

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fluorouracil Accord 50 mg/ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține fluorouracil 50 mg (sub formă de sare sodică formată *in situ*).

Fiecare flacon a 5 ml conține fluorouracil 250 mg.

Fiecare flacon a 10 ml conține fluorouracil 500 mg.

Fiecare flacon a 20 ml conține fluorouracil 1000 mg.

Fiecare flacon a 50 ml conține fluorouracil 2500 mg.

Fiecare flacon a 100 ml conține fluorouracil 5000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu 8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, cu pH cuprins între 8,6 și 9,4.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Fluorouracil este indicat la adulți.

Fluorouracilul este indicat în tratamentul următoarelor tumori maligne și contexte patologice:

- în tratamentul cancerului colorectal metastatic
- ca tratament adjuvant în cancerul rectal și de colon
- în tratamentul cancerului gastric avansat,
- în tratamentul cancerului pancreatic avansat,
- în tratamentul cancerului esofagian avansat,
- în tratamentul cancerului mamar avansat sau metastatic,
- ca tratament adjuvant la pacienții cu cancer mamar primar invaziv operabil,
- în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase avansat local, inoperabil, al capului și gâtului, la pacienții netratați anterior

- în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase recurent local sau metastatic al capului și gâtului

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

5-Fluorouracil trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat, cu experiență vastă în tratamentul cu citotoxice.

Pacienții trebuie să fie monitorizați frecvent și cu atenție pe durata tratamentului. Riscurile și beneficiile pentru fiecare pacient în parte trebuie evaluate cu atenție înainte de fiecare tratament.

### Mod de administrare

5-Fluorouracil poate fi administrat prin injecție intravenoasă, în bolus, prin perfuzie sau perfuzie continuă timp de cel mult câteva zile.

„Acestea sunt recomandări cu caracter general. Vă rugăm să consultați un ghid local sau internațional pentru o recomandare mai actuală.”

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului și  
Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6

### Administrare intravenoasă:

Doza de 5-fluorouracil și programarea tratamentului depind de schema de tratament aleasă, de indicație, de starea generală și tratamentele anterioare ale pacientului. Schemele de tratament prezintă variații în ce privește asocierea 5-fluorouracilului cu alte medicamente citotoxice sau doza de acid folic utilizată concomitent.

Numărul de cicluri utilizate trebuie să fie stabilit de medicul curant în funcție de protocoalele și ghidurile de tratament locale, ținând cont de succesul tratamentului și tolerabilitatea fiecărui pacient.

Tratamentul inițial trebuie administrat în spital.

Se recomandă reducerea dozei la pacienții aflați în oricare din următoarele situații:

1. Cașexie
2. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 30 de zile
3. Funcție redusă a măduvei osoase
4. Afectarea funcției hepatice sau renale

Adulții și pacienții vârstnici cărora li se administrează 5-fluorouracil trebuie să fie monitorizați înainte de fiecare doză, pentru toxicitate hematologică (numărul de trombocite, leucocite și granulocite), gastrointestinală (stomatită, diaree, hemoragie a tractului gastrointestinal), și neurologică, și, dacă este necesar, doza de 5-fluorouracil poate fi redusă sau întreruptă.

Necesitatea de a ajusta dozele sau de a întrerupe administrarea medicamentului depinde de producerea efectelor adverse. Cazurile de toxicitate hematologică, de exemplu scăderea numărului de leucocite ( $\leq 3500/\text{mm}^3$ ) și/sau a numărului de trombocite ( $\leq 100000/\text{mm}^3$ ) pot necesita întreruperea tratamentului. Reluarea tratamentului trebuie decisă de medicul curant în funcție de situația clinică.

### **Cancer colorectal:**

5-Fluorouracilul este utilizat în tratamentul cancerelor rectale și de colon în cadrul mai multor scheme de tratament. De preferință, 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu acidul folinic. De asemenea, schemele de tratament utilizate frecvent asociază 5-fluorouracil și acid folinic cu alți agenți chimioterapeutici, cum sunt irinotecan (FOLFIRI și FLIRI), oxaliplatină (FOLFOX) sau irinotecan și oxaliplatină (FOLFIRINOX).

Intervalul de dozare utilizat în mod obișnuit pentru 5-fluorouracil variază între 200 și 600mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală. De asemenea, doza variază în funcție de administrarea în bolus intravenos sau prin perfuzie intravenoasă continuă.

De asemenea, programarea dozelor diferă în funcție de schema chimioterapeutică, iar doza de 5-fluorouracil poate fi repetată săptămânal, o dată la două săptămâni sau lunar.

