

# Fiverna®

## Fluorouracil

Solution for Injection

- 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- Fiverna® 50 mg/ml Solution for Injection
- 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**
- 1 ml of solution contains 50 mg of fluorouracil (as sodium salt formed in situ).
- Each 5 ml vial contains 250 mg of fluorouracil.
- Each 10 ml vial contains 500 mg of fluorouracil.
- Each 20 ml vial contains 1000 mg of fluorouracil.
- Excipients with known effect: 8.25 mg/ml (0.360 mmol/ml) sodium.
- For the full list of excipients, see section 6.1.
- 3. PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for Injection.

A clear colorless to faint yellow solution with a pH in the range of 8.6 to 9.4.

**4. CLINICAL PARTICULARS**

- 4.1. Therapeutic indications**
- Fluorouracil is indicated in adults.
- Fluorouracil is indicated in the treatment of the following malignancies and disease settings:
- in the treatment of metastatic colorectal cancer
  - as adjuvant treatment in colon and rectal cancer
  - in the treatment of advanced gastric cancer
  - in the treatment of advanced pancreatic cancer
  - in the treatment of advanced esophageal cancer
  - in the treatment of advanced or metastatic breast cancer
  - as adjuvant treatment in patients with operable primary invasive breast cancer
  - in the treatment of inoperable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in previously untreated patients
  - in the treatment of locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck

**4.2. Posology and method of administration**

**Posology**

Fluorouracil should be administered only under the supervision of a qualified physician with extensive experience in cytotoxic treatment.

Patients must be carefully and frequently monitored during the treatment. The risks and benefits to individual patients should be carefully considered before each treatment.

**Method of administration**

Fluorouracil can be administered by intravenous injection as bolus, infusion or continuous infusion for up to several days.

**Intravenous administration**

The dose of fluorouracil and the treatment schedule depends on the chosen treatment regimen, the indication, the general status and previous treatment of the patient. Treatment regimens vary in the combination of fluorouracil with other cytotoxic agents or dose of concomitantly used folinic acid.

The number of cycles used should be decided by the treating clinician depending on local treatment protocols and guidelines; taking into consideration treatment success and tolerability in individual patients.

Initial treatment should be given in hospital.

- Reduction of the dose is advisable in patients with any of the following:
- 1- Cachexia
  - 2- Major surgery within preceding 30 days
  - 3- Reduced bone marrow function
  - 4- Impaired hepatic or renal function

Adults and elderly patients receiving fluorouracil should be monitored prior to each dose for hematological (platelet, leucocyte, and granulocyte counts), gastrointestinal (stomatitis, diarrhea, bleeding from the gastrointestinal tract), and neurological toxicity, and, if necessary, the dose of fluorouracil may be either reduced or withheld.

Necessity of dosage adjustment or discontinuation of the medicinal product depends on the occurrence of undesirable effects. Hematological toxicities such as reduced leukocytes (≤3500/mm³) and/or platelet counts (≤100000/mm³) can require treatment interruption. Resumption of treatment must be decided by the treating clinician depending upon the clinical scenario.

**Colorectal cancer:**

Fluorouracil is used in the treatment of colon and rectal cancers in a number of treatment regimens. Fluorouracil is preferably used along with folinic acid. Commonly used treatment regimens also combine fluorouracil and folinic acid with other chemotherapeutic agents such as irinotecan (FOLFIRI and FLIRI), oxaliplatin (FOLFOX) or both irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX).

The commonly used dose range of fluorouracil varies from 200-600 mg/m² of body surface. The dose also varies depending administration as intravenous bolus or as continuous intravenous infusion.

The dose schedules also vary depending on the chemotherapy regimen, and fluorouracil dose could be repeated weekly, bimonthly or monthly.

The number of cycles varies with the treatment regimens used and also depends on the clinical decision based on treatment success and tolerability.

**Breast cancer:**

Fluorouracil is commonly used in chemotherapy regimens in combination with cyclophosphamide and methotrexate (CMF), or epirubicin, cyclophosphamide (FEC) or methotrexate and leucovorin (MFL). The usual dose range is 500-600 mg/m² body surface as an intravenous bolus and repeated every 3-4 weeks as necessary. In adjuvant treatment of primary invasive breast cancer, duration of treatment will usually continue for 6 cycles.

