluorouracilom i levamisolom.

U bolesnika s rakom dojke prijavljeno je da kombinirana terapija ciklofosamidom, metotreksatom, fluorouracilom i tamoksifenom povećava rizik tromboembolijskih događaja.

Ozbiljan, potencijalno po život opasan mukozitis može se pojaviti nakon istodobne primjene vinorelbina i fluorouracila/folinatne kiseline.

Tehnike ispitivanja vrijednosti bilirubina i 5-hidroksiindolacetatne kiseline mogu dati povišene ili lažno pozitivne vrijednosti.

Aminofenazoni, fenilbutazoni i sulfonamidi se ne smiju dati prije i tijekom liječenja.

Klordiazepoksid, disulfiram, grizeofulvin i izoniazid mogu pojačati djelovanje fluorouracila.

Nakon dugotrajne primjene fluorouracila u kombinaciji s mitomicinom prijavljena je pojava hemolitičko-uremičkog sindroma.

Vrlo rijetko je prijavljena pojava cerebralnog infarkta, što se podudaralo s liječenjem fluorouracilom u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima (mitomicin C ili cisplatin).

Citostatici mogu smanjiti stvaranje antitijela nakon cijepljenja protiv gripe. Citostatici mogu povećati rizik od teške ili fatalne infekcije nakon primjene živih cjepiva.

Inkompatibilnosti

Fluorouracil se smije razrjeđivati samo s fiziološkom otopinom natrijevog klorida ili 5% otopinom glukoze.

Fluorouracil se u infuziji ne smije miješati s drugim tvarima.

Prijavljene su inkompatibilnosti sa sljedećim tvarima:

cisplatin, citarabin, diazepam, doksorubicin, droperidol, filgrastim, galijev nitrat, leukovorin, metotreksat, metoklopramid, morfij, ondansetron, otopine za parenteralnu prehranu, vinorelbin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolirane studije u trudnica, ali prijavljeni su slučajevi fetalnih defekta i pobačaja.

Bolesnice generativne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću te da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 6 mjeseci po završetku liječenja fluorouracilom. Ako se lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, potrebno ju je u potpunosti informirati o potencijalnim rizicima za fetus te razmotriti genetsko savjetovanje. Fluorouracil se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako potencijalni benefit nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Budući da nije poznato izlučuje li se fluorouracil u majčino mlijeko, bolesnice koje se liječe ovim lijekom ne smiju dojiti. Ako je primjena fluorouracila u dojilje neophodna, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Fluorouracil može uzrokovati genetska oštećenja. Muškarcima liječenim fluorouracilom savjetuje se da ne začinju dijete tijekom i do 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Savjet o pohrani sperme mora se zatražiti prije početka liječenja zbog mogućnosti ozbiljnih poremećaja spermatogeneze kao rezultata liječenja fluorouracilom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fluorouracil može izazvati mučninu, povraćanje, neželjene reakcije živčanog sustava i promjene vida, te time neizravno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Zbog toga tijekom liječenja fluorouracilom bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće i najozbiljnije nuspojave tijekom liječenja fluorouracilom su mijelotoksičnost i poremećaji gastrointestinalnog sustava.

Sljedeći kriteriji koriste se za izražavanje učestalosti nuspojava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

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

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: mijelosupresija (leukopenija, neutopenija, trombocitopenija), anemija

Često: febrilna neutropenija

Vrlo rijetko: agranulocitoza, pancitopenija

Infekcije i infestacije

Vrlo često: infekcije

Manje često: sepsa

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo često: imunosupresija s povećanim rizikom od infekcije
Rijetko: generalizirane alergijske reakcije, anafilaksija, anafilaktički šok

Endokrini poremećaji

Nepoznato: može doći do povećanja vrijednosti ukupnog tiroksin (T₄) i ukupnog trijodtironina (T₃) u serumu, no bez povećanja slobodnog T₄ i TSH, i bez kliničkih znakova hipertireoze (bolesnici ostaju klinički eutiroidni)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: hiperuricemija
Nepoznato: laktacidoza, sindrom lize tumora, hipertrigliceridemija, nedostatak vitamina B1

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: konfuzija

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: nistagmus, glavobolja, omaglica, simptomi Parkinsonove bolesti, piramidalni znakovi, euforija, somnolencija

Rijetko: periferna neuropatija (u kombinaciji s radioterapijom)

Vrlo rijetko: disgeuzija, (leuko)encefalopatija s ataksijom, akutni cerebelarni sindrom, disartrija, konfuzija, dezorijentacija, miastenija, afazija, konvulzije ili koma

Nepoznato: hiperamonijemijska encefalopatija, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), Wernickeova encefalopatija

Poremećaji oka

Manje često: pojačano suženje i dakriostenoz, zamućenje vida, poremećaj pokreta oka, optički neuritis, dvoslike, smanjenje oštine vida, fotofobija, konjunktivitis, blefaritis, ektropion zbog stvaranja ožiljaka i fibroze lakrimalne žlijezde

Srčani poremećaji

Vrlo često: ishemijski poremećaji EKG-a

Često: bol u prsištu nalik angini pectoris

Manje često: aritmija, infarkt miokarda, ishemija miokarda, miokarditis, srčana insuficijencija, dilatativna kardiomiopatija, kardiogeni šok

Vrlo rijetko: iznenadna srčana smrt, srčani zastoji

Nepoznato: perikarditis, stresom inducirana kardiomiopatija (Takotsubo sindrom).

