# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флуороурацил Акорд 50 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор

Fluorouracil Accord 50 mg/ml solution for injection or infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 50 mg флуороурацил (под формата на натриева сол, образувана *in situ).*

Всеки флакон от 5 ml съдържа 250 mg флуороурацил *(fluorouracil).*

Всеки флакон от 10 ml съдържа 500 mg флуороурацил *(fluorouracil).*

Всеки флакон от 20 ml съдържа 1000 mg флуороурацил *(fluorouracil).*

Всеки флакон от 50 ml съдържа 2500 mg флуороурацил *(fluorouracil).*

Всеки флакон от 100 ml съдържа 5000 mg флуороурацил *(fluorouracil).*

Помощни вещества с известно действие:

8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) натрий

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор с pH в интервала от 8,6 до 9,4.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Флуороурацил е показан при възрастни.

Флуороурацил е показан за лечението на следните злокачествени тумори и заболявания:

* лечение на метастатичен колоректален карцином
* адювантно лечение на рак на колона и ректума
* лечение на авансирал рак на стомаха
* лечение на авансирал рак на панкреаса
* лечение на авансирал рак на хранопровода
* лечение на авансирал или метастатичен рак на гърдата
* като адювантна терапия при пациенти с операбилен първичен инвазивен рак на гърдата
* лечение на иноперабилен локално авансирал сквамозноклетъчен карцином на главата или шията при нелекувани пациенти
* лечение на локално рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата или шията

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

5-флуороурацил трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран лекар със значителен опит в цитотоксичното лечение.

Пациентите трябва да бъдат внимателно и често наблюдавани по време на лечението. Рискът и ползите за всеки отделен пациент трябва да бъдат внимателно разгледани преди всяко лечение.

### Начин на приложение

5-флуороурацил може да бъде прилаган чрез интравенозна инжекция като болус, инфузия или продължителна инфузия, провеждана в рамките на няколко дни.

Следващите насоки са общи. Моля отнесете се към националните или международни ръководства за допълнителни (осъвременени) препоръки.

*За предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт,* и указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6

Интравенозно приложение:

Дозата на 5-флуороурацил и схемата на лечение зависят от избрания терапевтичен режим, показанията, общото състояние и предходното лечение на пациента. Терапевтичните режими варират в зависимост от комбинацията на 5-флуороурацил с други цитотоксични продукти или от дозата на съпътстващо приложената фолинова киселина.

Броят на циклите на лечение трябва да бъде определен от лекуващия лекар в зависимост от националните протоколи и ръководства, като се вземат предвид успеха от лечението и индивидуалната поносимост на пациентите.

Първоначалното лечение трябва да бъде проведено в болнично заведение.

Препоръчва се намаляване на дозата на пациентите при следните предпоставки: 1. Кахексия

1. Обща хирургична интервенция в предшестващите 30 дни
2. Потисната функция на костния мозък
3. Нарушена чернодробна или бъбречна функция

Възрастните пациенти и тези в старческа възраст, приемащи 5-флуороурацил трябва да бъдат проследявани преди всяка доза за хематологична (брой на тромбоци, левкоцити и гранулоцити), гастроинтестинална (стоматити, диария, кървене от гастроинтестиналния тракт) и неврологична токсичност, и при необходимост, дозата на 5-флуороурацил трябва да бъде намалена или прекратена.

Необходимостта от корекция на дозата или прекратяване на лечението с лекарствения продукт зависи от появата на нежелани реакции. Проявите на хематологична токсичност като намален брой на левкоцитите (≤3500/mm3) и/или на тромбоцитите (≤100000/mm3) могат да изискват прекъсване на лечението. Решението за продължаване на лечението трябва да бъде взето от лекуващия лекар въз основа на клиничната картина.

**Колоректален карцином**

5-флуороурацил се прилага за лечение на карцином на колона и ректума в няколко различни терапевтични схеми. 5-флуороурацил предимно се използва успоредно с фолинова киселина. Обичайно използваните терапевтични схеми включват също комбинация на 5-флуороурацил и фолинова киселина с други химиотерапевтици, като иринотекан (FOLFIRI и FLIRI), оксалиплатин (FOLFOX) или иринотекан и оксалиплатин заедно (FOLFIRINOX).

