

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fluorouracil Accord 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar otopine 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 1 g fluorouracila.

Jedna bočica od 50 ml sadrži 2,5 g fluorouracila.

Jedna bočica od 100 ml sadrži 5 g fluorouracila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan mililitar otopine za injekciju sadrži 8,54 mg (0,360 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra bezbojna do blijedo žuta otopina pH vrijednosti u rasponu 8,6 do 9,4.

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

Način primjene

Odabir odgovarajuće doze i režima liječenja ovisi o stanju bolesnika, tipu karcinoma i o tome primjenjuje li se fluorouracil kao monoterapija 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. Fluorouracil se smije primjenjivati u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima; međutim, fluorouracil injekcija se ne smije miješati izravno, u istom spremniku, s drugim kemoterapeuticima ili intravenskim aditivima.

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

Fluorouracil se često primjenjuje istodobno s kalcijevim folinatom (folna kiselina) koji može pojačati terapijske učinke fluorouracila. Stoga se može povećati toksičnost fluorouracila, osobito

HALMED

12 - 02 - 2025

ODOBRENO

gastrointestinalna i hematološka. Potrebno je pažljivo praćenje te se doza fluorouracila može smanjiti na temelju trenutnih smjernica (vidjeti dio 4.5.).

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 300 - 500 ml 5% otopine glukoze ili 0,9% otopine NaCl može se davati u obliku infuzije 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 12 mg/kg tjelesne težine, 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 cijelog perioda liječenja.

Intra-arterijska infuzija:

5 ili 7,5 mg/kg tjelesne težine dnevno može se davati 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.

Početni period 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 cijelog perioda liječenja. Na taj način ne postoji period početne terapije sa svakodnevnom 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.

Smanjenje doze u određenim situacijama:

Početnu dozu treba smanjiti u bolesnika koji imaju neko od sljedećih stanja:

1. kaheksiju
2. veliku operaciju tijekom zadnjih 30 dana
3. smanjenu funkciju koštane srži

Ako je broj leukocita $< 2,5 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$, liječenje je potrebno prekinuti na tjedan dana. Ako se u tom razdoblju krvna slika normalizira, liječenje se može nastaviti. U drugim slučajevima doziranje je kako slijedi:

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

4. oštećenu funkciju jetre ili bubrega

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

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 bolesnika koji:

- imaju preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- pate od potencijalno ozbiljnih infekcija (npr. herpes zoster, vodene kozice)
- imaju izrazitu opću slabost
- slabo su uhranjeni
- pate od supresije koštane srži kao posljedice radioterapije ili primjene drugih antineoplastika
- imaju ozbiljno oštećenje jetre
- imaju poznat potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4.)
- su liječeni brivudinom, sorivudinom ili njihovim kemijski srodnim analogima, koji su potentni inhibitori enzima dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) koji je odgovoran za metabolizam fluorouracila (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5). Fluorouracil se ne smije uzimati unutar 4 tjedna od liječenja brivudinom, sorivudinom ili njihovim kemijski srodnim analogima.
- fluorouracil (5-FU) se ne smije davati bolesnicima koji su homozigoti za dihidropirimidin dehidrogenazu (DPD)
- doje (vidjeti dio 4.6.)

Fluorouracil se ne smije primjenjivati u liječenju nemalignih bolesti.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se da fluorouracil primjenjuje ili strogo nadzire jedino kvalificirani liječnik specijalist s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova, unutar ustanove koja omogućuje praćenje kliničkih, biokemijskih i hematoloških učinaka lijeka nakon primjene.

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

Fluorouracil ima usku granicu sigurnosti i vrlo je toksičan lijek. Kod pojave sljedećih nuspojava potrebno je razmotriti prekid liječenja: leukopenija, trombocitopenija, stomatitis, ustrajno povraćanje, proljev, melena, ulceracije i krvarenje u gastrointestinalnom traktu te krvarenje bilo gdje u organizmu.

Hematološki učinci

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 ukupni 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.