Numărul de cicluri variază în funcție de schemele terapeutice utilizate și, de asemenea, depinde de decizia clinică bazată pe succesul și tolerabilitatea tratamentului.

#### **Cancer mamar:**

5-Fluorouracilul este utilizat frecvent în schemele chimioterapeutice în asociere cu ciclofosfamidă și metotrexat (CMF), sau epirubicină, ciclofosfamidă (FEC) sau metotrexat și leucovorină (MFL). Intervalul de dozare obișnuit este de 500- 600 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, doza fiind administrată în bolus intravenos și repetată odată la 3-4 săptămâni, în funcție de necesități. Ca tratament adjuvant al cancerului mamar primar invaziv, durata tratamentului continuă de obicei timp de 6 cicluri.

#### **Cancer gastric și la nivelul joncțiunii gastroesofagiene:**

În prezent se recomandă chimioterapia perioperativă cu schema ECF (epirubicină, cisplatină, 5-fluorouracil). Doza de 5-fluorouracil recomandată este de 200 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 3 săptămâni. Se recomandă 6 cicluri, însă acest aspect depinde de succesul tratamentului și tolerabilitatea medicamentului în cazul fiecărui pacient.

#### **Cancer esofagian:**

5-Fluorouracilul este utilizat de obicei în asociere cu cisplatină, sau cu cisplatină și epirubicină, sau cu epirubicină și oxaliplatină. Doza variază între 200- 1000 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de câteva zile și repetată ciclic în funcție de schema de tratament.

În cazul cancerelor care implică partea inferioară a esofagului, se recomandă de obicei chimioterapia perioperativă cu schema ECF (epirubicină, cisplatină, 5-fluorouracil). Doza recomandată de 5-fluorouracil este de 200 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 3 săptămâni și repetată ciclic.

Referitor la administrarea de 5-fluorouracil/cisplatină în asociere cu radioterapie, vă rugăm să consultați literatura de specialitate.

#### **Cancer pancreatic:**

De preferință, 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu acid folinic sau gemcitabină. Doza variază între 200-500 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală pe zi, administrată în bolus intravenos sau prin perfuzie intravenoasă, în funcție de schema de tratament, și repetată ciclic.

#### **Cancerul capului și al gâtului:**

De preferință, 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu cisplatină sau carboplatină. Doza variază între 600-1200 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de câteva zile și repetată ciclic în funcție de schema de tratament.

Referitor la administrarea de 5-fluorouracil/cisplatină sau carboplatină în asociere cu radioterapie, vă rugăm să consultați literatura de specialitate.

## **Grupe speciale de pacienți**

Insuficiență renală sau hepatică

Se recomandă precauție și este posibil să fie necesară reducerea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

## **Copii și adolescenți**

Fluorouracilul nu este recomandat pentru utilizarea la copii, din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

## **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la fluorouracil sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Fluorouracil este contraindicat în următoarele situații

- Infecții grave (de exemplu, herpes zoster, varicelă).
- Pacienți în stare gravă de debilitate mintală.
- Supresia măduvei osoase în urma radioterapiei sau a tratamentului cu alte medicamente antineoplazice.
- Managementul bolii non-maligne.
- Insuficiență hepatică severă
- 5-Fluorouracil (5-FU) nu trebuie administrat în asocieri cu brivudină, sorivudină și analogi. Brivudina, sorivudina și analogii sunt inhibitori potenți ai enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD), care metabolizează 5-FU (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Fluorouracil (5-FU) nu trebuie administrat pacienților homozigoți pentru dihidropirimidin dehidrogenază (DPD).
- Fluorouracilul este strict contraindicat la femeile gravide sau care alăptează (**vezi punctul 4.6**).
- Deficit total de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) cunoscut (vezi pct 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă ca fluorouracilul să fie administrat numai de către sau sub supravegherea unui medic calificat, care cunoaște utilizarea antimetaboliților potenți și dispune de dotările necesare pentru monitorizarea regulată a efectelor clinice, biochimice și hematologice pe durata administrării și ulterior acesteia.

Toți pacienții trebuie spitalizați pentru tratamentul inițial.

Tratamentul adecvat cu fluorouracil este urmat de obicei de leucopenie, cel mai scăzut număr de leucocite fiind observat de obicei între a 7-a și a 14-a zi a primului ciclu, însă cu întârzieri ocazionale de până la 20 de zile. De obicei, numărul de leucocite revine la normal până în ziua 30. Se recomandă monitorizarea zilnică a numărului de trombocite și de leucocite, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite scade sub 100,000 pe mm<sup>3</sup> sau numărul de leucocite scade sub 3,500 pe mm<sup>3</sup>. Dacă numărul total este sub 2000 pe mm<sup>3</sup>, și în special dacă se produce granulocitopenia, se recomandă ca pacientul să fie izolat în spital, ca măsură de protecție, și tratat cu măsurile corespunzătoare pentru prevenția infecției sistemice.