Обичайно прилаганият дозов диапазон на 5-флуороурацил варира между 200-600mg/m2 телесна повърхност. Дозата варира също в зависимост от приложението като инравенозен болус или продължителна интравенозна инфузия.

Режимите на дозиране варират също в зависимост от химиотерапевтичната схема, като дозата на 5-флуороурацил може да бъде повтаряна седмично, два пъти седмично или месечно.

Броят на циклите варира в зависимост от използваните терапевтичните схеми, а също така и от клиничното решение базирано на успеха от лечението и поносимостта.

**Рак на гърдата**

5-флуороурацил обикновено се използва в химиотерапевтични схеми в комбинация с циклофосфамид или метотрексат (CMF), или епирубицин , циклофосфамид (FEC), или метотрексат и левковорин (MFL). Обичайният дозов диапазон е 500-600 mg/m2 телесна повърхност, като интравенозен болус, повторен в всеки 3-4 седмици при необходимост. При адювантно лечение на първичен инвазивен рак на гърдата, продължителността на лечението обикновено продължава 6 цикъла.

**Рак на стомаха и гастроезофагеалната връзка**

Понастоящем се препоръчва периоперативната терапия в схема ECF (епирубицин, цисплатин, 5-флуороурацил). Препоръчителната доза 5-флуороурацил е 200 mg/m2 телесно тегло на ден, приложена като продължителна венозна инфузия в продължение на 3 седмици. Препоръчват се 6 цикъла, но броят им зависи от успеха на лечението и поносимостта на пациента към лекарствения продукт.

**Рак *на хранопровода***

5-флуороурацил обикновено се използва в комбинация с цисплатин, или цисплатин и епирубицин, или епирубицин и оксалиплатин. Дозата варира между 200-1000 mg/m2 телесна повърхност на ден, като продължителна венозна инфузия в продължение на няколко дни, циклично повтаряща се в зависимост от схемата на лечение.

За карциноми, засягащи долната част на хранопровода, обикновено се препоръчва периоперативна химиотерапия в схема ECF (епирубицин, цисплатин, 5-флуороурацил ). Препоръчителната доза 5-флуороурацил е 200 mg/m2 телесно тегло на ден, приложена като продължителна венозна инфузия в продължение на 3 седмици и повтаряща се циклично.

За приложението на 5-флуороурацил/цисплатин в комбинация с радиотерапия, моля отнесете се към литературни данни.

**Рак на панкреаса**

5-флуороурацил за предпочитане се използва в комбинация с фолинова киселина или гемцитабин. Дозата варира между 200-500 mg/m2 телесна повърхност на ден като интравенозна болус инжекция или интравенозна инфузия, в зависимост от схемата, и се повтаря циклично.

**Рак на главата и шията**

5-флуороурацил за предпочитане се използва *в* комбинация с цисплатин и карбоплатин. Дозата варира между 600-1200 mg/m2 телесна повърхност на ден като про дължителна интравенозна инфузия в продължение на няколко дни и се повтаря циклично в зависимост от схемата.

За приложението на 5-флуороурацил/цисплатин или карбоплатин в комбинация с радиотерапия, моля отнесете се към литературни данни.

**Специални популации**

**Бъбречно или чернодробно увреждане**

Препоръчва се повишено внимание като може да се наложи дозата да бъде намалена при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

**Педиатрична популация**

Не се препоръчва употребата на флуороурацил при деца поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност.

**Старческа възраст**

Не е необходима корекция на дозата.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към флуороурацил или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.