Citotoksični lijekovi, uključujući fluorouracil mogu uzrokovati mijelosupresiju (uključujući, ali ne isključivo, leukopeniju, granulocitopeniju, pancitopeniju ili trombocitopeniju).

Kliničke posljedice teške mijelosupresije uključuju infekcije. Virusne, bakterijske, gljivične i/ili parazitske infekcije, lokalizirane ili sistemske, mogu biti vezane uz primjenu samog fluorouracila ili u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Te infekcije mogu biti blage, ali i teške te ponekad smrtonosne.

Gastrointestinalni učinci

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. Omjer između učinkovite i toksične doze je malen, stoga terapijski odgovor bez određenog stupnja toksičnosti nije vjerojatan. Potreban je oprez pri uključivanju bolesnika i prilagodbi doze. Liječenje je potrebno prekinuti u slučaju teške toksičnosti.

Gubitak teka, mučnina i povraćanje su česte nuspojave koje se obično javljaju u prvom tjednu terapije. Te se nuspojave se često ublažavaju antiemeticima te se povlače unutar 2 do 3 dana.

Radioterapija

Liječenje fluorouracilom može pojačati nekrozu uzrokovanu zračenjem.

Bolesnici s posebnim rizikom

Fluorouracil je potrebno primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika koji su prethodno primili visoke doze zračenja zdjelice ili alkilirajuća sredstva, te u onih koji imaju raširenu zahvaćenost koštane srži metastatskim tumorima. Bolesnici koji uzimaju fenitoin istodobno s fluorouracilom trebaju se redovito testirati zbog mogućnosti povišene razine fenitoina u plazmi (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je poseban oprez u liječenju starijih ili oslabljenih bolesnika, budući da ti bolesnici mogu biti pod povećanim rizikom od teške toksičnosti.

Oštećenje bubrega i jetre

Fluorouracil je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre ili žuticom.

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost se povezuje s fluoropirimidinskom terapijom i uključuje infarkt miokarda, anginu, aritmije, miokarditis, kardiogeni šok, iznenadnu smrt, stresom induciranu kardiomiopatiju (Takotsubo sindrom) i elektrokardiografske promjene (uključujući vrlo rijetke slučajeve produljenja QT intervala). Ti štetni događaji češći su u bolesnika koji primaju kontinuiranu infuziju fluorouracila nego kod bolusne injekcije. Ranija anamneza bolesti koronarnih arterija može biti čimbenik rizika za neke nuspojave povezane sa srcem. Stoga je potreban oprez prilikom liječenja bolesnika kojima se tijekom liječenja javi bol u prsištu ili bolesnika sa srčanom bolesti u anamnezi. Tijekom liječenja fluorouracilom potrebno je redovito pratiti srčanu funkciju. U slučaju teške kardiotoksičnosti liječenje treba prekinuti.

Imunosuprimirajući učinci

Cijepljenje živim cjepivom potrebno je izbjegavati u bolesnika koji primaju fluorouracil zbog mogućnosti od ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Potrebno je izbjegavati kontakt s ljudima koji su nedavno liječeni cjepivom protiv poliomijelitisa. Inaktivna cjepiva se mogu primjenjivati; međutim, odgovor takvih cjepiva može biti smanjen.

Sindrom šaka-stopalo

Primjena fluorouracila je povezana s pojavom sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezijske, tzv. sindrom šaka-stopalo. Kontinuirana infuzija fluorouracila može povećati pojavnost i težinu palmarno-plantarne eritrodizestezijske. Ovaj sindrom je karakteriziran kao osjećaj trnaca u šakama i stopalima, koji tijekom nekoliko dana može napredovati do boli prilikom držanja predmeta ili hodanja. Dlanovi i tabani postanu simetrično natečeni i eritematozni s osjetljivošću distalnih falangi, što može biti praćeno deskvamacijom. Nakon prekida terapije slijedi povlačenje nuspojava tijekom 5 do 7 dana. Zabilježeno je da dodatna oralna primjena pirodoksina tijekom kemoterapije može spriječiti ili ukloniti takve simptome.