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija

Rijetko: tromboflebitis

Nepoznato: cerebralna, intestinalna i periferna ishemija, Raynaudov sindrom, tromboembolija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: bronhospazam, epistaksa

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: gastrointestinalni poremećaji (ponekad opasni po život) kao što su mukozitis (stomatitis, faringitis, ezofagitis, proktitis), anoreksija, dijareja, mučnina, povraćanje (vidjeti dio 4.4.)

Manje često: dehidracija, gastrointestinalne ulceracije i krvarenje, ljuštenje nekrotične sluznice

Nepoznato: intestinalna pneumatoza, enterokolitis, kolitis (uključujući nekrotizirajući kolitis)

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: oštećenje jetrenih stanica, akalkulozni kolekcistitis

Vrlo rijetko: nekroza jetre (slučajevi s fatalnim ishodom)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: alopecija, odgođeno cijeljenje rana, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (tzv. sindrom šaka-stopalo) s disestezijom, crvenilom, otokom, bolovima i ljuštenjem kože dlanova i tabana

Manje često: dermatitis, promjene kože (suha koža, erozije/fisure, eritem, makulopapulozni osip koji svrbi), egzantem, urtikarija, fotosenzitivnost, hiperpigmentacija kože, prugasta hiperpigmentacija ili depigmentacija uz vene, promjene na noktima (npr. difuzna superficijalna plava pigmentacija, hiperpigmentacija, distrofija nokta, bol i zadebljanje podloge nokta, paronihija), oniholiza

Nepoznato: kožni eritemski lupus

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: poremećaji spermatogeneze i ovulacije

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: iscrpljenost, opća astenija, umor, letargija, vrućica

Nepoznato: lokalna reakcija uzrokovana ekstravazacijom (bol, oticanje, eritem)

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Mijelosupresija je jedna od nuspojava koje ograničavaju dozu (vidjeti dio 4.2.)

Težina mijelosupresije (prema NCI stupanj I-IV) ovisi o načinu primjene (i.v. injekcijom u bolusu ili i.v. kontinuiranom infuzijom) i doziranju. Neutropenija se javlja nakon svakog ciklusa liječenja i.v. bolus injekcijom uz odgovarajuće doze (nadir: 9. - 14. - (20.) dan liječenja; normalne vrijednosti: obično nakon 30. dana).

Srčani poremećaji

Kardiotoksične nuspojave se uglavnom javljaju tijekom ili unutar nekoliko sati od prvog ciklusa liječenja. Postoji povećan rizik kardiotoksičnosti u bolesnika s prethodnom koronarnom bolešću srca ili kardiomiopatijom.

Poremećaji probavnog sustava

Težina gastrointestinalnih nuspojava (prema NCI stupanj I-IV) gastrointestinalnih nuspojava ovisi o doziranju i načinu primjene. Pri kontinuiranoj i.v. infuziji vjerojatnije je da će stomatitis biti faktor koji ograničava dozu nego mijelosupresija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Takozvani sindrom šaka-stopalo započinje disestezijom dlanova i tabana koja napreduje do crvenila, otoka, bolova i ljuštenja kože. Javlja se vrlo često nakon kontinuirane i.v. primjene i često nakon i.v. bolus injekcije.

Interakcija s brivudinom

Brivudin može stupati u interakciju s kemoterapijskim lijekovima iz skupine fluoropirimidina. Ta interakcija, koja dovodi do povećane toksičnosti fluoropirimidina, potencijalno je fatalna (vidjeti također dijelove 4.3., 4.4. i 4.5.).

Znakovi toksičnosti fluoropirimidinskih lijekova uključuju mučninu, povraćanje, proljev, i u teškim slučajevima stomatitis, mukozitis, toksičnu epidermalnu nekrolizu, neutropeniju i depresiju koštane srži (vidjeti i dijelove 4.3., 4.4. i 4.5.).

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja uključuju povećanu učestalost simptoma navedenih pod nuspojavama, kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, teški mukozitis, gastrointestinalni ulkusi i krvarenje, te depresija koštane srži (trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza).

Akutni:

Psihotične reakcije, somnolencija, pojačani učinci sedativa, pojačana toksičnost alkohola.

