

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg fluorouracylu (w postaci wytworzonej *in situ* soli sodowej).

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 250 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 500 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 1000 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 2500 mg fluorouracylu.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 5000 mg fluorouracylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Przezroczysty i bezbarwny do lekkożółtego roztwór o pH w zakresie 8,6 – 9,4.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Fluorouracyl jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

Fluorouracyl wskazany jest w leczeniu niżej wymienionych nowotworów złośliwych i chorób:

- w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy,
- w leczeniu zaawansowanego raka żołądka,
- w leczeniu zaawansowanego raka trzustki,
- w leczeniu zaawansowanego raka przetyku,
- w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami,
- jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi,
- w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych,
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dawkowanie*

Fluorouracyl powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym.

Pacjenci muszą być ściśle i często monitorowani w trakcie leczenia. Ryzyko i korzyści wynikające z podania produktu leczniczego powinny być rozważone indywidualnie w stosunku do każdego

pacjenta przed każdym podaniem leku.

### *Sposób podawania*

Fluorouracyl można podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym trwającym do kilku dni.

Przedstawione zalecenia są ogólne. Przed podaniem produktu leczniczego należy odnieść się do obowiązujących lokalnych lub międzynarodowych wytycznych.

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem i podaniem produktu leczniczego.*

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie dożylne:

Dawka 5-fluorouracylu i schemat dawkowania zależą od wybranego schematu leczenia, wskazania, ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz zastosowanego wcześniej leczenia. Schematy leczenia różnią się w zależności od zastosowania fluorouracylu w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi lub zastosowania jednocześnie dawki kwasu folinowego.

Liczba cykli leczenia powinna zostać określona przez lekarza prowadzącego w oparciu o lokalnie obowiązujące protokoły leczenia i wytyczne, biorąc pod uwagę powodzenie leczenia oraz indywidualną tolerancję pacjenta.

Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów, u których występują którekolwiek z poniższych objawów:

- ciężkie wyniszczenie organizmu,
- pacjenci są po ciężkim zabiegu chirurgicznym przebyłym w ciągu ostatnich 30 dni,
- zmniejszenie czynności szpiku kostnego,
- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku otrzymujący fluorouracyl powinni być monitorowani przed każdym podaniem leku w kierunku wystąpienia toksyczności hematologicznej (zmniejszenie ilości płytek krwi, leukocytów i granulocytów), toksyczności układu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub toksyczności neurologicznej oraz, jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego lub wstrzymać jego podawanie.

Konieczność dostosowania dawki leku lub przerwania leczenia zależą od wystąpienia działań niepożądanych. Wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej takich jak: zmniejszona liczba leukocytów ( $\leq 3500/\text{mm}^3$ ) i (lub) płytek krwi ( $\leq 100000/\text{mm}^3$ ) może wymagać przerwania leczenia. Decyzję o wznowieniu leczenia podejmuje lekarz w zależności od sytuacji klinicznej.

### **Rak jelita grubego:**

Fluorouracyl stosuje się w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy w wielu schematach leczenia.

Preferowane jest stosowanie fluorouracylu z kwasem folinowym. Powszechnie stosowane schematy leczenia również łączą podawanie fluorouracylu z kwasem folinowym oraz innymi lekami chemioterapeutycznymi takimi jak irinotekan (FOLFIRI I FLIRI), oksaliplatyną (FOLFOX) lub razem z irinotekaniem i oksaliplatyną (FOLFIRINOX).

Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu wynosi od 200 do 600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Dawkowanie różni się także w zależności od sposobu podania leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w ciągłym wlewie dożylnym.

Schematy dawkowania różnią się w zależności od zastosowanego trybu leczenia chemioterapeutycznego, podawanie fluorouracylu może być powtarzane, co tydzień, co dwa miesiące lub raz na miesiąc.

Liczba cykli różni się w zależności od zastosowanego schematu leczenia oraz od oceny klinicznej

opartej na powodzeniu zastosowanej terapii oraz tolerancji pacjenta na produkcie leczniczego.

### **Rak piersi:**

Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem i metotreksatem lub epirubicyną i cyklofosfamidem lub metotreksatem i leukoworyną.

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 500-600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powtarzana w razie konieczności, co 3-4 tygodnie.