Encefalopatija

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi encefalopatije (uključujući hiperamonemijsku encefalopatiju, leukoencefalopatiju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [PRES], Wernickeovu encefalopatiju) koji se povezuju s liječenjem 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 i vitamina B1 u serumu. U slučaju povišenih razina amonijaka u serumu ili nedostatka vitamina B1 započnite s odgovarajućom terapijom. 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)

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) ima važnu ulogu u metabolizmu fluorouracila. U bolesnika koji imaju smanjenu aktivnost/nedostatak DPD-a zabilježena je povećana toksičnost fluorouracila. Ako je primjenjivo, preporučuje se određivanje aktivnosti enzima DPD prije početka liječenja fluorouracilom.

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 Accord (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 Accord 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 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 od ≥ 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.

Reakcije fotosjetljivosti

Neki bolesnici mogu iskusiti reakcije fotosjetljivosti nakon primjene fluorouracila, stoga se preporučuje bolesnike upozoriti da izbjegavaju produženo izlaganje sunčevoj svjetlosti (vidjeti dio 4.8.)

Embrio-fetalna toksičnost

Fluorouracil je pokazao genotoksične učinke. Potrebna je učinkovita metoda kontracepcije kako za muške, tako i za ženske bolesnike, tijekom i neko vrijeme nakon liječenja fluorouracilom. Bolesnicima koji žele imati djecu nakon završetka terapije treba preporučiti genetsko savjetovanje, ako je prikladno i dostupno (vidjeti dijelove 4.6. i 5.3.).

Kombinacija 5-fluorouracila i folne kiseline

Profil toksičnosti 5-fluorouracila može se pojačati ili pomaknuti folnom kiselinom. Najčešće manifestacije su leukopenija, mukozitis, stomatitis i/ili proljev koji mogu ograničavati dozu. Kada se 5-fluorouracil i folna kiselina koriste u kombinaciji, doza fluorouracila se mora više smanjiti u slučajevima toksičnosti nego kada se fluorouracil koristi sam. Toksičnosti uočene u bolesnika liječenih kombinacijom kvalitativno su slične onima uočenim u bolesnika liječenih samo 5-fluorouracilom.

Gastrointestinalna toksičnost opaža se češće i može biti teža ili čak opasna po život (osobito stomatitis i proljev). U teškim slučajevima, terapija 5-fluorouracilom i folnom kiselinom se mora prekinuti i započeti potporna intravenska terapija. Bolesnike treba uputiti da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako se dva puta dnevno javljaju stomatitis (blagi do umjereni čirevi) i/ili proljev (vodenasta stolica ili pražnjenje crijeva).

Fluorouracil Accord sadrži natrij

Fluorouracil Accord sadrži 8,54 mg (0,360 mmol) natrija po mililitru otopine, što treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Ovaj lijek sadrži 42,7 mg natrija u jednoj bočici od 5 ml, što odgovara 2,14 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 85,4 mg natrija u jednoj bočici od 10 ml, što odgovara 4,27 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 170,8 mg natrija u jednoj bočici od 20 ml, što odgovara 8,54 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 427 mg natrija u jednoj bočici od 50 ml, što odgovara 21,35 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 854 mg natrija u jednoj bočici od 100 ml, što odgovara 42,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Brivudin i sorivudin

Brivudin, sorivudin ili njihovi kemijski srodni analozi ireverzibilno inhibiraju DPD, što dovodi do značajnog povećanja izloženosti fluorouracilu. To može dovesti do povećanja toksičnosti povezanih s fluoropirimidinom s potencijalno fatalnim ishodom. Stoga, ili se treba koristiti druga protuvirusna

terapija ili treba proći razdoblje od najmanje 4 tjedna između korištenja brivudina, sorivudina ili njihovih analoga i početka liječenja fluorouracilom (vidjeti dio 4.3.). U slučaju slučajne primjene analoga nukleozida koji inhibiraju aktivnost DPD-a u bolesnika liječenih fluorouracilom, moraju se poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluorouracila. Preporučuje se hitna hospitalizacija.

