

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

FLUOROURACIL PLIVA 250 mg/ 5 ml otopina za injekciju  
FLUOROURACIL PLIVA 500 mg/ 10 ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 50 mg fluorouracila.

Fluorouracil Pliva otopina za injekciju ne sadrži konzervans i stoga je namijenjena jednokratnoj primjeni.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Fluorouracil Pliva otopina za injekciju je namijenjena palijativnom liječenju zloćudnih tumora, prvenstveno kolorektalnih tumora i raka dojke. Pripravak se može koristiti i za liječenje raka želuca, raka gušterače, primarnog raka jetre, raka grla maternice i drugih karcinoma maternice, te karcinoma jajnika i mokraćnog mjehura. Fluorouracil Pliva otopina za injekciju nije zamjena za operativni zahvat, niti za druge terapijske postupke.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

5-Fluorouracil se daje sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima. Doziranje 5-fluorouracila ovisi o prihvaćenoj šemi liječenja, primjeni drugih citostatika, primjeni radioterapije i o načinu primjene. Ukupna dnevna doza obično ne premašuje 1 gram.

##### Kolorektalni tumori

Liječenje može početi intravenskim injekcijama ili intravenskom infuzijom. Toksičnost 5-fluorouracila obično je veća nakon injekcije nego nakon infuzije.

Daje li se intravenskom infuzijom, može se davati 600 mg/m<sup>2</sup> na dan (do najviše 1 gram u jednoj dozi) u 300-500 ml 5 % otopine glukoze tokom 4 sata. Doza se ponavlja svakoga dana, dok se ne javi prvi neželjeni efekat. Tada liječenje treba prekinuti. Nakon što prođu hematološki i želučano-crijevni neželjeni efekti, daje se terapija održavanja. 5-Fluorouracil se daje i kontinuiranom infuzijom. Doza i trajanje infuzije ovise odabranoj šemi, primjeni drugih citostatika i o primjeni radioterapije. Pri dozama do 300 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 30-60 uzastopnih dana, toksičnost se rijetko javlja. Neželjeni efekat koji djeluje ograničavajuće pri većim dozama je stomatitis. Uobičajena doza je 350 mg/m<sup>2</sup> na dan.

U injekcijama se daje 480 mg/m<sup>2</sup> intravenski, tokom 3 uzastopna dana. Ne bude li toksičnih neželjenih efekata, nastavlja se s po 240 mg/m<sup>2</sup> peti, sedmi i deveti dan, nakon čega slijedi terapija održavanja. Terapija održavanja injekcijama: 200-400 mg/m<sup>2</sup> jedanput sedmično intravenskom injekcijom.

##### Rak dojke

Za liječenje raka dojke 5-fluorouracil se daje, na primjer, u kombinaciji s metotreksatom i ciklofosfamidom, ili u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom. Uobičajena doza 5-fluorouracila u tim kombinacijama je 400-600 mg/m<sup>2</sup> intravenski, prvi i osmi dan svakog 28-dnevnog ciklusa.

U nekim se šemama 5-fluorouracil daje kontinuiranom infuzijom. Uobičajena doza je 350 mg/m<sup>2</sup>/dan.

##### Ostali oblici primjene

5-fluorouracil se daje i intraarterijskom, sporom 24-satnom infuzijom u dozi 200-300 mg/m<sup>2</sup> na dan.

Fluorouracil se daje i kontinuiranom infuzijom. Doza i trajanje infuzije ovise o odabranoj šemi davanja, primjeni drugih citostatika i o primjeni radioterapije. Uobičajena doza je 350 mg/m<sup>2</sup>/dan.

Kada se Fluorouracil Pliva otopina za injekciju daje kontinuiranom infuzijom, valja uzeti u obzir da otopina za injekciju ne sadrži konzervans.

##### Prilagođavanje doze

Dozu 5-fluorouracila treba prilagođavati prema niže navedenoj šemi, ako se prvog dana terapije broj leukocita ili trombocita smanji; veličinu doze određuje niža vrijednost krvnih stanica.