Флуороурацил е противопоказан при следното:

* Сериозни инфекции (напр. херпес зостер, варицела).
* Сериозно изтощени пациенти.
* Потискане на костния мозък след лъчетерапия или лечение с други антинеопластични средства.
* Лечение на незлокачествено заболяване
* Сериозно чернодробно увреждане
* Флуороурацил (5-FU) не трябва да се прилага в комбинация с бривудин, зоривудин и аналози. Бривудин, зоривудин и аналозите са мощни инхибитори на 5-FU- метаболизиращия ензим дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вижте точки 4.4 и 4.5).
* Флуороурацил (5-FU) не трябва да се прилага при пациенти, хомозиготни по отношение на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD).
* Флуороурацил е строго противопоказан при бременни и кърмещи жени (вижте точка 4.6).
* Известен пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) (вж. точка 4.4).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчително е флуороурацил да се прилага само от или под стриктния контрол на квалифициран лекар, който е запознат с употребата на мощни антиметаболити и разполага с апаратура за редовно проследяване на клиничните, биохимични и хематологични ефекти по време на и след приложението.

При първоначалното лечение всички пациенти трябва да бъдат приети в болница.

Адекватното лечение с флуороурацил обикновено е последвано от левкопения като най- ниският брой бели кръвни клетки (WBC) често се наблюдава между седмия и четиринадесетия ден от първия курс, но понякога се наблюдава забавяне до двадесет дни. Броят обикновено се нормализира до тридесетия ден. Препоръчва се ежедневно проследяване на броя на тромбоцитите и броя на белите кръвни клетки като лечението трябва да бъде прекратено, ако броят на тромбоцитите падне под 100 000 на mm3 или броят на белите кръвни клетни падне под 3 500 на mm3. Ако общият брой е по-малко от 2 000 на mm3 и особено ако има гранулоцитопения, се препоръчва изолиране на пациента в болница и предприемане на съответни мерки, с цел предотвратяване на системната инфекция.

Лечението трябва да се преустанови и при първите признаци на язви в устата или ако има данни за стомашно-чревни странични ефекти като стоматит, диария, кървене от стомашно- чревния тракт или кръвоизлив, на което и да е място. Съотношението между ефективната и токсичната доза е малко и терапевтичен отговор е малко вероятен без наличие на известна токсичност. Особено внимание трябва да се обърне върху избора на пациенти и коригирането на съответната доза. В случай на остра токсичност лечението трябва да бъде спряно.

Кардиотоксичност

Терапията с флуоропиримидин се свързва с кардиотоксичност, която включва миокарден инфаркт, стенокардия, аритмии, миокардит, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани събития са по-чести при пациенти, които получават непрекъсната инфузия 5-флуороурацил, отколкото при болус инжекция. Предишна анамнеза за исхемична болест на сърцето може да бъде рисков фактор за сърдечни нежелани реакции. Поради това е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти с болка в гърдите по време на курсове на лечение или пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване. Сърдечната функция трябва да се проследява редовно по време на лечението с флуороурацил. В случай на тежка кардиотоксичност, лечението трябва да се преустанови.

Флуороурацил трябва да се използва с особено внимание при пациенти с намалена бъбречна или чернодробна функция, или при пациенти със жълтеница. След приложение на флуороурацил се съобщава за изолирани случаи на ангина пекторис, ЕКГ аномалии и в редки случаи инфаркт на миокарда. По време на курсовете на лечение трябва да се внимава при лечение на пациенти, които имат болка в областта на гърдите или при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване.

Енцефалопатия

От постмаркетингови източници са съобщени случаи на енцефалопатии (включително хиперамонемична енцефалопатия, левкоенцефалопатия), свързани с лечение с 5-флуороурацил. Признаците или симптомите на енцефалопатия са променен психичен статус, обърканост, дезориентация, кома или атаксия. Ако пациентът развие някой от тези симптоми, лечението трябва да се прекъсне и незабавно да се изследват нивата на серумния амоняк. В случай на повишени серумни нива на амоняк се започва лечение за тяхното понижаване.

При приложение на флуороурацил при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане е необходимо повишено внимание. Пациентите с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция може да имат повишен риск от хиперамонамиемия и хипермамонемична енцефалопатия.

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD);

Активността на DPD е скоростоопределяща за катаболизма на 5-флуороурацил (вж. точка 5.2). Поради това пациентите с дефицит на DPD са с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидините, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързана с дефицит на DPD, обикновено възниква по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

Пълен дефицит на DPD

Пълният дефицит на DPD се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на бялата раса). Пациентите с пълен дефицит на DPD са с висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с Флуороурацил Акорд (вж. точка 4.3).