Citotoksični lijekovi

Različiti lijekovi pokazuju biokemijsku modulaciju antitumorske aktivnosti ili toksičnosti fluorouracila, uključujući metotreksat, metronidazol, folnu kiselinu, interferon alfa i alopurinol.

U bolesnika koji primaju ciklofosamid, metotreksat i 5-fluorouracil, dodavanje tiazidnih diuretika dovelo je do izraženijeg smanjenja broja granulocita u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali tiazide.

U bolesnika s rakom dojke prijavljeno je da kombinirana terapija s ciklofosamidom, metotreksatom, 5-fluorouracilom i tamoksifenom povećava rizik od tromboembolijskih događaja.

Nakon istodobne primjene vinorelbina i 5-fluorouracila/folne kiseline može se pojaviti ozbiljan, po život opasan mukozitis.

U kombinaciji s drugim mijelosupresivnim tvarima potrebna je prilagodba doze. Istovremena ili prethodna radioterapija može zahtijevati smanjenje doze. Može se povećati kardiotoksičnost antraciklina.

U bolesnika s orofaringealnim karcinomom koji se liječe kombinacijom fluorouracila i cisplatina zabilježena je povećana incidencija moždanog udara.

Kalcijev folinat (folna kiselina)

Folna kiselina pojačava vezanje fluorouracila na timidilat sintazu. I učinkovitost i toksičnost 5-fluorouracila mogu se povećati kad se 5-fluorouracil primjenjuje u kombinaciji s folnom kiselinom. Nuspojave mogu biti izraženije i može doći do pojave teškog proljeva. Proljevi opasni po život primijećeni su ako se 600 mg/m² fluorouracila (i.v. bolus jednom tjedno) daje zajedno s folnom kiselinom.

Fenitoin

Potrebno je redovito pratiti razinu fenitoina u bolesnika koji se liječe fluorouracilom te će možda biti potrebno smanjiti dozu fenitoina. Tijekom istovremene primjene fenitoina i fluorouracila ili njegovih analoga zabilježena je toksičnost povezana s povišenim koncentracijama fenitoina u plazmi. Nisu provedene službene studije lijek-lijek interakcija s fenitoinom, ali se pretpostavlja da je mehanizam interakcije inhibicija izoenzima CYP2C9 ili CYP2C19 fluorouracilom (vidjeti dio 4.4.)

Varfarin

Značajni porast protrombinskog vremena i INR zabilježen je u nekoliko bolesnika stabiliziranih na terapiji varfarinom nakon uvođenja fluorouracila u terapiju. U bolesnika koji primjenjuju fluorouracil potrebno je redovito pratiti antikoagulantni odgovor na varfarin i druge terapije derivatima kumarina.

Potrebno je izbjegavati primjenu fluorouracila u kombinaciji s klozapinom, zbog povećanog rizika od agranulocitoze.

Cimetidin, metronidazol i interferon mogu povećati razinu 5-fluorouracila u plazmi, i na taj način povećati toksičnost 5-fluorouracila.

Fluorouracil pojačava djelovanje drugih citostatika i zračenja (vidjeti dio 4.2.).

Hepatotoksičnost (povećanje alkalnih fosfataza, transaminaza ili bilirubina) je često zabilježena u bolesnika koji primaju 5-fluorouracil u kombinaciji s levamisolom.

Cijepljenje živim cjepivima potrebno je izbjegavati u imunokompromitiranih bolesnika.

Vrijednosti laboratorijskih ispitivanja

Liječenje fluorouracilom može omesti laboratorijsko ispitivanje. Prijavljeno je povećanje koncentracije ukupnog tiroksina u serumu (zbog povećanog vezanja na globulin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Fluorouracil može uzrokovati oštećenje fetusa kada se daje trudnicama. Dostupni su samo ograničeni podaci o teratogenom učinku fluorouracila u ljudi. Međutim, na temelju teratogenih učinaka zabilježenih u ispitivanjima na životinjama (u kojima su korištene doze 1 do 3 puta više od najviše preporučene doze za ljude), fluorouracil se može smatrati sredstvom koje može uzrokovati malformacije fetusa (vidjeti dio 5.3.).