W leczeniu uzupełniającym pierwotnego, inwazyjnego raka piersi leczenie zazwyczaj obejmuje 6 cykli.

### **Rak żołądka oraz połączenia żołądkowo-przelykowego:**

Zalecana okołooperacyjna chemioterapia obejmuje schemat ECF, czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie. Zaleca się zastosowanie 6 cykli leczenia, w zależności od powodzenia leczenia i tolerancji pacjenta na produkcie leczniczego.

### **Rak przelyku:**

Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cisplatyną, lub cisplatyną i epirubicyną lub epirubicyną i oksaliplatyną. Dawka waha się w granicach 200-1000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

W przypadku nowotworu dolnej części przelyku zaleca się okołooperacyjną chemioterapię obejmującą schemat ECF, czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie powtarzana cyklicznie.

W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze.

### **Rak trzustki:**

Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z kwasem folinowym lub gemcytabiną. Dawka waha się w granicach 200-500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę podawana we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub wlewie dożylnym w zależności od zastosowanego schematu leczenia i powtarzana cyklicznie.

### **Rak głowy i szyi:**

Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną. Dawka waha się w granicach 600-1200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze.

## **Szczególne grupy pacjentów**

### **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby**

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby zaleca się zachowanie ostrożności, a także może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego.

### **Dzieci i młodzież**

Fluorouracyl Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Nie zaleca się dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku, ale przy ustalaniu dawki należy wziąć pod uwagę wszelkie schorzenia współistniejące.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:

- Ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna)
- U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym
- U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych
- Leczenia chorób niezłośliwych
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- 5-fluorouracylu (5-FU) nie wolno podawać w skojarzeniu z brywudyną, sorywudyną i innymi analogami nukleozydowymi. Brywudyna, sorywudyna i inne analogi nukleozydowe są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU - dehydrogenazy dihydropirymidyny (ang. dihydropyrimidine dehydrogenase – DPD) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Fluorouracylu nie wolno podawać pacjentom homozygotycznym względem dehydrogenazy dihydropirymidyny.
- Fluorouracyl jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią (**patrz punkt 4.6**).
- Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fluorouracil Accord wyłącznie przez lub pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu silnie działających leków przeciwnowotworowych i mającego sprzęt, który pozwoli na regularne kontrolowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie i po podaniu produktu leczniczego.

Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Właściwe leczenie produktem leczniczym Fluorouracil Accord zazwyczaj prowadzi do wystąpienia leukopenii, najmniejsza liczba krwinek białych (ang. white blood cells – WBC) najczęściej występuje między 7. a 14. dniem pierwszego cyklu leczenia, a w sporadycznych przypadkach nawet do 20. dnia. Powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w ciągu 30 dni. Zaleca się codzienną kontrolę liczby płytek krwi i WBC. Należy przerwać stosowanie leku, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej wartości 100 000/mm<sup>3</sup> lub WBC poniżej 3500/mm<sup>3</sup>. Zaleca się umieszczenie pacjenta w izolowanych warunkach w szpitalu i zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego przeciw zakażeniom układowym, jeżeli całkowita liczba WBC jest mniejsza niż 2000/mm<sup>3</sup>, a zwłaszcza, gdy wystąpi granulocytopenia.

Należy przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia pierwszych objawów owrzodzeń jamy ustnej lub działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek innego miejsca. Ze względu na małą różnicę między dawką skuteczną a toksyczną, reakcja terapeutyczna jest mało prawdopodobna bez wystąpienia pewnych objawów toksyczności. Dlatego należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia toksyczności ostrej.

Pacjenci przyjmujący fenytoinę jednocześnie z fluorouracylem powinni być poddawani regularnym badaniom ze względu na możliwość zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu.

Fluorouracyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzenia czynności wątroby lub żółtaczką.

### Kardiotoksyczność

Przypadki działania kardiotoksycznego miały związek z leczeniem fluoropirymidynami i obejmowały: zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, nagłą śmierć, kardiomiopatię stresową (zespół takotsubo) i zmiany w elektrokardiogramie (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Te działania niepożądane występują częściej u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracylu w ciągłej infuzji zamiast w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie może być czynnikiem ryzyka wystąpienia niektórych działań niepożądanych dotyczących serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił ból w klatce piersiowej oraz u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Podczas leczenia fluorouracylem należy regularnie kontrolować czynność serca. Jeśli wystąpią objawy ciężkiej kardiotoksyczności, leczenie należy przerwać.