Ako je potrebna sedacija, može se primijeniti diazepam i.v. u malim dozama (npr. započeti s 5 mg), uz nadzor srčane i plućne funkcije.

Kronični:

Depresija koštane srži sve do agranulocitoze i kritične trombocitopenije, sklonost krvarenju, ulceracije gastrointestinalnog trakta, dijareja, alopecija.

Terapijske mjere

U slučaju pojave simptoma predoziranja, primjena fluorouracila mora odmah biti prekinuta. Moraju se poduzeti mjere simptomatskog liječenja. Mogu se primijeniti infuzije koncentrata leukocita ili trombocita, te mjere profilakse infekcija. Forsirana diureza radi vraćanja ravnoteže tekućina i elektrolita može biti korisna. Općenito, hemodijaliza nije neophodna. Potrebno je pažljivo praćenje kako bi se na vrijeme otkrile kasne hematološke i gastrointestinalne komplikacije.

Dugotrajna mijelosupresija mora biti liječena u bolničkim uvjetima. To uključuje, ako je potrebno, nadoknadu nedostajućih komponenata krvi i antibiotsku terapiju. Može biti potrebno premještanje bolesnika u aseptičnu sobu.

Preporučuje se hematološki nadzor do 4 tjedna nakon predoziranja.

Ako se liječenje fluorouracilom nastavi unatoč javljanju kardioloških nuspojava, indicirana je primjena vazodilatatora kako bi se spriječio spazam koronarnih arterija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici; Analози pirimidina.

ATK oznaka: L01BC02.

Antimetabolit fluorouracil sadrži fluorirani pirimidin. Fluorouracil se enzimski aktivira u deoksi-fluorouracil monofosfat. On inhibira djelovanje timidilat sintetaze i time sintezu deoksitimidin monofosfata putem stvaranja kompleksa. To dovodi do fazno-specifične inhibicije sinteze DNA. Nadalje, deoksi-fluoronukleozidi inhibiraju *de novo* sintezu pirimidinskih nukleotida. Kalcijev folinat s fluorouracilom i timidilat sintetazom čini relativno stabilan trostruki kompleks i time produljuje inhibitorno djelovanje fluorouracila na timidilat sintetazu. Rezultat je povećano citotoksično djelovanje fluorouracila.

Fluorouracil ima fazno-specifično djelovanje na stanični ciklus, a posebno na S-fazu. Učinak ove tvari je posebno izražen u brzo proliferirajućem tkivu (koštana srž, koža i sluznice).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fluorouracil se samo djelomično apsorbira oralno (0-80 %).

Distribucija

Ova tvar pokazuje raspodjelu od 0,12 l/kg tjelesne težine (nakon 15 mg/kg i.v.), a može se naći posebno u brzo proliferirajućem tkivu kao što su koštana srž, sluznica crijeva i neoplazije. Fluorouracil prolazi krvno-moždanu barijeru. Maksimalna koncentracija u likvoru postiže se nakon približno 1,5 - 2 sata, a čini približno 50% koncentracije u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Metabolizam se odvija u jetri i sličan je metabolizmu uracila. Fluorouracil se brzo enzimatski transformira u aktivni metabolit dihidro-5-fluorouracil, koji pokazuje znatno dulji poluvijek eliminacije od fluorouracila. Ostali netoksični metaboliti su ugljični dioksid i urea.

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.).

Poluvijek eliminacije iz plazme (alfa faza) je između 8 i 22 minute. Poluvijek eliminacije (beta faza) doseže približno 20 sati zbog aktivnih metabolita u tkivu i ovisi o dozi.

Fluorouracil (60-80 %) se primarno izdiše plućima kao ugljikov dioksid. Fluorouracil se sekundarno izlučuje nepromijenjen bubrežnim sustavom (približno 7-20 %), od čega se približno 90 % izlučuje unutar prvog sata. Bubrežni klirens je oko 170-180 ml/min. Kod poremećaja funkcije bubrega, tvar se izlučuje polako.

Kinetika u posebnim kliničkim situacijama

Unatoč malom udjelu (približno 15 %) eliminiranom bubrežima, indicirana je odgovarajuća prilagodba doze, ovisno o stupnju insuficijencije bubrega i reakciji pojedinog bolesnika, zbog smanjenja funkcije koštane srži kod azotemije (zbog insuficijencije bubrega) i potencijalne interferencije s trombocitima. Pri oštećenju funkcije jetre također je potrebno razmotriti prilagodbu doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost

Inhibirajući učinak fluorouracila na diobu stanica uglavnom utječe na brzo proliferirajuća tkiva, i tumorska i zdrava tkiva. Prema tome, toksičnost se manifestira osobito na koštanoj srži, s leukopenijom i trombocitopenijom, te gastrointestinalnim krvarenjem i sekundarno, infekcijama.