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

Ženama reproduktivne dobi treba 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 genetsko savjetovanje ako je prikladno i dostupno. Fluorouracil se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus. Zabilježene su uspješne trudnoće kod bolesnica koje su primale kemoterapiju tijekom drugog i trećeg tromjesečja.

Plodnost

Učinci fluorouracila na spolne žlijezde i sposobnost razmnožavanja kod ljudi nisu u potpunosti poznati. Međutim, ispitivanja na životinjama ukazuju na smanjenu plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3.). Također, lijekovi koji inhibiraju DNK, RNK i sintezu proteina (kao što je fluorouracil), vjerojatno ometaju gametogenezu.

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

Dojenje

Budući da nije poznato izlučuje li se fluorouracil u majčino mlijeko, dojenje se mora prekinuti ako se majka liječi fluorouracilom (vidjeti dio 4.3.).

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

Sljedeće nuspojave uočene su i prijavljene tijekom liječenja fluorouracilom sa sljedećim učestalostima:

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 (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije:	
Vrlo često	infekcije, faringitis
Često	sepsa
Nepoznato	septički šok, neutropenijska sepsa, upala pluća, superinfekcija, infekcija mokraćnog sustava, infekcija na mjestu primjene, celulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	
Vrlo često	mijelosupresija ^a , neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza, anemija, pancitopenija
Često	febrilna neutropenija
Nepoznato	granulocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava:	
Vrlo često	bronhospazam, imunosupresija s povećanim rizikom od infekcije
Rijetko	generalizirana alergijska reakcija, anafilaksija, anafilaktički šok
Nepoznato	preosjetljivost
Endokrini poremećaji:	
Rijetko	povišene vrijednosti T4 (ukupni tiroksin), povišene vrijednosti T3 (ukupni trijodtironin)
Poremećaji metabolizma i prehrane:	
Vrlo često	hiperuricemija
Manje često	dehidracija
Nepoznato	smanjen apetit, laktacidoza, sindrom lize tumora, hipertrigliceridemija, nedostatak vitamina B1
Psihijatrijski poremećaji:	
Manje često	euforija
Rijetko	konfuzija
Vrlo rijetko	dezorijentacija
Poremećaji živčanog sustava:	
Manje često	nistagmus, glavobolja, omaglica, simptomi Parkinsonove bolesti, piramidalni znakovi, somnolencija
Vrlo rijetko	leukoencefalopatija

Nepoznato	periferna neuropatija, epilepsija, hiperamonemijska encefalopatija, cerebelarni sindrom, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), Wernickeova encefalopatija
Poremećaji oka:	
Manje često	pojačano suzenje, zamućenje vida, poremećaj pokreta oka, optički neuritis, dvoslike, smanjenje oštine vida, fotofobija, konjunktivitis, upala kapka, ektropion, dakriostenoz
Srčani poremećaji:	
Vrlo često	znakovi ishemije miokarda na EKG-u
Često	infarkt miokarda, bol u prsima nalik angini pectoris
Manje često	aritmija, ishemija miokarda, miokarditis, srčana insuficijencija, kongestivna kardiomiopatija, kardiogeni šok
Vrlo rijetko	srčani zastoj, iznenadna srčana smrt ^b
Nepoznato	stresom inducirana kardiomiopatija (Takotsubo sindrom), intrakardijalni tromb, zatajenje srca, perikarditis
Krvožilni poremećaji:	
Rijetko	cerebralna ishemija, intestinalna i periferna ishemija, Raynaudov sindrom, tromboembolija, tromboflebitis
Manje često	hipotenzija
Nepoznato	krvarenje
Poremećaji probavnog sustava:	
Vrlo često	mukozitis (stomatitis, ezofagitis, proktitis), anoreksija, vodenasti proljev, mučnina, povraćanje
Manje često	gastrointestinalna ulceracija i krvarenje, ljuštenje sluznice
Nepoznato	melena, intestinalna pneumatoza, enterokolitis, kolitis (uključujući nekrotizirajući kolitis)
Poremećaji jetre i žuči: oštećenje jetrenih stanica	
Vrlo često	oštećenje jetrenih stanica
Vrlo rijetko	nekroza jetre (slučajevi sa smrtnim ishodom), bilijarna skleroza, kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Vrlo često	alopecija sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (sindrom šaka-stopalo) ^c
Manje često	dermatitis, kožne promjene (npr. suha koža, erozije/fisure, crvenilo, makulopapularni osip), egzantem, urtikarija, fotoosjetljivost, hiperpigmentacija kože, hiperpigmentacija ili depigmentacija uz vene, promjene na noktima (npr. difuzna površinska plava pigmentacija,