Частичен дефицит на DPD

Изчислено е, че частичният дефицит на DPD засяга 3-9% от популацията на бялата раса. Пациентите с частичен дефицит на DPD са с повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза за ограничаване на тази токсичност. Дефицитът на DPD трябва да се разглежда като показател, който трябва да се има предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

Изследване за дефицит на DPD

Препоръчва се изследване на фенотипа и/или генотипа преди започване на лечение с Флуороурацил Акорд, въпреки несигурността по отношение на оптималните методологии на изследване преди лечението. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства.

Генотипно охарактеризиране на дефицита наDPD

При изследване преди лечението за откриване на редки мутации на гена PPYP може да се установят пациенти с дефицит на РРР.

Четирите варианта на PPYD с.1905+1G>A [известен също като DPYD\*2A], c.1679T>G [PPYP\* 13], с.2846А>Т и c.l236G>A/HapB3 може да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на DPP. Други редки варианти може също да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена PPYD (напр. комбинации на четирите варианта с най-малко един алел на C.1905+1G>A или c.1679T>G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD.

Пациентите с определени хетерозиготни варианти на DPYP (включително варианти c.1905+1G>A, c.1679T>G, с.2846А>Т и c.l236G>A/HapB3) имат повишен риск от поява на тежка токсичност, при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на наличие на хетерозиготен генотип c.1905+1G>A в гена PPYD при пациенти от бялата раса е около 1%, 1,1% за c.2846A>T, 2,6-6,3% за вариантите c.1236G>A/HapB3 и си 0,07 до 0,1% за c.l679T>G.

Данните за честотата на четирите варианта на DPYP в други популации, различни от бялата раса, са ограничени. Понастоящем се счита, че четирите варианта на DPYD (c.1905+1G>A, c.l679T>G, с.2846А>Т и c.l236G>A/HapB3) практически отсъстват в популации от африкански (афро-амери кански) или азиатски произход.

Фенотипно охарактеризиране на дефицита на DPD

За фенотипно охарактеризиране на дефицита на DPP се препоръчва преди лечението да се измерят нивата на ендогенния субстрат на DPD урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечението са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и < 150 ng/ml трябва да се счита показателно за частичен дефицит на DPD, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml трябва да се счита показателно за пълен дефицит на DPD и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

Ваксинирането с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, приемащи 5-флуороурацил поради възможността за сериозни или фатални инфекции. Трябва да се избягва контакт с хора, които наскоро са били лекувани с ваксина срещу вируса на полиомиелит.

Поради риск от фоточувствителност продължителното излагане на слънчева светлина не е препоръчително.

Използвайте с повишено внимание при пациенти, които са имали високи дози радиация на тазовата област.

Терапевтично лекарствено мониториране (ТЛМ) на 5-флуороурацил

ТЛМ на 5-флуороурацил може да подобри клиничните резултати при пациенти, получаващи, непрекъснати инфузии 5-флуороурацил, като намали токсичността и подобри ефикасност наAUC трябва да е между 20 и 30 mg х h/l.

Комбинация на 5-флуороурацил и Фолинова киселина

Профилът на токсичност на 5-флуороурацил може да бъде засилен или изменен от фолиновата киселина. Най-честите прояви са левкопения, мукозит, стоматит и /или диария, които могат да бъдат дозолимитиращи. Когато 5-флуороурацил и фолинова киселина се прилагат в комбинация, дозата на флуороурацил трябва да бъде намалена в по-голяма степен в случаите на токсичност, в сравнение със самостоятелната употреба на флуороураил. Проявите на токсичност, наблюдавани при пациенти, лекувани с комбинацията, са качествено подобни на тези, наблюдавани при пациенти, лекувани с флуороурацил самостоятелно.

Прояви на гастроинтестинална токсичност се наблюдават по-често и могат да бъдат по-тежки или дори животозастрашаващи (особено стоматит и диария). При тежките случаи, лечението с 5-флуороурацил и фолинова киселина трябва да бъде прекратено, и да се започне поддържаща интравенозна терапия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да се консултират с лекуващия си лекар ако се появят стоматити (леко до умерено разязвяване) и /или диария (воднисти изпражнения или повишен мотилитет на червата) два пъти дневно.