% doze	leukociti	trombociti
100	> 3500	> 125.000
50	2500 - 3500	75.000 - 125.000
0	< 2500	< 75.000

Ako je broj leukocita 2500-3500/mm<sup>3</sup> i/ili je broj trombocita 75.000-125.000/mm<sup>3</sup>, bolje je citostatik obustaviti tokom jedne sedmice. Kada se broj krvnih stanica oporavi, liječenje se može nastaviti; ako se broj krvnih stanica ne oporavi, doza se može smanjiti. Liječenje 5-fluorouracilom treba prekinuti ako koncentracija bilirubina u plazmi premaši 85 mikromola/L. Ako je bolesnik unutar 30 dana prije početka liječenja bio podvrgnut velikoj operaciji, dozu treba smanjiti za trećinu, ili na polovinu one početne.

#### 4.3. KONTRAINDIKACIJE

5-Fluorouracil se ne smije davati tokom trudnoće i dojenja, kao ni bolesnicima s disfunkcijom koštane srži prouzročenom infiltracijom tumora, citostaticima ili radioterapijom. 5-Fluorouracil nije namijenjen liječenju slabo uhranjenih bolesnika. Ne smije se davati bolesnicima s infekcijama. Vidjeti također poglavlje „Doziranje i način primjene“.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Citostatik 5-fluorouracil smije se davati samo pod strogim nadzorom ljekara koji ima iskustva s primjenom kemoterapije u liječenju karcinoma. Liječenje se mora obavljati u bolnici čiji su liječnici iskusni u primjeni kemoterapije u liječenju karcinoma. I muškarci i žene moraju provoditi kontracepciju za vrijeme terapije i tokom 3 mjeseca nakon završetka terapije.

Ako se 5-fluorouracil prolije, treba ga isprati velikom količinom vode (vidjeti poglavlje „Upute o uporabi i rukovanju“).

Pri primjeni 5-fluorouracila nužan je krajnji oprez kod bolesnika koji su nedavno primili veliku dozu zračenja u području zdjelice, kod bolesnika koji su nedavno primali alkilirajuće citotoksične lijekove, kod bolesnika kod kojih je obavljena adrenalektomija ili hipofizektomija, te kod onih s oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom.

Fluorouracil Pliva otopina za injekciju namijenjena je bolesnicima koji primaju 5-fluorouracil putem sustava za kontinuiranu infuziju tokom nekoliko dana. Valja uzeti u obzir da otopina ne sadrži konzervans.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće su farmakodinamičke interakcije s drugim citostaticima; time će se pojačati terapijski i toksični učinci. Metotreksat i 5-fluorouracil stupaju u interakciju na složen način. Pri istodobnoj primjeni timidina i 5-fluorouracila produžava se vrijeme poluživota 5-fluorouracila u plazmi. No pri toj kombinaciji se ne povećava terapijski indeks 5-fluorouracila. Pri primjeni velikih doza folne kiseline istodobno s 5-fluorouracilom, pojačava se citotoksično djelovanje 5-fluorouracila.

Pri istodobnoj primjeni alopurinola i 5-fluorouracila mijenja se profil nuspojava. Premda se 5-fluorouracil može davati u većim dozama kada se primjenjuje u kombinaciji s alopurinolom, nedvojbeno je dokazano da se u toj kombinaciji pojačava i citotoksično djelovanje 5-fluorouracila. Na dijelovima tijela izloženima suncu moguća je pojava hiperpigmentacije nakon primjene 5-fluorouracila.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

Vidjeti poglavlje „Kontraindikacije“. Za vrijeme liječenja 5-fluorouracilom ne smije se dojiti.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema dostupnih podataka o utjecaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja mašinama. 5-Fluorouracil može izazvati mučninu i povraćanje. Stoga bolesnik mora biti oprezan pri obavljanju aktivnosti koje iziskuju koncentraciju, kao što je npr. sudjelovanje u prometu ili rad na mašinama.

#### 4.8. NEŽELJENI EFEKTI

Česta je hematotoksičnost. Broj leukocita dosegao je najnižu vrijednost 9-14 dana nakon intravenske primjene. Broj trombocita dosegao je najnižu vrijednost nakon 7-17 dana. Trombocitopenija je manje česta od leukopenije, i čini se da sporije prolazi. Vrijednosti općenito postaju uredne unutar 30 dana. Čini se da je hematotoksičnost slabije izražena nakon infuzije nego nakon injekcije 5-fluorouracila. Česta je i želučano-crijeva toksičnost: stomatitis, anoreksija, mučnina, povraćanje i proljev. Stomatitis je često prvi znak toksičnosti. Nakon stomatitisa često se javlja proljev. Krvarenja na različitim mjestima bila su manje česta; uglavnom su se javljala u probavnom sustavu.