	hiperpigmentacija, distrofija nokta, bol i zadebljanje podloge nokta, paronihija) i oniholiza
Nepoznato	kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava:	
Nepoznato	lijekom uzrokovan eritemski lupus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:	
Manje često	poremećaj spermatogeneze i ovulacije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
Vrlo često	odgođeno zacjeljivanje rana, epistaksa, malaksalost, opća slabost umor, manjak energije
Nepoznato	groznica, bol u prsištu, reakcija na mjestu injekcije, lokalna reakcija uzrokovana ekstravazacijom (bol, oticanje, eritem)
Ispitivanja	
Često	promjene elektrokardiograma

^apočetak: 7-10 dana; najniža vrijednost: 9-14 dana, oporavak: 21-28 dana.

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

^c Sindrom šaka-stopalo primijećen je kod dugotrajne kontinuirane infuzije visokih doza.

Sindrom započinje disestezijom šaka i stopala koje napreduju do boli i osjetljivosti. Postoji povezano simetrično oticanje i crvenilo šake i stopala.

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 nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

S obzirom na način primjene, nije vjerojatno da će doći do predoziranja fluorouracilom. Visoke doze ili produljeno liječenje fluorouracilom mogu uzrokovati po život opasne simptome trovanja poput; mučnine, povraćanja, proljeva, gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja, depresije koštane srži (uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, agranulocitozu).

Uridin triacetat je specifični protulijek za liječenje predoziranja fluorouracilom ili liječenje teške rane toksičnosti. Potrebno ga je primijeniti unutar 96 sati nakon prekida infuzije fluorouracila. U slučaju da uridin triacetat nije dostupan, liječenje je simptomatsko i potporno.

Bolesnike koji su bili izloženi predoziranju fluorouracilom mora se hematološki pratiti najmanje četiri tjedna. Ako dođe do abnormalnosti krvi, potrebno je primijeniti odgovarajuću terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici; Analogi pirimidina
ATK oznaka: L01BC02

Mehanizam djelovanja

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon brze intravenske primjene (10-15 mg/kg) vršne vrijednosti u plazmi (24-125 mikrograma/ml) postižu se unutar nekoliko minuta.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, fluorouracil se raspodjeljuje putem tjelesnih tekućina i nestaje iz krvi unutar 3 sata. Nakon konverzije u odgovarajući nukleotid, raspodjeljuje se u tkiva koja se brzo dijele i tumorsko tkivo. Fluorouracil dobro prolazi krvno-moždanu barijeru raspodjeljujući se u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu.

Biotransformacija

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.). Većina fluorouracila se brzo metabolizira u jetri u farmakološki inaktivne metabolite, koji se dalje pretvaraju u ugljikov dioksid i eliminiraju se plućima.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene, prosječno poluvrijeme eliminacije fluorouracila iz plazme iznosi oko 16 minuta, i ovisno je o dozi. Nakon intravenske primjene jedinstvene doze, oko 15 % lijeka se izlučuje nepromijenjeno u mokraći tijekom 6 sati. Više od 90% od ove količine se izluči tijekom prvog sata nakon primjene. Ostatak doze se metabolizira, uglavnom u jetri, uobičajenim mehanizmom metabolizma uracila.