Особено внимателно трябва да се провежда лечението на пациенти в старческа възраст или такива страдащи от изтощение, тъй като тези пациенти са с повишен риск от остра токсичност.

Жените с детероден потенциал и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението.

Пациенти, приемащи фенитоин едновременно с флуороурацил трябва редовно да бъдат изследвани поради възможността от повишени плазмени нива на фенитоин.

Натрий:

Флуороурацил инжекция ВР съдържа 7,78 mmol (178,2 mg) натрий при максимална дневна доза (600 mg/m2). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролирано количество на натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за различни средства, които по биохимичен начин изменят антитуморната ефикасност или токсичност на флуороурацил. Честите лекарства включват метотрексат, метронидазол, левковорин интерферон алфа и алопуринол.

Както ефикасността, така и токсичността на 5-флуороурацил могат да бъдат повишени когато 5-флуороурацил се използва в комбинация с фолинова киселина. Страничните ефекти могат да бъдат по-силно изявени и може да се появи остра диария.

Животозастрашаващи диарии са били наблюдавани при прилагане на 600 mg/m2 флуороурацил (i.v. болус веднъж седмично) в комбинация с фолинова киселина.

В комбинация с други миелосупресори е необходима корекция на дозата. Съпътстващата или предишна радиотерапия може да наложи намаляване на дозата. Кардиотоксичността на антрациклините може да бъде повишена.

Трябва да се избягва приложението на флуороурацил в комбинация с клозапин поради повишен риск от агранулоцитоза.

Съобщава се за повишена честота на мозъчни инсулти при пациенти с орофарингеален рак, лекувани с 5-флуороурацил и цисплатин.

Подчертано повишение на протромбиновото време и повишено международно нормализирано съотношение (INR) е отчетено при някои пациенти, стабилизирани с помощта на терапия с варфарин след започване на режима на лечение с флуороурацил.

Ензимът дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) играе важна роля за метаболизма на флуороурацил. Нуклеозидните аналози, като бривудин и зоривудин, могат да предизвикат повишение на плазмените концентрации на 5-флуороурацил или на други флуоропиримидини, с придружаващи токсични реакции. Ето защо е необходимо да се спазва времеви интервал от минимум 4 седмици между приложението на флуороурацил и бривудин, зоривудин и техните аналози.

Ако е приложимо, се препоръчва определяне на енизимата активност на DPD преди лечението с 5-флуоропиримидини.

Циметидин, метронидазол и интерферон могат да повишат плазмените нива на 5- флуороурацил и следователно да повишат неговата токсичност.

При пациенти, които едновременно получават фенитоин и 5-флуороурацил, се съобщава за увеличаване на плазмената концентрация на фенитоин в резултат на симптоми на токсичност на фенитоин.

Флуороурацил засилва действието на други цитостатични лекарства и на радиотерапията (вижте точка 4.2).

При пациенти, приемащи циклофосфамид, метотрексат и 5-флуороурацил, добавянето кам терапията на тиазидни диуретици има за резултат по-изразено понижаване на броя на гранулоцитите, в сравнение с пациенти, които не приемат тиазиди.

При пациенти, приемащи 5-флуороурацил в комбинация с левамизол често е била наблюдавана хепатотоксичност (повишение на алкалните фосфатази, трансаминази или билирубин).

Съобщава се, че комбинираната терапия с циклофосфамид, метотрексат, 5-флуороурацил и тамоксифен при пациенти с рак на гърдата повишава риска от тромбоемболични събития.

Тежък, потенциално животозастрашаващ мукозит може да се появи след съвместно приложение на винорелбин и 5-флуороурацил/фолинова киселина.

Ваксинирането с живи ваксини трябва да се избягва при имунокомпрометирани пациенти.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност:

Въпреки отсъствието на адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени, има съобщения за фетални малформации и спонтанни аборти.