Reproduktivna toksičnost/mutagenost/kancerogenost

U različitim *in vitro* kulturama, fluorouracil pokazuje mutageni potencijal (razni sojevi *Salmonellae typhimurium*, mikronukleus test na miševima, pri visokim koncentracijama oštećenje kromosoma u fibroblastima hrčka). *In vivo* u mužjaka štakora, opažene su kromosomske aberacije i promjene spermatogeneze, pa čak i neplodnost. U ženki štakora fluorouracil je smanjio plodnost i inducirao kromosomske aberacije u embrija. Učinci u kunića bili su manje značajni.

Antimetaboliti su u ispitivanjima na životinjama pokazali kancerogena svojstva. Međutim, izgleda da je rizik od sekundarnih tumora u ljudi uz antimetabolite niži od onog uz alkilirajuće spojeve.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije
Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH).

6.2. Inkompatibilnosti

Fluorouracil Sandoz se smije razrijediti samo s fiziološkom otopinom natrijevog klorida ili s 5 % otopinom glukoze.

Fluorouracil Sandoz se ne smije razrijediti s izrazito puferiranim otopinama s pH <8, jer se fluorouracil taloži u takvoj okolini. Ne miješati s drugim kemoterapijskim otopinama. Pokazana je fizikalno-kemijska stabilnost mješavine 5000 mg Fluorouracila Sandoz (100 ml od 50 mg/ml), 1000 mg Calciumfolinata Ebewe (100 ml kalcijevog folinata 10 mg/ml) i 40 ml fiziološke otopine tijekom 48 sati u elastomernim infuzijskim pumpama pri sobnoj temperaturi.

Za sada nisu dostupne vrijednosti za druge mješavine. Zbog toga se Fluorouracil Sandoz otopina za injekciju/infuziju ne smije miješati s drugim lijekovima, uključujući oksaliplatin ili irinotekan.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti neotvorene bočice:
2 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja:
Upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja:

Lijek se može razrijediti s 0,9 % otopinom natrijevog klorida ili s 5 % otopinom glukoze. Dokazana je fizikalno-kemijska stabilnost razrijeđene Fluorouracil Sandoz otopine za injekciju/infuziju koncentracije 0,35 mg/ml i 15,0 mg/ml 28 dana uz čuvanje u hladnjaku (2 - 8 °C) sa zaštitom od svjetla i pri sobnoj temperaturi (20 - 25 °C) sa ili bez zaštite od svjetla.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine za infuziju su odgovornost korisnika i normalno ne bi smjeli biti duži od 24 sata pri 2 - 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Samo za jednokratnu uporabu.
Primijeniti se smije samo bistra i bezbojna do blago žućkasta otopina.

Ako je zbog izlaganja niskim temperaturama nastao talog, može ga se otopiti grijanjem do 60 °C, pri tome bočicu treba snažno protresti. Prije primjene bočicu treba ostaviti da se ohladi do temperature tijela.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo vrst I) s gumenim zatvaračem (brombutil) i aluminijskom kapicom.

1 bočica s 5 ml otopine za injekciju/infuziju
1 bočica s 10 ml otopine za injekciju/infuziju
1 bočica s 20 ml otopine za injekciju/infuziju
1 bočica s 50 ml otopine za injekciju/infuziju
1 bočica sa 100 ml otopine za injekciju/infuziju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Zbog mogućih mutagenih i kancerogenih učinaka, bolničko osoblje i liječnici moraju primjenjivati pojačane mjere sigurnosti. Potrebno je izbjegavati kontakt lijeka s kožom ili sluznicama. Ako do takvog kontakta ipak dođe, mjesto kontakta treba odmah isprati vodom i sapunom. U slučaju kontakta s očima, potrebno je oči isprati obilnom količinom vode i zatražiti liječničku pomoć. Moraju biti provedeni svi postupci koji omogućuju rad u potpuno aseptičnim uvjetima. Preporučuje se rad u prostoru s laminarnim tokom. Tijekom pripreme fluorouracila potrebno je koristiti zaštitnu odjeću.

Trudnice ne smiju rukovati ovim lijekom.

Inaktivacija: * 700 °C
* Natrijev hipoklorit (liquor natrii hypochlorosi) razrijeđen s 10 dijelova vode
* Koncentrirani NaOH tijekom nekoliko sati.

Pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Ako je zbog izlaganja niskim temperaturama nastao talog, može ga se otopiti zagrijavanjem do 60 °C, pri tome bočicu treba snažno protresti. Prije primjene bočicu treba ostaviti da se ohladi do temperature tijela.

U literaturi je opisan gubitak učinkovitosti zbog adsorpcije fluorouracila na stakleni infuzijski spremnik.

Moraju se poštivati propisi o rukovanju i odlaganju citostatika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-126689750

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2013.

Datum obnove odobrenja: 10. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. veljače 2025.