Posebne populacije

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, biotransformacija i/ili eliminacija bubrega je smanjena, te će možda biti potrebno smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima ponovljenih doza na štakorima, mačkama i psima prijavljeni su štetni učinci fluorouracila. Glavni organi zahvaćeni toksičnim učinkom u štakora bili su probavni sustav, hemolimfopoetski sustav, jetra, bubrezi i testisi. Kardiotoksičnost je uočena u štakora, a neurotoksičnost u mačaka i pasa.

Fluorouracil je bio genotoksičan u većini provedenih *in vitro* ili *in vivo* studija.

Neklinički podaci nisu uvjerljivi u pogledu karcinogenosti. Ipak, rizik od karcinogenosti ne može se potpuno isključiti.

Nalazi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju da fluorouracil ima potencijal utjecati na reproduktivnu funkciju i plodnost u mužjaka štakora. Fluorouracil je bio toksičan za muške reproduktivne organe, uzrokujući promjene u kromosomskoj organizaciji spermatogonija, inhibiciju diferencijacije spermatogonija i prolaznu neplodnost u mužjaka štakora. Primjena ≥ 25 mg/kg (0,33x ljudska doza od 12 mg/kg, na temelju tjelesne površine) tjedno tijekom 3 tjedna ženka štakora rezultiralo je smanjenom plodnošću ženki, gubitkom prije implantacije i povećanim kromosomskim anomalijama u embrijima.

Fluorouracil je bio fetotoksičan i teratogen kod miševa, štakora i hrčaka. Fetalne malformacije uključivale su rascjep nepca, defekte kostura i deformirane udove i repove. Potencijalni učinci fluorouracila na perinatalni i postnatalni razvoj nisu ispitivani na životinjama. Međutim, u štakora je utvrđeno da fluorouracil prolazi placentarnu barijeru i uzrokuje fetalnu smrt.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Fluorouracil je inkompatibilan s karboplatinom, cisplatinom, citarabinom, diazepamom, doksorubicinom, drugim antraciklinima i vjerojatno metotreksatom.

Pripremljene otopine su lužnate i preporučuje se izbjegavati miješanje s kiselim lijekovima ili pripravcima.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica:
2 godine.

Bočica nakon prvog otvaranja:
Upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja:

Tijekom primjene: Fizikalna i kemijska stabilnost ovog lijeka nakon razrjeđivanja u 5 % otopini glukoze, u 0,9 % otopini natrijeva klorida ili vodi za injekcije pri koncentraciji od 0,98 mg/ml fluorouracila, dokazana je 24 sata na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba uporabiti odmah. Ako se ne uporabi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne držati u hladnjaku ili zamrzavati.

Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Fluorouracil Accord 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, 5 ml otopine u prozirnoj staklenoj bočici od 5 ml, zatvorenoj klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim *flip-off* zatvaračem.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, 10 ml otopine u prozirnoj staklenoj bočici od 10 ml, zatvorenoj klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim *flip-off* zatvaračem.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, 20 ml otopine u prozirnoj staklenoj bočici od 20 ml, zatvorenoj klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim *flip-off* zatvaračem.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, 50 ml otopine u prozirnoj staklenoj bočici od 50 ml, zatvorenoj klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim *flip-off* zatvaračem.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, 100 ml otopine u prozirnoj staklenoj bočici od 100 ml, zatvorenoj klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim *flip-off* zatvaračem.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 1x 5 ml bočica

Pakiranje od 1x 10 ml bočica

Pakiranje od 1x 20 ml bočica

Pakiranje od 1x 50 ml bočica

Pakiranje od 1x 100 ml bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Vrijednost pH otopine je 8,9 i lijek je najstabilniji u rasponu pH vrijednosti od 8,6 do 9,4.