Жените в детеродна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване и да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение с флуороурацил и до 6 месеца след това (вж. точка 4.4). Ако лекарството се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее докато взема лекарството, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода като се препоръчва генетична консултация. Флуороурацил трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

### Фертилитет:

Мъжете, лекувани с флуороурацил се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след спиране на лечението (вижте точка 4.4). Преди лечението трябва да се направи консултация за замразяване на сперма, поради възможността от необратимо безплодие в резултат от лечението с флуороурацил.

### Кърмене:

Тъй като не е известно дали флуороурацил преминава в кърмата, кърменето трябва да се преустанови, ако майката се лекува с флуороурацил.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Флуороурацил може да предизвика странични ефекти като гадене и повръщане. Може да доведе до нежелани събития за нервната система и настъпване на зрителни промени, които биха могли да попречат на способността за шофиране или използване на тежки машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотите се определят като се използва следната конвенция:

Много чести (≥1/10)

Чести (≥1/100 до <1/10)

Нечести (≥1/1 000 до <1/100)

Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)

Много редки (≥1/10 000)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

**Нарушения на кръвта и лимфната система:**

Много чести

Миелосупресия (начало: 7-10 ден, най-ниска точка: 9-14 ден, възстановяване: 21-28 ден), неутропения, тромбоцитопения, левкопевия, агранулоцитоза, анемия и панцитопения.

Чести:

Фебрилна неутропения

**Нарушения на имунната система:**

Много чести

Бронхоспазъм, имуносупресия и повишен риск от инфекция.

Редки

Генерализирани алергични реакции, анафилаксия, анафилактичен шок.

**Инфекции и инфестации:**

Много чести

Инфекции

**Нарушения на ендокринната система:**

Редки

Повишение на Т4 (общия тироксин), повишение на ТЗ (общия трийодтиронин).

**Нарушения на метаболизма и храненето:**

Много чести

Хиперурикемия

**Психични нарушения:**

Нечести

Еуфория

Редки

Може да възникне обратимо състояние на обърканост.

Много редки

Дезориентация

**Нарушения на нервната система:**

Нечести

Нистагизъм, главоболие, световъртеж, симптоми на болест на Паркинсон, пирамидални признаци, еуфория, сънливост.

Много редки

Симптоми на левкоенцефалопатия, включително атаксия, остър церебеларен синдром, дизартрия, обърканост, дезориентация, миастения, афазия, конвулсии или кома, бъбречна недостатъчност.

С неизвестна честота:

Може да възникне периферна невропатия, хиперамонемична енцефалопатия.

**Нарушения на окото:**

Системното лечение с флуороурацил е свързано с различни видове очна токсичност.

Нечести

Прекомерно сълзене, замъглено зрение, нарушено движение на очите, неврит на зрителния нерв, диплопия, намаляване на зрителната острота, фотофобия, конюнктивит, блефарит, ектропия, дакриостеноза.

**Сърдечни нарушения:**

Много чести

Исхемични ЕКГ отклонения.

Чести

Болка в гърдите, подобна на ангина пекторис.

Нечести

Аритмия, инфаркт на миокарда, миокардна исхемия миокардит, сърдечна недостатъчност, дилатативна кардиомиопатия, сърдечен шок.

Много редки

Сърдечен арест, внезапна сърдечна смърт

Кардиотоксични нежелани събития настъпват предимно по време на или в рамките на часовете след провеждане на първия цикъл на лечение. Налице е повишен риск от кардиотоксичност при пациенти с предишна коронарна болест на сърцето или кардиомиопатия.

С неизвестна честота

Тахикардия, задух, перикардит.

**Съдови нарушения:**

Редки

Церебрална, интестинална и периферна исхемия, синдром на Рейно, тромбоемболизъм, тромбофлебит/изпъкване на вените.

Нечести

Хипотония

**Стомашно-чревни нарушения:**

Много чести

Стомашно-чревните нежелани реакции са много чести и могат да бъдат животозастрашаващи. Мукозит (стоматит, езофагит, фарингит, проктит), анорексия, водниста диария, гадене, повръщане.