**Gastric cancer and cancer of gastroesophageal junction:**

Peri-operative chemotherapy with ECF regimen (epirubicin, cisplatin, fluorouracil) is currently recommended. The recommended dose of fluorouracil is 200 mg/m² body surface per day given as continuous intravenous infusion for 3 weeks. 6 cycles are recommended but this depends on treatment success and tolerability of medicinal product by the patient.

**Esophageal cancer:**

Fluorouracil is commonly used in combination with cisplatin; or cisplatin and epirubicin; or epirubicin and oxaliplatin. Dose varies between 200-1000 mg/m² body surface per day as continuous intravenous infusion over several days and repeated cyclically depending upon regimen.

For cancers involving lower part of esophagus, peri-operative chemotherapy with ECF regimen (epirubicin, cisplatin, fluorouracil) is commonly recommended. The recommended dose of fluorouracil is 200 mg/m² body surface per day given as continuous intravenous infusion for 3 weeks and repeated cyclically.

Concerning administration of fluorouracil/cisplatin in combination with radiotherapy, please refer to the literature.

**Pancreatic cancer:**

Fluorouracil is preferably used in combination with folinic acid or gemcitabine. Dose varies between 200-500 mg/m² body surface per day as intravenous bolus injection or intravenous infusion, depending on the regimen and repeated cyclically.

**Head and neck cancer:**

Fluorouracil is preferably used in combination with cisplatin or carboplatin. Dose varies between 600-1200 mg/m² body surface per day as continuous intravenous infusion over several days and repeated cyclically depending upon regimen.

Concerning administration of fluorouracil/cisplatin or carboplatin in combination with radiotherapy, please refer to the literature.

**Special populations**

**Renal or hepatic impairment**

Caution is advised and the dose might need to be reduced in patients with renal or hepatic impairment.

**Pediatric population**

Fluorouracil is not recommended for use in children due to insufficient data on safety and efficacy.

**Elderly**

No dosage adjustment necessary.

**4.3. Contraindications**

Hypersensitivity to the fluorouracil or to any of the excipients listed in section 6.1.

Fluorouracil is contraindicated in the following:

- Serious infections (e.g. Herpes zoster, chickenpox)

- Seriously debilitated patients
  - Bone marrow depression after radiotherapy or treatment with other antineoplastic agents
  - Management of non-malignant disease
  - Serious liver impairment
  - Fluorouracil (5-FU) must not be given in combination with brivudin, sorivudin and analogues. Brivudin, sorivudin and analogues are potent inhibitors of the 5-FU-metabolizing enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (see section 4.4 and 4.5).
  - Fluorouracil must not be given to patients homozygotic for DPD.
  - Fluorouracil is strictly contraindicated in pregnant or breast-feeding women (see section 4.6). Known complete DPD deficiency (see section 4.4).
- 4.4. Special warnings and precautions for use**

It is recommended that fluorouracil should only be given by, or under the strict supervision of, a qualified physician who is conversant with the use of potent antimetabolites and has the facilities for regular monitoring of clinical, biochemical and hematological effects during and after administration.

All patients should be admitted to hospital for initial treatment.

Adequate treatment with fluorouracil is usually followed by leucopenia, the lowest white blood cell (W.B.C.) count commonly being observed between the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day of the first course, but occasionally being delayed for as long as 20 days. The count usually returns to normal by the 30<sup>th</sup> day. Daily monitoring of platelet and W.B.C. count is recommended and treatment should be stopped if platelets fall below 100,000 per mm³ or the W.B.C. count falls below 3,500 per mm³. If the total count is less than 2000 per mm³, and especially if there is granulocytopenia, it is recommended that the patient be placed in protective isolation in the hospital and treated with appropriate measures to prevent systemic infection.

Treatment should also be stopped at the first sign of oral ulceration or if there is evidence of gastrointestinal side effects such as stomatitis, diarrhea, bleeding from the G.I. tract or hemorrhage at any site. The ratio between effective and toxic dose is small and therapeutic response is unlikely without some degree of toxicity. Care must be taken therefore, in the selection of patients and adjustment of dosage. Treatment should be stopped in case of severe toxicity.

**Cardiotoxicity**

Cardiotoxicity has been associated with fluoropyrimidine therapy, including myocardial infarction, angina, arrhythmias, myocarditis, cardiogenic shock, sudden death and electrocardiographic changes (including very rare cases of QT prolongation). These adverse events are more common in patients receiving continuous infusion of fluorouracil rather than bolus injection. Prior history of coronary artery disease may be a risk factor for cardiac adverse reactions. Care should therefore be exercised in treating patients who experienced chest pain during courses of treatment, or patients with a history of heart disease. Cardiac function should be regularly monitored during treatment with fluorouracil. In case of severe cardiotoxicity, the treatment should be discontinued.