Ako se stvori talog, kao rezultat izloženosti niskim temperaturama, može se otopiti grijanjem na 60°C uz snažno potresanje spremnika. Prije primjene lijek treba ohladiti do razine tjelesne temperature.

Fluorouracil je iritans, te je potrebno izbjegavati kontakt s kožom i površinom sluznica.

Smjernice za rukovanje citotoksičnim lijekovima

Fluorouracil se mora primjenjivati ili primjenu mora strogo nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u primjeni kemoterapije.

Primjena

Upute za primjenu vidjeti u dijelu 4.2.

Smjernice za pripremu

- a) Pripremu kemoterapeutika za primjenu smiju provoditi samo zdravstveni radnici educirani o sigurnoj primjeni lijeka.

- b) Radnje poput rekonstitucije praška ili prijenosa u štrcaljku smiju se provoditi samo u za to predviđenom području. Također, staklene posude nisu prikladne za rekonstituirane otopine.
- c) Osoblje koje provodi ove aktivnosti treba nositi odgovarajuću zaštitnu odjeću, dva para rukavica, jedne lateks i jedne PVC (lateks rukavice ispod PVC rukavica), to pokriva razlike u propusnosti za različite antineoplastike, i naočale. Prilikom pripreme i primjene citotoksičnih lijekova potrebno je koristiti Luerlock štrcaljke i nastavke.
- d) Preporučuje se da trudnice izbjegavaju rukovanje kemoterapeuticima.
- e) Prije rukovanja lijekom, provjerite lokalne smjernice.

Kontaminacija

U slučaju dodira s kožom ili očima, zahvaćeno područje potrebno je oprati velikom količinom vode ili fiziološke otopine. Za liječenje prolaznog peckanja kože, može se koristiti steroidna krema (hidrokortizon 1%). U slučaju dodira s očima, te inhalacije ili gutanja lijeka, potrebno je potražiti liječničku pomoć.

U slučaju da se otopina prolije, osoba koja rukuje lijekom mora nositi rukavice, masku za usta, zaštitne naočala i zaštitnu odjeću (jednokratnu kutu), te pokupiti prolivenu tekućinu upijajućim materijalom namijenjenim za tu svrhu. Zatim je potrebno očistiti prostor i sav kontaminirani materijal odložiti u spremnik namijenjen za citotoksični materijal, za spaljivanje.

Prva pomoć

U slučaju kontakta s očima: Odmah isperite vodom i potražite savjet liječnika.

U slučaju kontakta s kožom: Temeljito operite sapunom i vodom i uklonite kontaminiranu odjeću.

U slučaju inhalacije ili gutanja: Potražite savjet liječnika.

Zbrinjavanje

Štrcaljke, bočice, upijajući materijali, otopina i sav ostali kontaminirani materijal mora se odložiti u debelu plastičnu vrećicu ili drugi nepropusni spremnik, označiti kao citotoksični otpad te spaliti na temperaturi od najmanje 700°C.

Kemijska inaktivacija može se postići 5%-tnom otopinom natrijevog hipoklorita tijekom 24 sata.

Upute za primjenu

Otapala

Fizikalna i kemijska stabilnost ovog lijeka nakon razrjeđivanja u 5 % otopini glukoze, u 0,9 % otopini natrijeva klorida ili vodi za injekcije pri koncentraciji od 0,98 mg/ml fluorouracila, dokazana je 24 sata na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba uporabiti odmah. Ako se ne uporabi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

Ako je otopina smeđa ili tamno žuta, ili ako su u otopini vidljive čestice/kristali, lijek je potrebno baciti.

Svu preostalu otopinu nakon primjene potrebno je baciti; ne smije se koristiti za primjenu višestrukih doza.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HALMED
12 - 02 - 2025
ODOBRENO

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
Ul. Tasmowa 7, Varšava,
Poljska

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

HR-H-795646543

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. 12. 2024.

H A L M E D
12 - 02 - 2025
ODOBRENO