Analogi nukleozydów, m.in. brywudyna i sorywudyna, które wpływają na aktywność DPD, mogą prowadzić do zwiększenia stężenia fluoropirymidyn w osoczu i ich toksyczności (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5). Dlatego należy zachować co najmniej 4-tygodniowy odstęp między podaniem fluorouracylu i brywudyny, sorywudyny lub analogów. W razie przypadkowego podania analogów nukleozydów pacjentom leczonym fluorouracylem należy podjąć skuteczne środki w celu zmniejszenia toksyczności fluorouracylu. Zalecana jest natychmiastowa hospitalizacja. Należy podjąć wszelkie działania zapobiegające zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu.

### Encefalopatia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki encefalopatii (w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii [PRES, ang posterior reversible encephalopathy syndrome]) związanych z leczeniem 5-fluorouracylem. Do objawów encefalopatii należą: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka i ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy przerwać leczenie i natychmiast oznaczyć stężenie amoniaku w surowicy. Jeśli stwierdzi się jego podwyższoną wartość, należy rozpocząć leczenie zmniejszające stężenie amoniaku w surowicy. Encefalopatia hiperamonemiczna często występuje wraz z kwasicią mleczanową.

### Zespół rozpadu guza

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza związanego z leczeniem fluorouracylem. Należy ściśle monitorować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, dużą masą guza, szybką progresją choroby). Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych (np. nawodnienie, korekta wysokiego stężenia kwasu moczowego).

Należy zachować ostrożność podając fluorouracyl pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby ryzyko hiperamonemii i encefalopatii hiperamonemicznej może być zwiększone.

### Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD)

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności.

Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

### Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego Fluorouracil Accord (patrz punkt 4.3).

### Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

### Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

### Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

### Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi  $\geq 16$  ng/ml oraz  $< 150$  ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi  $\geq 150$  ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zakażeń, które mogą prowadzić do zgonu. Należy unikać kontaktu z osobami, którym ostatnio podano szczepionkę przeciw wirusowi polio.

Nie zaleca się długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia wrażliwości na światło.

Należy postępować ostrożnie z pacjentami, u których zastosowano napromienianie miednicy dużymi dawkami.

#### Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu może poprawić wyniki kliniczne u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w infuzjach ciągłych w skutek zmniejszenia toksyczności i poprawy skuteczności. Wartość AUC powinna znajdować się w zakresie od 20 do 30 mg x h/l.

#### Połączenie fluorouracylu i kwasu folinowego

Profil toksyczności fluorouracylu może być wzmocniony lub zmieniony przez kwas folinowy. Najczęstszymi objawami toksyczności są: leukopenia, zapalenie śluzówki jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, które mogą ograniczać dawkę. W przypadku jednoczesnego stosowania fluorouracylu i kwasu folinowego, dawka fluorouracylu musi być bardziej zredukowana, jeśli wystąpią objawy toksyczności niż w przypadku monoterapii fluorouracylem. Objawy toksyczności u pacjentów leczonych fluorouracylem w skojarzeniu z kwasem folinowym są podobne jak u tych leczonych tylko fluorouracylem.

Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego obserwuje się częściej, mogą one być cięższe, a nawet zagrażające życiu (zwłaszcza zapalenie jamy ustnej i biegunka). W ciężkich przypadkach należy przerwać podawanie fluorouracylu i kwasu folinowego i włączyć dożylnie leczenie podtrzymujące. Pacjenci zostaną poinformowani, aby natychmiast zgłaszać lekarzowi, jeśli zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia łagodne do umiarkowanych) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) wystąpią dwa razy na dobę.

Szczególność ostrożność należy zachować w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej toksyczności.

Zarówno kobiety w wieku rozrodczym, jak i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

#### **Sód**

Fluorouracyl Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 7,78 mmola (178,2 mg) sodu w maksymalnej dobowej dawce (600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała). Należy wziąć to pod uwagę przez pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Zgłaszano różne produkty lecznicze mogące modulować biochemiczną skuteczność przeciwnowotworową lub toksyczne działanie fluorouracylu. Do często stosowanych produktów leczniczych należą: metotreksat, metronidazol, leukoworyna, interferon alfa i allopurynol.