De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de ulceratie bucală sau dacă există dovezi ale efectelor adverse gastrointestinale cum sunt stomatita, diareea, hemoragia tractului gastrointestinal sau hemoragie în orice alt loc. Raportul dintre doza eficace și doza toxică este mic, și este improbabilă

producerea unui răspuns terapeutic fără un anumit grad de toxicitate. Prin urmare, se recomandă atenție în selectarea pacienților și ajustarea dozelor. Tratamentul trebuie întrerupt în caz de toxicitate severă.

#### Cardiotoxicitate

Cardiotoxicitatea a fost asociată cu terapia cu fluoropirimidină, incluzând infarct miocardic, angină, aritmii, miocardită, șoc cardiogen, moarte subită și modificări electrocardiografice (inclusiv cazuri foarte rare de prelungire a QT). Aceste evenimente adverse sunt mai frecvente la pacienții care primesc perfuzie continuă de 5-fluorouracil decât în injecție în bolus. Antecedentele de boală coronariană pot fi un factor de risc pentru reacțiile adverse cardiace. Prin urmare, trebuie avută grijă în tratarea pacienților care au suferit dureri toracice în timpul schemelor de tratament sau la pacienții cu antecedente de boli cardiace. Funcția cardiacă trebuie monitorizată în mod regulat în timpul tratamentului cu fluorouracil. În caz de cardiotoxicitate severă, tratamentul trebuie întrerupt.

Fluorouracilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție renală sau hepatică redusă sau cu icter. Cazuri izolate de angină pectorală, anormalități ale electrocardiogramei și, rar, infarct miocardic au fost raportate în urma administrării de fluorouracil. Prin urmare, se recomandă atenție în tratarea pacienților care prezintă durere toracică pe durata ciclurilor de tratament și a pacienților cu antecedente de boală cardiacă.

#### Encefalopatie

Cazurile de encefalopatii (inclusiv encefalopatia hiperamoniemică, leuconcefalopatie) asociate cu tratamentul cu 5-fluorouracil au fost raportate din surse de după începerea comercializării. Semnele sau simptomele encefalopatiei sunt starea mentală alterată, confuzie, dezorientare, comă sau ataxie. Dacă un pacient dezvoltă oricare dintre aceste simptome, opriți tratamentul și testați imediat nivelul de amoniu seric. În caz de valori crescute ale amoniului seric se inițiază terapia de reducere a amoniului.

Este necesară prudență atunci când se administrează fluorouracil la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică. Pacienții cu funcție renală și/sau hepatică afectată pot avea un risc crescut de hiperamoniemie și encefalopatie hiperamoniemică.

#### Deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD):

Activitatea DPD are efect de limitare a vitezei în catabolizarea 5-fluorouracilului (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu deficit de DPD au, prin urmare, un risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine, care include spre exemplu stomatită, diaree, inflamație a mucoaselor, neutropenie și neurotoxicitate.

Toxicitatea asociată deficitului de DPD apare de obicei în timpul primului ciclu de tratament sau după o creștere a dozei.

#### Deficit total de DPD

Deficitul total de DPD este rar (0,01-0,5% din populația caucaziană). Pacienții cu deficit total de DPD au cel mai mare risc de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces și nu trebuie tratați cu Fluorouracil Accord (vezi pct. 4.3).

#### Deficit parțial de DPD

Deficitul parțial de DPD afectează estimativ 3-9% din populația caucaziană. Pacienții cu deficit parțial de DPD au un risc crescut de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces. Pentru a limita toxicitatea la acești pacienți, poate fi luată în considerare o reducere a dozei inițiale. Deficitul de DPD trebuie considerat un parametru de luat în seamă împreună cu alte măsuri de rutină pentru reducerea dozei. Reducerea dozei inițiale poate afecta eficacitatea tratamentului. În absența toxicității severe, dozele ulterioare pot fi crescute, cu monitorizarea atentă a pacientului.

#### Testarea deficitului de DPD

Înainte de inițierea tratamentului cu Fluorouracil Accord se recomandă testarea fenotipului și/sau genotipului, în ciuda incertitudinii privind metodologiile optime de testare pre-tratament. Trebuie avute în vedere ghidurile clinice aplicabile.

#### Caracterizarea genotipică a deficitului de DPD

Testarea pentru mutații rare ale genei DPYD înainte de începerea tratamentului poate identifica pacienții cu deficit de DPD.