Fluorouracil should be used with caution in patients with reduced renal or liver function or jaundice. Isolated cases of angina, ECG abnormalities and rarely, myocardial infarction have been reported following administration of fluorouracil. Care should therefore be exercised in treating patients who experience chest pain during courses of treatment, or patients with a history of heart disease.

**Encephalopathy**

Cases of encephalopathies (including hyperammonemic encephalopathy, leukoencephalopathy) associated with fluorouracil treatment have been reported from post-marketing sources. Signs or symptoms of encephalopathy are altered mental status, confusion, disorientation, coma or ataxia. If a patient develops any of these symptoms withhold treatment and test serum ammonia levels immediately. In case of elevated serum ammonia levels initiate ammonia-lowering therapy.

Caution is necessary when administering fluorouracil to patients with renal and/or hepatic impairment. Patients with impaired renal and/or hepatic function may have an increased risk for hyperammonemia and hyperammonemic encephalopathy.

**Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency**

DPD activity is rate limiting in the catabolism of fluorouracil (see Section 5.2). Patients with DPD deficiency are therefore at increased risk of fluoropyrimidines-related toxicity, including for example stomatitis, diarrhea, mucosal inflammation, neutropenia and neurotoxicity.

DPD-deficiency related toxicity usually occurs during the first cycle of treatment or after dose increase.

Complete DPD deficiency

Complete DPD deficiency is rare (0.01-0.5% of Caucasians). Patients with complete DPD deficiency are at high risk of life-threatening or fatal toxicity and must not be treated with fluorouracil (see section 4.3).

Partial DPD deficiency

Partial DPD deficiency is estimated to affect 3-9% of the Caucasian population. Patients with partial DPD deficiency are at increased risk of severe and potentially life-threatening toxicity. A reduced starting dose should be considered to limit this toxicity. DPD deficiency should be considered as a parameter to be taken into account in conjunction with other routine measures for dose reduction. Initial dose reduction may impact the efficacy of treatment. In the absence of serious toxicity, subsequent doses may be increased with careful monitoring.

Testing for DPD deficiency

Phenotype and/or genotype testing prior to the initiation of treatment with fluorouracil is recommended despite uncertainties regarding optimal pre-treatment testing methodologies. Consideration should be given to applicable clinical guidelines.

Genotypic characterization of DPD deficiency

Pre-treatment testing for rare mutations of the DPYD gene can identify patients with DPD deficiency.

The four DPYD variants c.1905+1G>A [also known as DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 can cause complete absence or reduction of DPD enzymatic activity. Other rare variants may also be associated with an increased risk of severe or life-threatening toxicity.

Certain homozygous and compound heterozygous mutations in the DPYD gene locus (e.g. combinations of the four variants with at least one allele of c.1905+1G>A or c.1679T>G) are known to cause complete or near complete absence of DPD enzymatic activity.

Patients with certain heterozygous DPYD variants (including c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 variants) have increased risk of severe toxicity when treated with fluoropyrimidines.

The frequency of the heterozygous c.1905+1G>A genotype in the DPYD gene in Caucasian patients is around 1%, 1.1% for c.2846A>T, 2.6-6.3% for c.1236G>A/HapB3 variants and 0.07 to 0.1% for c.1679T>G.

Data on the frequency of the four DPYD variants in other populations than Caucasian is limited. At the present, the four DPYD variants (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3) are considered virtually absent in populations of African (A-merican) or Asian origin.

Phenotypic characterization of DPD deficiency

For phenotypic characterization of DPD deficiency, the measurement of pre-therapeutic blood levels of the endogenous DPD substrate uracil (U) in plasma is recommended.

Elevated pre-treatment uracil concentrations are associated with an increased risk of toxicity. Despite uncertainties on uracil thresholds defining complete and partial DPD deficiency, a blood uracil level ≥16 ng/ml and <150 ng/ml should be considered indicative of partial DPD deficiency and associated with an increased risk for fluoropyrimidine toxicity. A blood uracil level ≥150 ng/ml should be considered indicative of complete DPD deficiency and associated with a risk for life-threatening or fatal fluoropyrimidine toxicity.

**Vaccination**

Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving fluorouracil due to the potential for serious or fatal infections. Contact should be avoided with people who have recently been treated with polio virus vaccine.