Нечести

Дехидратация, сепсис, гастроинтестинална улцерация и кървене (може да доведе до прекъсване на терапията), некроза.

**Хепатобилиарни нарушения:**

Нечести

Увреждане на чернодробните клетки.

Много редки

Чернодробна некроза (случаи с фатален изход), билиарна склероза, холецистит.

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Много чести

Алопеция може да бъде наблюдавана в значителен брой случаи, особено при жени, но е обратима.

При протрахирана продължителна инфузия във високи дози е отбелязан синдром на палмарно- плантарна еритродизестезия (синдром "ръка-крак"). Синдромът започва с дизестезия на дланите и стъпалата и продължава с болка и чувствителност. Свързва се със симетрично подуване и зачервяване на ръцете и ходилата.

Нечести

Дерматит, кожни промени (напр. суха кожа, фисурна ерозия, еритема, макулопапулозен обрив, придружен със сърбеж), екзантема, уртикария, фоточувствителност, хиперпигментация на кожата, хиперпигментация под формата на ивици или депигментация близко до вените. Промени в ноктите (напр. дифузна повърхностна синя пигментация, хиперпигментация, дистрофия на ноктите, болка и удебеляване на нокътното легло, паронихия) и онихолиза.

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

Нечести:

Нарушение в сперматогенезата и овуладията.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Много чести

Забавено зарастване на рани, епистаксис, неразположение, слабост, отпадналост.

С неизвестна честота

Треска, обезцветяване на вената в близост до мястото на инжектиране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул., Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:+359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Симптомите и признаците на предозиране са качествено подобни на нежеланите реакции, но обикновено са по-силно изразени като по-специално могат да се появят следните нежелани реакции:

Гадене, повръщане, диария, стомашно-чревни язви и кървене, потискане на костния мозък (включително тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза). Лечението се състои в спиране на лекарството и поддържащи мерки (вижте точка 4,4).

Пациенти, които са били изложени на предозиране на флуороурацил трябва да се следят хемато логично в продължение на най-малко четири седмици. Ако се появят аномалии, трябва да се използва подходяща терапия.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: **Антинеопластични средства; Антиметаболити;** Пиримидинови аналози

АТС код: L01BC02.

Механизъм на действие

Флуороурацил е аналог на урацил, компонент на рибонуклеиновата киселина. Смята се, лекарството, че действа като антиметаболит. След вътреклетъчно превръщане в активния дезоксинуклеотид, то се намесва в синтезата на ДНК като блокира превръщането на дезоксиуридиловата киселина до тимидилова киселина с помощта на клетъчния ензим тимидилат-синтетаза. Флуороурацил може да повлияя и на РНК синтезата.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, флуороурацил се разпределя във водната среда на организма и изчезва от кръвта в рамките на 3 часа. Предимно се поема от активно делящите се тъкани и тумори след превръщането му в нуклеотид. Флуороурацил лесно навлиза в гръбначно­мозъчната течност (C.S.F.) и мозъчната тъкан.

След интравенозно приложение, плазменият елиминационен полуживот е средно около 16 минути и зависи от дозата. След прилагане на еднократна интравенозна доза на флуороурацил, приблизително 15% от дозата се екскретира непроменена в урината в рамките на 6 часа, като повече от 90% от това количество се отделя през първия час. Останалата част се метаболизира предимно в черния дроб до неактивни метаболити с помощта на обичайните механизми на тялото за урацил. Увреждането на черния дроб може да доведе до по-бавен метаболизъм на флуороурацил и може да се наложи коригиране на дозата.

5-флуороурацил се катаболизира чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) до значително по-слабо токсичния дихидро- 5-флуороурацил (FUH2). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), които се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е, стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицитът на DPD може да доведе до повишена токсичност на 5-флуороурацил (вж. точка 4.3 и 4.4).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Не е включена предклинична информация, тъй като профилът на клинична токсичност на флуороурацил е установен в резултат на дългогодишна клинична употреба.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z о.о.,

ul. Tasmowa 7,

02-677, Warszawa, Mazowieckie,

Полша

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20130261

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20.08.2013 г.

Дата на последно подновяване: 01.03.2019 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2020 г.