Cele patru variante ale DPYD c.1905+1G>A [cunoscută și ca DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot determina absența completă sau reducerea activității enzimatice a DPD. Alte variante rare pot fi, de asemenea, asociate unui risc crescut de toxicitate severă sau care poate pune în pericol viața.

Anumite mutații homozigote și anumite mutații heterozigote compuse ale locusului genei DPYD (de exemplu, combinații ale celor patru variante cu cel puțin o alelă a variantei c.1905+1G>A sau c.1679T>G) determină absența completă sau aproape completă a activității enzimatice a DPD.

Pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (incluzând variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) prezintă un risc crescut de toxicitate severă, atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.

La pacienții caucazieni, frecvența genotipului heterozigot c.1905+1G>A în gena DPYD este în jur de 1%, 1,1% pentru variantele c.2846A>T, de 2,6-6,3% pentru variantele c.1236G>A/HapB3 și de 0,07 până la 0,1% pentru variantele c.1679T>G.

Datele privind frecvența celor patru variante ale DPYD la alte populații decât cea caucaziană sunt limitate. La momentul actual, cele patru variante ale DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate practic absente în populațiile de origine africană (-americană) sau asiatică.

#### Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD

Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea concentrației plasmatice de uracil (U), substrat endogen al DPD, înainte de începerea tratamentului.

Concentrațiile plasmatice mari de uracil înainte de începerea tratamentului sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. Cu toate că valorile-prag ale concentrațiilor plasmatice de uracil nu pot indica exact deficitul total sau parțial de DPD, o concentrație sanguină de uracil  $\geq 16$  ng/ml și  $< 150$  ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului parțial de DPD și trebuie asociată unui risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine. O concentrație sanguină de uracil  $\geq 150$  ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului total de DPD și trebuie asociat unui risc de toxicitate la fluoropirimidine care poate pune în pericol viața sau care duce la deces.

Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată la pacienții tratați cu 5-fluorouracil, din cauza potențialului de infecții grave sau letale. Trebuie evitat contactul cu persoane care au fost vaccinate recent cu vaccin antipoliomielitic.

Nu se recomandă expunerea prelungită la soare, din cauza riscului de fotosensibilitate.

A se utiliza cu precauție la pacienții cărora li se efectuează doze mari de radiații în regiunea pelvină.

MTM pentru 5-fluorouracil poate îmbunătăți rezultatul clinic la pacienții cărora li se administrează 5-fluorouracil în perfuzie continuă, prin reducerea toxicității și îmbunătățirea eficacității. ASC țintă trebuie să fie între 20 și 30mg x oră/l.

#### Asocierea 5-fluorouracilului cu acidul folinic

Profilul de toxicitate al 5-fluorouracilului poate fi potențat sau modificat de acidul folic. Cele mai frecvente manifestări sunt leucopenia, mucozita, stomatita și/sau diareea care poate avea efectul de limitare a dozei. Atunci când 5-fluorouracilul și acidul folic sunt utilizate în asociere, doza de fluorouracil trebuie redusă mai mult în caz de toxicitate decât atunci când fluorouracilul este utilizat în monoterapie. Toxicitățile observate la pacienții tratați cu combinația de medicamente sunt similare calitativ cu cele observate la pacienții tratați cu 5-fluorouracil în monoterapie.

Toxicitățile gastrointestinale sunt observate mai frecvent și pot fi mai severe, putând chiar să pună în pericol viața (în special stomatită și diaree). În cazuri severe, tratamentul cu 5-fluorouracil și acid folic trebuie întrerupt, și trebuie inițiată terapia intravenoasă. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat medicului curant dacă apare stomatita (ulcere de gravitate ușoară până la moderată) și/sau diareea (scaune apoase sau mișcări intestinale caracteristice diareii) de două ori pe zi.

Este necesară atenție deosebită în tratamentul pacienților vârstnici sau debili, deoarece aceste categorii de pacienți sunt expuse unui risc crescut de toxicitate severă.

Femeile cu potențial fertil și bărbații trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului și până la 6 luni după tratament.

Pacienții tratați cu fenitoină concomitent cu fluorouracil trebuie testați cu regularitate, din cauza posibilității de creștere a concentrației plasmatice a fenitoinii.

Sodiu:

Fluorouracil soluție injectabilă conține 7,78 mmol (178,2 mg) sodiu pe doza zilnică maximă (600 mg/m<sup>2</sup>). Acest aspect trebuie luat în considerare de pacienții care urmează un regim alimentar hiposodat.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

S-a raportat despre diverse medicamente că modulează biochimic eficacitatea antitumorală sau toxicitatea fluorouracilului. Printre cele mai frecvente se numără metotrexat, metronidazol, leucovorină, interferon alfa și alopurinol.