Zarówno skuteczność jak i toksyczność fluorouracylu może być zwiększona w przypadku stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym. Działania niepożądane mogą być bardziej widoczne; może wystąpić ciężka biegunka. Obserwowano występowanie ciężkich, zagrażających życiu biegunek w przypadku podawania fluorouracylu w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (podanie dożylnie (bolus) raz w tygodniu) w skojarzeniu z kwasem folinowym.

W skojarzeniu z innymi substancjami mielosupresyjnymi dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednoczesna lub uprzednio zastosowana radioterapia może wymagać zmniejszenia dawki. Kardiotoxyczność antracyklin może wzrosnąć.

Należy unikać jednoczesnego stosowania fluorouracylu z klozapiną ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy.

Zgłoszono zwiększoną częstość występowania zawału mózgu u pacjentów z rakiem części ustnej leczonych 5-fluorouracylem i cisplatyną.

U kilku pacjentów z ustabilizowanym leczeniem warfaryną po rozpoczęciu leczenia fluorouracylem zgłoszono znaczne wydłużenie czasu protrombinowego i zwiększenie Międzynarodowego Wskaźnika Znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio – INR).

Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Analogi nukleozydów np. brywudyna, sorywudyna mogą powodować zwiększenie stężenia fluorouracylu lub innych fluoropirymidyn w osoczu oraz wystąpienie reakcji toksyczności. Dlatego też należy zastosować 4-tygodniowy odstęp między podaniem fluorouracylu, brywudyny, sorywudyny i innych analogów nukleozydowych (patrz punkt 4.4).

W uzasadnionych przypadkach należy oznaczyć aktywność enzymatyczną dehydrogenazy dihydropyrimidyny przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami.

Cymetydyna, metronidazol i interferon mogą zwiększać stężenie fluorouracylu w osoczu i w konsekwencji nasilać jego toksyczność.

U pacjentów jednocześnie przyjmujących fenytoinę i fluorouracyl zgłoszono zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, co prowadziło do objawów toksyczności fenytoiny.

Fluorouracyl nasila działanie innych leków cytostatycznych oraz leczenia napromienianiem (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych powodowało bardziej wyraźny spadek liczby granulocytów w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali tiazydów.

U pacjentów otrzymujących fluorouracyl w połączeniu z lewamizolem często obserwowano wystąpienie objawów hepatotoksyczności (zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz (AspAT, AlAT), bilirubiny).

U pacjentów z rakiem piersi zastosowanie skojarzonej terapii cyklofosfamidu, metotreksatu, fluorouracylu i tamoksyfenu zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Podczas jednoczesnego podawania winorelbiny i fluorouracylu/kwasu folinowego może wystąpić poważne, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów z obniżoną odpornością.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży, jednakże zgłaszano wady płodu i poronienia.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę i stosowały skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord i do 6 miesięcy po zakończeniu (patrz punkt 4.4). Pacjentki w ciąży lub które zachodzą w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego, powinny się w pełni poinformować o potencjalnym szkodliwym wpływie produktu leczniczego na płód i zalecić konsultacje genetyczne. Fluorouracyl może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.



## Płodność

Zaleca się, aby mężczyźni nie planowali mieć dzieci podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord (patrz punkt 4.4). Powinni oni zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z uwagi na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia produktem leczniczym Fluorouracil Accord.

## Karmienie piersią

Ponieważ nie wiadomo czy Fluorouracil Accord przenika do mleka matki, w przypadku rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Fluorouracil Accord należy przerwać karmienie piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Fluorouracil Accord może wywoływać działania niepożądane, takie jak nudności i wymioty. Może również mieć działanie niepożądane na układ nerwowy i prowadzić do zmian widzenia, które mogłyby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie ciężkich maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych określono przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Mielosupresja Neutropenia Małopłytkowość Leukopenia Agranulocytoza Niedokrwistość Pancytopenia
Często	Gorączka neutropeniczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo często	Skurecz oskrzeli Immunosupresja
Rzadko	Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna Wstrząs anafilaktyczny
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenia
Niezbyt często	Posocznica
<b>Badania laboratoryjne</b>	
Rzadko	Zwiększone stężenie tyroksyny Zwiększone stężenie trójiodotyroniny
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Hiperurykemia
Częstość nieznana	Kwasica mleczanowa Zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	Stan splątania