Mukozitis je češći nakon intraarterijske primjene ili nakon primjene velikih doza, naročito nakon kontinuirane infuzije. U rijetkim je slučajevima prijavljiv proktitis. Moguća je dermatološka toksičnost. Često su zamijećeni dermatitis u obliku makulopapularnog kožnog osipa po udovima, i alopecija. Ti su neželjeni efekti općenito reverzibilni. Katkada su prijavljivane promjene na noktima. Pod utjecajem sunčeva svjetla pojačava se pigmentacija, naročito dijelova kože koji su bili izloženi radioterapiji, te u

predjelu vena u koje se davala intravenska infuzija. Opisano je nekoliko slučajeva sindroma šaka-stopalo nakon kontinuirane infuzije 5-fluorouracila.

Katkada su zamijećeni faringitis i ezofagitis.

*Ostali neželjeni efekti.* Neurološki su neželjeni efekti rijetki, no njihova se učestalost povećava pri velikim dozama 5-fluorouracila i pri njegovoj intenzivnoj svakodnevnoj primjeni. Zamijećena je cerebelarna disfunkcija koja se, između ostalog, očitovala i ataksijom. Javlja se oftalmička toksičnost, naročito akutni i kronični konjunktivitis. Zamijećena je i epifora. Prijavljeni su rijetki slučajevi prekordijalne boli i prolaznih promjena EKG-a. Opisane su alergijske reakcije dermatološke naravi. Među ostale, manje česte neželjene efekte, ubrajaju se vrućica, umor, hipotenzija, epistaksa, nekroza nosne hrskavice i fotofobija.

Ispitivanja u životinja pokazala su da je 5-fluorouracil teratogen. Valja računati s mogućnošću utjecaja 5-fluorouracila na plodnost u ljudi.

5-Fluorouracil se u nekim testnim sustavima pokazao mutagenim. Ispitivanja u životinja, koja su ograničenog dometa, nisu pokazala kancerogenost. Nema dovoljno podataka o kancerogenosti u ljudi.

#### 4.9. Predoziranje

Među simptome predoziranja ubrajaju se jedan ili više neželjenih efekata u teškom obliku. Toksični učinci bit će izraženiji pri produženoj primjeni.

5-Fluorouracil se može odstraniti hemodijalizom. Bude li potrebno, treba poduzeti opće dodatno mjere i dati transfuziju krvi.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

##### *Farmakoterapijska skupina*

L01BC02 - Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; Antineoplastici (Citostatici); Antimetaboliti; Analogi pirimidina.

5-Fluorouracil pripada antimetabolitima. To je antagonist pirimidina, koji se u tijelu pretvara u dva djelatna metabolita: 5-fluorodeoksiuridin-5'-fosfat (5-FdUMP) koji se veže na timidilat-sintetazu i inhibira sintezu DNA, te 5-fluorouridin-5'-trifosfat (5-FUTP) koji se ugrađuje u r-RNA i time inhibira sintezu RNA. Moguća je pojava rezistencije, vjerojatno zbog ubrzanog katabolizma 5-fluorouracila, smanjenja razine enzima koji pretvara 5-fluorouracil u nukleotide, te zbog smanjenog afiniteta enzima timidilat sintetaze za 5-FdUMP.

#### 5.2. Farmakokinetička svojstva

##### *Apsorpcija*

5-Fluorouracil podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, koji se može zasititi. Nakon peroralne primjene uočavaju se velike interindividualne i intraindividualne razlike u njegovim razinama u plazmi. Pri dozama od 400 do 600 mg/m<sup>2</sup> bioraspoloživost je oko 28 % (0-75 %). Maksimalna koncentracija u plazmi od 0 do 44 µg/ml postiže se nakon 5-300 minuta.

##### *Distribucija*

5-Fluorouracil se raspoređuje po cijelom tijelu, uključivši mozak.

##### *Vežanje na proteine*

Oko 10 % 5-fluorouracila u plazmi slabo je vezano na proteine plazme.

##### *Prodiranje u koštanu srž*

5-Fluorouracil prodire u koštanu srž.