Atât eficacitatea, cât și toxicitatea 5-fluorouracilului pot fi crescute atunci când 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu acidul folic. Este posibil ca efectele secundare să fie mai pronunțate și poate apărea diareea severă. Au fost observate cazuri de diaree care pune în pericol viața atunci când 600 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracil (cu administrare intravenoasă în bolus o dată pe săptămână) au fost administrate în asociere cu acid folic.

În asociere cu alte substanțe mielosupresive, este necesară ajustarea dozelor. Radioterapia concomitentă sau anterioară poate impune reducerea dozelor. Este posibil ca toxicitatea antraciclinelor să fie crescută.

Trebuie evitată asocierea fluorouracilului cu clozapina, din cauza riscului crescut de agranulocitoză.

A fost raportată incidența crescută a infarctului cerebral la pacienții cu cancer orofaringian tratați cu 5-fluorouracil și cisplatină.

Au fost raportate valori crescute ale timpului de protrombină și ale raportului internațional normalizat la câțiva pacienți stabiliți cu terapie cu warfarină în urma instituirii schemei de tratament cu fluorouracil.

Enzima dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) joacă un rol important în metabolizarea fluorouracilului. Analogii nucleozidici, de exemplu brivudina și sorivudina, pot determina o creștere a concentrației plasmatice a 5-FU sau a altor fluoropirimidine, însoțită de reacții toxicologice. Prin urmare, se impune un interval de cel puțin 4 săptămâni între administrarea fluorouracilului și administrarea de brivudină, sorivudină și analogi.

Dacă este cazul, determinarea activității enzimei DPD este indicată înainte de tratamentul cu 5-fluoropirimidine.

Cimetidina, metronidazolul și interferonul pot crește concentrația plasmatică a 5-fluorouracilului, crescând prin urmare toxicitatea 5-fluorouracilului.

La pacienții cărora li se administrează concomitent fenitoină și 5-fluorouracil, s-a raportat o creștere a concentrației plasmatice a fenitoinii care a determinat simptome de toxicitate a fenitoinii.

Fluorouracilul potențează acțiunea altor citostatice și a radioterapiei (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu ciclofosfamidă, metotrexat și 5-fluorouracil, adăugarea diureticelor tiazidice a determinat o scădere mai pronunțată a numărului de granulocite în comparație cu valorile pacienților cărora nu li s-au administrat tiazide.

Hepatotoxicitatea (creșterea fosfatazelor alcaline, a transaminazelor sau a bilirubinei) a fost observată frecvent la pacienții cărora li s-a administrat 5-fluorouracil în asociere cu levamisol.

La pacienții cu cancer mamar, s-a raportat că asocierea terapeutică a ciclofosfamidei, metotrexatului, 5-fluorouracilului și tamoxifenului crește riscul de evenimente tromboembolice.

Mucozita gravă, posibil de natură să pună în pericol viața, poate apărea în urma administrării concomitente de vinorelbina și 5-fluorouracil/acid folinic.

Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată în cazul pacienților imunocompromiși.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina:

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile însărcinate; cu toate acestea, au fost raportate defecte fetale și avorturi spontane.

Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se recomande să evite sarcina și să utilizeze o metodă de contracepție eficientă pe durata tratamentului cu fluorouracil și până la 6 luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.4). Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă pe durata tratamentului, pacientei trebuie să i se ofere informații complete despre potențialul risc asupra fătului, și se recomandă consiliere genetică. Fluorouracilul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Fertilitatea:

Bărbaților tratați cu fluorouracil se recomandă să nu conceapă copii pe durata tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia (vezi pct. 4.4). Consilierea cu privire la conservarea spermei trebuie solicitată înainte de tratament, din cauza posibilității de producere a infertilității ireversibile provocate de terapia cu fluorouracil.

Alăptarea:

Deoarece nu se știe dacă fluorouracilul se excretă în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă dacă mama urmează tratament cu fluorouracil.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje.



Fluorouracilul poate induce reacții adverse cum sunt greața și vărsăturile. De asemenea, poate produce efecte asupra sistemului nervos și modificări vizuale care pot interfera cu conducerea vehiculelor sau utilizarea mașinilor grele.

#### **4.8 Reacții adverse**

Frecvențele sunt definite conform următoarei convenții:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ),

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ),

Foarte rare ( $< 1/10000$ ),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### **Tulburări hematologice și limfatic:**

###### Frecvente

Neutropenie febrilă

###### Foarte frecvente

Mielosupresie (instalare: 7-10 zile, cea mai mică valoare: 9-14 zile, recuperare: 21-28 zile), neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, anemie și pancitopenie.