Bardzo rzadko	Dezorientacja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	Oczopląs Ból głowy Zawroty głowy Objawy choroby Parkinsona Objawy piramidowe Euforia Senność
Bardzo rzadko	Objawy leukoencefalopatii, w tym ataksja Ostry zespół mózdkowy Dyzartria Miastenia Afazja Drgawki Śpiączka
Częstość nieznana	Neuropatia obwodowa Encefalopatia hiperamonemiczna Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Rzadko	Niewydolność nerek
<b>Zaburzenia oka</b>	
Ogólnoustrojowe leczenie fluorouracylem wiąże się z różnymi rodzajami toksyczności ocznej.	
Niezbyt często	Zwiększone łzawienie Niewyraźne widzenie Zaburzenia ruchu gałek ocznych Zapalenie nerwu wzrokowego Podwójne widzenie Zmniejszenie ostrości widzenia Światłowstręt Zapalenie spojówek Zapalenie powiek Odwinięcie powieki Niedrożność kanalika łzowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo często	EKG z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego
Często	Dusznicza bolesna
Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca Zawał mięśnia sercowego Niedokrwienie mięśnia sercowego Zapalenie mięśnia sercowego Niewydolność serca Kardiomiopatia zastoinowa Wstrząs kardiogeny
Bardzo rzadko	Zatrzymanie akcji serca Nagła śmierć sercowa
Częstość nieznana	Zakrzep wewnątrzsercowy Zapalenie osierdzia Zespół takotsubo (kardiomiopatia stresowa)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Rzadko	Niedokrwienie mózgu Niedokrwienie jelit Niedokrwienie obwodowe Zespół Raynauda Choroba zakrzepowo-zatorowa

	Zakrzepowe zapalenie żył
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, zapalenie gardła, zapalenie odbytnicy) Jadłowstręt Biegunka Nudności Wymioty
Niezbyt często	Odwodnienie Wrzody żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Złuszczenie błony śluzowej przewodu pokarmowego
Częstość nieznana	Odma pęcherzykowa jelit
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Uszkodzenie komórek wątroby
Bardzo rzadko	Martwica wątroby Stwardnienie dróg żółciowych Zapalenie pęcherzyka żółciowego
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Łysienie Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręką-stopą)
Niezbyt często	Zapalenie skóry Sucha skóra Powstawanie nadżerek i szczelin Rumień Swędząca wysypka grudkowo-plamista Wysypka Pokrzywka Wrażliwość na światło Przebarwienia skóry Przebarwienia lub odbarwienia w okolicy żył Pigmentacja paznokci Dystrofia paznokci Zaburzenia łożyska paznokcia Zanokcica Onycholiza
Częstość nieznana	Toczeń rumieniowaty (postać skórna)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	Azoospermia Zaburzenia owulacji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Opóźnione gojenie się ran Krwawienie z nosa Złe samopoczucie Astenia Zmęczenie
Częstość nieznana	Gorączka Odbarwienie w miejscu wstrzyknięcia

### Opis wybranych działań niepożądanych:

#### Mielosupresja

Obserwowany początek mielosupresji występował między 7-10 dniem, nadir między 9-14 dniem, a normalizacja nastąpiła między 21-28 dniem.

### **Zaburzenia serca**

Zdarzenia niepożądane o charakterze kardi toksycznym występują najczęściej podczas lub w ciągu kilku godzin po pierwszym cyklu leczenia.

Zwiększone ryzyko kardi toksyczności występuje u pacjentów z przebytą chorobą wieńcową lub kardiomiopatią (patrz punkt 4.4).

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego są bardzo częste i mogą zagrażać życiu. Owrzodzenia przewodu pokarmowego i krwawienie z przewodu pokarmowego mogą prowadzić do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Zgłaszano śmiertelne przypadki martwicy wątroby.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Łysienie zaobserwowano w znacznej liczbie przypadków, zwłaszcza u kobiet, ale jest ono odwracalne. Erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopą) obserwowano po długotrwałym ciągłym wlewie dużych dawek. Zespół zaczyna się od dysestezji dłoni i stóp, która przechodzi w ból i tkliwość. Towarzyszy temu symetryczny obrzęk i rumień dłoni i stopy.

### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

U mężczyzn może wystąpić nieodwracalna niepłodność spowodowana leczeniem fluorouracylem (patrz punkt 4.6).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: +48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania są jakościowo podobne do działań niepożądanych, jednak zwykle są bardziej nasilone. Mogą wystąpić następujące działania niepożądane: nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenia i krwawienie z żołądka i jelit, zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza).

Zalecane postępowanie obejmuje przerwanie podawania leku i zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, którzy zostali narażeni na przedawkowanie fluorouracylu powinny być monitorowani hematologicznie przez okres co najmniej czterech tygodni. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości, należy podjąć odpowiednie leczenie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC02.

Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa jako antymetabolit. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksy nukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym fluorouracyl ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i w ciągu 3 godzin jest eliminowany z krwi krążącej. Po przemianie do nukleotydu, wychwytywany jest preferencyjnie przez komórki szybko dzielące się i komórki guza. Fluorouracyl łatwo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i tkanki mózgowej.

5-fluorouracyl jest katabolizowany przez enzym dehydrogenazę dihydropirymidyny (DPD) do znacznie mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH2). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień pirymidynowy z wytworzeniem kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie  $\beta$ -ureido-propionaza rozszczepia FUPA do  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększonej toksyczności 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Po podaniu dożylnym okres półtrwania w osoczu wynosi około 16 minut i zależy od wielkości dawki. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki fluorouracylu około 15% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 6 godzin, z czego ponad 90% w ciągu pierwszej godziny. Pozostała część jest metabolizowana głównie w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, w sposób typowy dla uracylu. Zaburzenia wątroby mogą prowadzić do spowolnienia metabolizmu fluorouracylu, co może spowodować konieczność dostosowania dawkowania.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie ogólnoustrojowe dużych dawek 5-FU wskazuje na potencjalne działanie teratogenne lub embriotoksyczne u myszy, szczurów, chomików i małp.

Badania płodności przy ogólnoustrojowym podawaniu 5-FU wykazały upośledzenie płodności samców i zmniejszenie częstości ciąży u samic gryzoni.

5-FU nie wywołuje mutacji punktowych u bakterii i ssaków *in vitro* oraz *in vivo*. 5-FU powodował aberracje chromosomowe i (lub) powstawanie mikrojąder *in vitro* w kilku liniach komórkowych, a także wykazywał działanie klastogenne po podaniu dootrzewnowym lub doustnym u myszy i szczurów oraz po podaniu na skórę u myszy. W kilku badaniach po podaniu dożylnym lub doustnym u szczurów lub myszy nie znaleziono dowodów na działanie rakotwórcze.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Fluorouracyl wykazuje niezgodność farmaceutyczną z kwasem folinowym, karboplatiną, cisplatiną, cytarabiną, diazepamem, doksorubicyną, droperydolem, filgrastymem, azotanem galu, metotreksatem, metoklopramidem, morfiną, ondansetronem, żywieniem pozajelitowym, winorelbina i innymi antracyklinami.

Przygotowane roztwory są zasadowe i nie zaleca się ich mieszania z lekami lub produktami o pH kwaśnym.

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

## 6.3 Okres ważności

Okres ważności fiołki nieotwartej:

2 lata.

Fiołka po otwarciu: zawartość zużyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności po rozcieńczeniu

W użyciu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub wody do wstrzykiwań. Stężenie fluorouracylu wynosiło 0,98 mg/ml. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wartość pH produktu leczniczego Fluorouracil Accord do wstrzykiwań wynosi 8,9. Zakres pH, dla których wykazano maksymalną stabilność produktu leczniczego to 8,6 – 9,4.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

W przypadku powstania osadu na skutek działania niskiej temperatury, należy osad rozpuścić, podgrzewając zawartość fiołki do temperatury 60°C przy jednoczesnym energicznym wstrząsaniu. Należy pozostawić roztwór do ochłodzenia do temperatury ciała przed użyciem. Produkt leczniczy należy wyrzucić, jeśli okaże się, iż roztwór ma brązowe lub ciemnożółte zabarwienie.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 5 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 10 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 20 ml zawarte jest w fiołce o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50mg/ml, 50 ml zawarte jest w fiolce o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Fluorouracil Accord do wstrzykiwań 50 mg/ml, 100 ml zawarte jest w fiolce o pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiową nakładką (typu flip off) w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Opakowanie: 1 fiolka o pojemności 5 ml

Opakowanie: 1 fiolka o pojemności 10 ml

Opakowanie: 1 fiolka o pojemności 20 ml

Opakowanie: 1 fiolka o pojemności 50 ml

Opakowanie: 1 fiolka o pojemności 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### **Procedury wymagane dla produktów cytotoksycznych**

Fluorouracil Accord powinien być podawany wyłącznie przez lub pod bezpośrednim nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków chemioterapeutycznych w leczeniu nowotworów złośliwych.