##### *Prodiranje u cerebrospinalnu tekućinu*

5-Fluorouracil slabo prodire u središnji živčani sustav; pokazalo se da stupanj ulaska ovisi o učestalosti primjene i o primijenjenoj dozi, pri čemu produženje vremena infuzije rezultira izrazito smanjenim prodiranjem u cerebrospinalnu tekućinu.

##### *Prolazak kroz posteljicu*

5-Fluorouracil prolazi kroz posteljicu.

##### *Biotransformacija*

5-Fluorouracil se u tkivima metabolizira u 5-fluorouridin i 5-fluorodeoksiuridin. 5-Fluorouracil se katabolizira prvenstveno u jetri, pri čemu kao nedjelatni metaboliti nastaju dihidro-5-fluorouracil, urea, CO<sub>2</sub>, amonijak i α-fluoro-β-alanin. Ima uvjerljivih dokaza da se put kataboličke biotransformacije može zasititi. Zbog toga se - naročito nakon velikih peroralnih doza - razine u plazmi mogu neočekivano povišiti.

##### *Eliminacija*

Vrijeme polueliminacije 5-fluorouracila iz plazme je oko 10 minuta, a vjerojatno terminalno vrijeme polueliminacije je oko 2 sata.

Nakon jednokratne intravenske primjene, manje od 10-15 % izlučuje se u urin u obliku nepromijenjenog 5-fluorouracila unutar 6 sati; više od 90 % uklanja se u prvom satu. Nakon intravenske infuzije 5-fluorouracila tokom 96 sati, u urin se u obliku nepromijenjenog 5-fluorouracila ne izluči više od 3 % primijenjene doze. Nakon intraarterijske infuzije u jetru, najmanje 50 % 5-fluorouracila metabolizira se pri prvom prolasku kroz jetru. 5-Fluorouracil se izlučuje i u suze i slinu, ali u malim količinama. Pri oštećenoj bubrežnoj i/ili jetrenoj funkciji može se produžiti vrijeme polueliminacije 5-fluorouracila.

**5.3. Neklinički podaci o neškodljivosti**  
Nema podataka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Natrij hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

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

### **6.3. Rok trajanja**

2 godine.

Fizička i kemijska stabilnost Fluorouracil Pliva otopine za injekciju u infuzijskoj boci od 100 ml nakon prve upotrebe iznosi 7 dana pri sobnoj temperaturi (ne višoj od 25° C).

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

S mikrobiološkog stajališta lijek treba uporabiti odmah. Ako se ne uporabi odmah, za rok trajanja i uvjete čuvanja nakon otvaranja, a prije uporabe, odgovoran je korisnik. Taj rok općenito ne smije biti duži od 8 sati pri sobnoj temperaturi (ne višoj od 25°C), osim ako priprema i razrjeđivanje nisu obavljani u nadziranom i provjerenim aseptičnim uvjetima.

Ako se čuva kao što je gore navedeno, lijek se može koristiti do datuma otisnutog na pakovanju.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju**

Fluorouracil Pliva otopinu za injekciju treba čuvati u originalnom pakovanju, zaštićenu od svjetla i pri temperaturi do 25°C. Ne čuvati u hladnjaku ni zamrzavati. Javi li se precipitat, može ga se otopiti grijanjem pri 35°C. Rok valjanosti otisnut je na pakovanju. Otvorenu Fluorouracil Pliva otopinu za injekciju treba uporabiti unutar 8 sati jer ne sadrži konzervans.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

- 1 prozirna, bezbojna staklena bočica s 5 ml otopine (s klorobutilnim gumenim čepom, aluminijskom kapicom i plastičnim poklopcem)
- 1 prozirna, bezbojna staklena bočica s 10 ml otopine (s klorobutilnim gumenim čepom, aluminijskom kapicom i plastičnim poklopcem)

### **6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka \***

Izbjegavati bilo kakav dodir s tekućinom. 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.

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

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se upotrebljava u stacionarnim zdravstvenim ustanovama.

---

## **PROIZVOĐAČ**

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pliva d.o.o, Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**BROJ I DATUM RJEŠENJA**

Otopina za injekcije: 250mg/5ml; datum: 25.11.2010 god; broj rješenja: 04-07.1-1097-24/09

Otopina za injekcije: 500mg/10ml; datum: 25.11.2010 god; broj rješenja: 04-07.1-1097-25/09

**DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA**

25.11.2010 god.