##### **Tulburări ale sistemului imunitar:**

###### Foarte frecvente

Bronhospasm, imunosupresie cu risc crescut de infecție.

###### Rare

Reacții alergice generalizate, anafilaxis, șoc anafilactic

##### **Infecții și infestări:**

###### Foarte frecvente

Infecții

##### **Tulburări endocrine:**

###### Rare:

Creșterea valorilor T4 (tiroxina totală), creșterea valorilor T3 (triiodotironina totală).

##### **Tulburări metabolice și de nutriție:**

###### Foarte frecvente

Hiperuricemie.

##### **Tulburări psihice:**

###### Mai puțin frecvente:

Euforie

###### Rare:

Poate apărea stare de confuzie reversibilă.

###### Foarte rare

Dezorientare

##### **Tulburări ale sistemului nervos:**

###### Mai puțin frecvente

Nistagmus, cefalee, amețelă, simptome ale bolii Parkinson, semne piramidale, euforie, somnolență

###### Foarte rare

Simptome de leucoencefalopatie, inclusiv ataxie, sindrom cerebelos acut, dizartrie, confuzie, dezorientare, miastenie, afazie, convulsii sau comă, insuficiență renală.

Cu frecvență necunoscută:

Poate apărea neuropatia periferică, encefalopatie hiperamoniemică.

**Tulburări oculare:**

Tratamentul sistemic cu fluorouracil a fost asociat cu diferite tipuri de toxicitate oculară.

Mai puțin frecvente

Hiperlacrimație, vedere încețoșată, tulburări ale mișcărilor oculare, nevrită optică, diplopie, scăderea acuității vizuale, fotofobie, conjunctivită, blefarită, ectropion, dacriostenoză

**Tulburări cardiace:**

Foarte frecvente

Anormalități ischemice ale electrocardiogramei.

Frecvente

Durere toracică asemănătoare anginei pectorale.

Mai puțin frecvente

Aritmie, infarct miocardic, ischemie miocardică, miocardită, insuficiență cardiacă, cardiomiopatie dilatativă, șoc cardiac.

Foarte rare

Stop cardiac, moarte subită cardiacă

Reacțiile adverse cardiotoxice se produc cu preponderență în timpul primului ciclu de tratament sau în decurs de câteva ore după acesta. Există un risc crescut de cardiotoxicitate la pacienții cu antecedente de boală coronariană sau cardiomiopatie.

Cu frecvență necunoscută

Tahicardie, senzație de lipsă de aer, pericardită

**Tulburări vasculare:**

Rare

Ischemie cerebrală, intestinală și periferică, sindrom Raynaud, tromboembolism, tromboflebită/modificări venoase detectate prin metode imagistice

Mai puțin frecvente

Hipotensiune arterială

**Tulburări gastrointestinale:**

Foarte frecvente

Reacțiile adverse gastrointestinale sunt foarte frecvente și cu potențial letal. Mucozită (stomatită, esofagită, faringită, proctită), anorexie, diaree apoasă, greață, vărsături.

Mai puțin frecvente

Deshidratare, sepsis, ulcerații și hemoragii gastrointestinale (pot duce la întreruperea tratamentului), descuamarea mucoaselor

**Tulburări hepatobiliare:**

Mai puțin frecvente

Distrugerea celulelor hepatice

Foarte rare

Necroză hepatică (cazuri de deces), scleroză biliară, colecistită

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**

Foarte frecvente

Alopecia poate fi observată într-un număr substanțial de cazuri, în special la femei, dar este reversibilă.

Sindrom de eritrodizestezie palmo-plantară (sindromul mână-picior) a fost observat în cazul perfuziilor continue prelungite și în doze mari.

Sindromul debutează cu dizestezia palmelor și tălpilor, care evoluează la durere și sensibilitate. Apar edeme și eriteme simetrice ale mâinilor și picioarelor.

#### Mai puțin frecvente

Dermatită, alterări ale pielii (de exemplu, xerodermie, eroziuni fisurate, eritem, erupție pruritică maculopapulară), exantem, urticarie, fotosensibilitate, hiperpigmentația pielii, hiperpigmentație inegală sau depigmentare în apropierea venelor. Modificări ale unghiilor (de exemplu, pigmențatie difuză superficială în albastru, hiperpigmentație, distrofie unghială, durerea și îngroșarea patului unghial, paronichie) și onicoliză.

#### **Tulburări ale aparatului genital și sânului:**

##### Mai puțin frecvente

Tulburări de spermatogeneză și ovulație

#### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:**

##### Foarte frecvente

Vindecare întârziată a plăgilor, epistaxis, stare generală de rău, slăbiciune, fatigabilitate.