Przygotowanie roztworu fluorouracylu do podawania powinny dokonywać wyłącznie osoby, które zostały przeszkolone w zakresie jego bezpiecznego stosowania. Roztwór do podawania należy przygotowywać w warunkach jałowych w miejscach specjalnie do tego wyznaczonych.

W przypadku rozlania, osoby przygotowujące produkt powinny nałożyć rękawiczki i maskę na twarz, zabezpieczyć oczy, ubrać fartuch jednorazowego użytku oraz zetrzeć rozlany płyn za pomocą dobrze absorbującego materiału, który powinien znajdować się w miejscu do tego przeznaczonym. Powierzchnię należy oczyścić, a wszelkie skażone materiały należy umieścić w worku lub pojemniku przeznaczonym na rozlane środki cytotoksyczne i zamknąć do spalenia.

### **Skażenie**

Ze względu na to, że fluorouracyl powoduje podrażnienia, należy unikać jego kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

W razie kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami, skażone miejsce należy przemyć obfitą ilością wody lub roztworem soli fizjologicznej. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować hydrokortyzon w kremie 1%. Jeżeli roztwór dostał się do oczu, dróg oddechowych lub został połknięty, konieczne jest zasięgnięcie porady medycznej.

### **Pierwsza pomoc**

Kontakt produktu leczniczego z oczami: natychmiast przepłukać wodą i zgłosić się po poradę medyczną.

Kontakt produktu leczniczego ze skórą: starannie przemyć wodą z mydłem. Skażoną odzież należy zdjąć.

Inhalacja, połknięcie: zgłosić się po poradę medyczną.

### **Przygotowanie (wytyczne)**

a) Środki chemioterapeutyczne powinny być przygotowywane do podania wyłącznie przez osoby, które zostały przeszkolone w zakresie bezpiecznego przygotowywania produktu.

b) Zabiegi, takie jak rozpuszczanie proszku oraz przeniesienie do strzykawkę powinny się odbyć wyłącznie w miejscu do tego wyznaczonym.

c) Personel wykonujący te czynności powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne, dwie pary rękawiczek: jedne lateksowe, drugie ochronne z PCW (PCW należy nałożyć na lateksowe), co zapobiega przenikaniu różnych środków przeciwnowotworowych oraz chronić oczy. Należy zawsze stosować strzykawkę i złączki typu Luer Lock podczas sporządzania i podawania produktów cytotoksycznych.

d) Kobietom w ciąży zaleca się, aby unikały kontaktu z produktami chemoterapeutycznymi.

e) Przed przystąpieniem do usuwania pozostałości produktu leczniczego należy zapoznać się z lokalnymi przepisami.

#### **Usuwanie pozostałości produktu leczniczego**

Strzykawki, pojemniki, materiały chłonne, roztwór oraz jakiegokolwiek inne skażone materiały należy umieścić w grubym plastikowym worku lub innym nieprzepuszczalnym pojemniku oznakowanym jako odpady cytotoksyczne, po czym je spalić w temperaturze nie mniejszej niż 700°C.

Inaktywację chemiczną można uzyskać w 5% roztworze podchlorynu sodu przez 24 godziny.

#### **Instrukcja dotycząca stosowania**

##### **Rozpuszczalniki**

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub wody do wstrzykiwań dla stężenia roztworu Fluorouracil Accord 0,98 mg/ml.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

W przypadku pojawienia się brązowego lub ciemnożółtego zabarwienia roztwór należy wyrzucić.

Pozostałości roztworu należy wyrzucić po użyciu: nie wolno przygotowywać dawek wielokrotnych.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16642

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24.03.2010/ 25.09.2019



**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.11.2023