##### Cu frecvență necunoscută

Febră, modificări de culoare ale venelor proximal locurilor de injectare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Simptomele și semnele de supradozaj sunt similare calitativ cu reacțiile adverse, însă frecvent sunt mai pronunțate; în special, este posibilă producerea următoarelor reacții adverse:

Greață, vărsături, diaree, ulceratii și hemoragii gastrointestinale, depresia măduvei osoase (inclusiv trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză).

Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului și măsuri de susținere (vezi pct. 4.4).

Pacienții care au fost expuși unei supradoze de fluorouracil trebuie monitorizați hematologic timp de cel puțin patru săptămâni. În caz de apariție a anormalităților, trebuie instituită terapia corespunzătoare.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici; Antimetaboliți; Analozi ai bazelor pirimidinice  
Codul ATC: L01BC02.

#### Mecanism de acțiune

Fluorouracilul este un analog al uracilului, o componentă a acidului ribonucleic. Se consideră că medicamentul funcționează ca un antimetabolit. După conversia intracelulară în dezoxinucleotida activă, interferează cu sinteza ADN-ului prin blocarea conversiei acidului dezoxiuridilic în acid timidilic de către enzima celulară timidilat sintetază. De asemenea, fluorouracilul poate interfera cu sinteza ARN-ului.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă, fluorouracilul este distribuit în apa din organism și dispare din sânge în decurs de 3 ore. Este absorbit preferențial de țesuturile și tumorile cu diviziune activă după conversia în nucleotida corespunzătoare. Fluorouracilul pătrunde ușor în lichidul cefalorahidian și în țesutul cerebral.

După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în medie de 16 minute și este dependent de doză. În urma administrării intravenoase a unei doze unice de fluorouracil, aproximativ 15% din doză se excretă în urină fără modificări în decurs de 6 ore; peste 90% din această porție se excretă în prima oră. Restul este metabolizat preponderent în ficat la metaboliții inactivi, prin mecanismele uzuale ale organismului de metabolizare a uracilului. Insuficiența hepatică poate determina metabolizarea mai lentă a fluorouracilului și poate necesita ajustarea dozei.

5-fluorouracilul este catabolizat de enzima dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) până la mult mai puțin toxicul dihidro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). Dihidropirimidinaza scindează inelul pirimidinic pentru a produce acid 5-fluoro-ureidopropionic (FUPA). În cele din urmă, β-ureido-propionaza clivează FUPA la α-fluoro-β-alanină (FBAL) care este filtrată în urină. Activitatea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD) este etapa de limitare a vitezei. Deficitul de DPD poate duce la creșterea toxicității 5-fluorouracilului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au fost incluse, deoarece profilul de toxicitate al fluorouracilului a fost stabilit după o îndelungată utilizare clinică.

# 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilități

Fluorouracil este incompatibil cu acid folic, carboplatină, cisplatină, citarabină, diazepam, doxorubicină, droperidol, filgrastim, azotat de galiu, metotrexat, metoclopramidă, morfina, ondansetron, nutriție parenterală, vinorelbina, alte antraciline.

Soluțiile formulate sunt alcaline și se recomandă evitarea amestecului cu medicamente sau preparate acide.

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a flaconului nedeschis:

2 ani.

Perioada de valabilitate a flaconului după deschidere:

A se utiliza imediat după deschidere

#### Perioada de valabilitate după diluare

În uz: stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C cu soluție de glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau apă pentru preparate injectabile la concentrația de 0,98 mg/ml de fluorouracil.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de depozitare a preparatului diluat înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care diluarea s-a făcut în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se refrigera sau congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Fluorouracil Accord are un pH de 8,9 iar medicamentul prezintă stabilitate maximă la valori ale pH-ului cuprinse între 8,6 și 9,4

Pentru condițiile de depozitare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

Dacă se formează un precipitat în urma expunerii la temperaturi scăzute, rediluati prin încălzire la 60°C și agitarea puternică a recipientului. Lăsați să se răcească la temperatura corpului înainte de utilizare. Medicamentul trebuie eliminat dacă soluția este de culoare brună sau galben închis.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fluorouracil soluție injectabilă 50 mg/ml, 5 ml este disponibil în flacoane de sticlă incoloră de tip I de 5 ml cu dop de cauciuc de culoare gri și sigiliu de aluminiu flip off, conform Farmacopeei Europene.

Fluorouracil soluție injectabilă 50 mg/ml, 10 ml este disponibil în flacoane de sticlă incoloră de tip I de 10 ml cu dop de cauciuc de culoare gri și sigiliu de aluminiu flip off, conform Farmacopeei Europene.

Fluorouracil soluție injectabilă 50 mg/ml, 20 ml este disponibil în flacoane de sticlă incoloră de tip I de 20 ml cu dop de cauciuc de culoare gri și sigiliu de aluminiu flip off, conform Farmacopeei Europene.

Fluorouracil soluție injectabilă 50 mg/ml, 50 ml este disponibil în flacoane de sticlă incoloră de tip I de 50 ml cu dop de cauciuc de culoare gri și sigiliu de aluminiu flip off, conform Farmacopeei Europene.

Fluorouracil soluție injectabilă 50 mg/ml, 100 ml este disponibil în flacoane de sticlă incoloră de tip I de 100 ml cu dop de cauciuc de culoare gri și sigiliu de aluminiu flip off, conform Farmacopeei Europene.

Mărimile de ambalaj:

Cutie cu 1 flacon a 5 ml

Cutie cu 1 flacon a 10 ml

Cutie cu 1 flacon a 20 ml

Cutie cu 1 flacon a 50 ml

Cutie cu 1 flacon a 100 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare**

#### **Recomandări pentru manipularea medicamentelor citotoxice**

Fluorouracil trebuie administrat numai de către sau sub supravegherea unui medic calificat, cu experiență în utilizarea chimioterapiei în tratamentul cancerului.

Fluorouracil Accord trebuie preparat pentru administrare numai de către profesioniști care au fost instruiți în utilizarea sigură a preparatului. Pregătirea trebuie efectuată numai într-o nișă sau cameră aseptică dedicată pentru prepararea citotoxicelor.

În caz de vărsare accidentală, manipulantul trebuie să se echipeze cu mănușă, mască facială, protecție oculară, șorț și mop de unică folosință și să șteargă substanța vărsată cu un material absorbant păstrat la îndemână în acest scop. Apoi zona trebuie curățată și toate materialele contaminate trebuie puse în saci pentru deșeuri citotoxice, care vor fi sigilați în vederea incinerării.

### **Contaminare**

Fluorouracilul este iritant, trebuie evitat contactul cu pielea și mucoasele.

În cazul contactului cu pielea sau ochii, zona afectată trebuie spălată din abundență cu apă sau soluție salină normală. Un unguent cu hidrocortizon 1% se poate utiliza pentru tratarea senzației trecătoare de usturime a pielii. Trebuie solicitat consult medical dacă sunt afectați ochii sau dacă preparatul este inhalat sau ingerat.

### **Primul ajutor**

Contact cu ochii: lavaj imediat cu apă și solicitați consult medical.

Contact cu pielea: spălați bine cu apă și săpun și îndepărtați îmbrăcămintea contaminată.

Inhalare, ingestie: solicitați consult medical.

### **Recomandări de preparare:**

a) Medicamentele chimioterapice trebuie preparate pentru administrare numai de către profesioniști instruiți pentru utilizarea sigură a preparatului.

b) Operațiunile cum sunt reconstituirea pulberii și transferul în seringi trebuie realizate exclusiv în zona special desemnată.

c) Personalul care realizează aceste proceduri trebuie să fie echipat corespunzător cu îmbrăcăminte specială, două perechi de mănuși dintre care una din latex și una din PVC (mănușile din latex fiind purtate sub cele din PVC), ca precauție împotriva diferențelor de permeabilitate la diversele antineoplazice, și protecție oculară. Trebuie să se utilizeze întotdeauna seringi și dispozitive Luerlock, atât în pregătirea cât și în administrarea medicamentelor citotoxice.

(d) Femeilor gravide care fac parte din personalul sanitar li se recomandă să nu manipuleze agenți chimioterapici.

(e) Consultați ghidurile locale înainte de a începe.

### **Eliminare**

Seringile, recipientele, materialele absorbante, soluția și orice alte materiale contaminate trebuie puse într-un sac de plastic gros sau alt recipient impermeabil, etichetate drept deșeuri citotoxice și incinerate la minimum 700°C.

Inactivarea chimică se poate realiza cu soluție de hipoclorit de sodiu 5% timp de 24 de ore.

### **Instrucțiuni de utilizare**

#### **Diluanți**

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C cu soluție de glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau apă pentru preparate injectabile la concentrația de 0,98 mg/ml de fluorouracil.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de depozitare a preparatului diluat înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care diluarea s-a făcut în condiții aseptice controlate și validate.

Medicamentul trebuie eliminat dacă soluția este de culoare brună sau galben închis.

Restul de soluție trebuie eliminat după utilizare; a nu se utiliza preparate multidoză.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa  
Polonia

#### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12866/2019/01-05

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri autorizației - Decembrie 2019

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2021