**Photosensitivity**

It is not advisable to prolonged exposure to sunlight because of the risk of photosensitivity. Use with caution in patients who have had high-dose pelvic radiation.

**Fluorouracil Therapeutic drug monitoring (TDM)**

TDM of fluorouracil may improve clinical outcomes in patients receiving continuous fluorouracil infusions by reducing toxicities and improving efficacy. AUC is supposed to be between 20 and 30 mg x h/l.

**Combination of fluorouracil and folinic acid**

The toxicity profile of fluorouracil may be enhanced or shifted by folinic acid. The most common manifestations are leucopenia, mucositis, stomatitis and/or diarrhea which may be dose limiting. When fluorouracil and folinic acid are used in combination, the fluorouracil dosage must be reduced more in cases of toxicity than when fluorouracil is used alone. Toxicities observed in patients treated with the combination are qualitatively similar to those observed in patients treated with fluorouracil alone.

**Gastrointestinal toxicity**

Gastrointestinal toxicities are observed more commonly and may be more severe or even life threatening (particularly stomatitis and diarrhea). In severe cases, fluorouracil and folinic acid must be withdrawn, and supportive intravenous therapy initiated. Patients should be instructed to consult their treating physician immediately if stomatitis (mild to moderate ulcers) and/or diarrhea (watery stools or bowel movements) two times per day occur.

**elderly**

Particular care should be taken in the treatment of elderly or debilitated patients, as these patients may be at increased risk of severe toxicity.

**Sodium**

Fluorouracil injection contains 7.78 mmol (178.2 mg) of sodium per maximum daily dose (600 mg/m²). This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

**4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Various agents have been reported to biochemically modulate the anti-tumor efficacy or toxicity of fluorouracil. Common drugs include methotrexate, metronidazole, leucovorin, interferon alfa and allopurinol.

Both the efficacy and toxicity of fluorouracil may be increased when fluorouracil is used in combination with folinic acid. Side effects may be more pronounced and severe diarrhea may occur. Life-threatening diarrheas have been observed if 600 mg/m² of fluorouracil (i.v. bolus once weekly) is given together with folinic acid.

In combination with other myelosuppressive substances, dosage adjustment is necessary. Concomitant or previous radiation therapy may require dosage reduction. The cardiotoxicity of anthracyclines may be increased.

Fluorouracil should be avoided in combination with clozapine due to increased risk of agranulocytosis.

Increased incidence of cerebral infarction has been reported in oropharyngeal cancer patients treated with fluorouracil and cisplatin.

Marked elevations of prothrombin time and INR have been reported in a few patients stabilized on warfarin therapy following initiation of fluorouracil regimes.

The enzyme DPD plays an important role in the metabolism of fluorouracil. Nucleoside analogues, e.g. brivudin and sorivudin, may induce an increase in plasma concentrations of fluorouracil or other fluoropyrimidines accompanied by toxicological reactions. Therefore, a time interval of minimum 4 weeks between administration of fluorouracil and brivudin, sorivudin and analogues should be kept.

If applicable, determination of DPD enzyme activity is indicated prior to treatment with 5fluoropyrimidines.

Cimetidine, metronidazole and interferon may increase the plasma level of fluorouracil, thereby increasing the toxicity of fluorouracil.

In patients receiving phenytoin and fluorouracil concomitantly, an increase of phenytoin plasma concentration has been reported resulting in symptoms of phenytoin toxicity.

Fluorouracil enhances the action of other cytostatic drugs and irradiation therapy (see section 4.2).

In patients receiving cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil, addition of thiazide diuretics resulted in a more pronounced decrease of the number of granulocytes when compared to patients not receiving thiazides.

Hepatotoxicity (increase in alkaline phosphatases, transaminases or bilirubin) has been observed commonly in patients receiving fluorouracil in combination with levamisol.

In patients with breast cancer, combination therapy with cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil and tamoxifen has been reported to increase the risk of thromboembolic events.

Serious, potentially life-threatening mucositis may occur following co-administration of vinorelbine and fluorouracil/folinic acid.

Vaccination with live vaccines should be avoided in immunocompromised patients.

**4.6. Fertility, pregnancy and lactation**

**Pregnancy**

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, however, fetal defects and miscarriages have been reported.

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant and use an effective method of contraception during treatment with fluorouracil and up to 6 months afterwards (see section 4.4). If the drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be fully informed of the potential hazard to the fetus and genetic counselling is recommended. Fluorouracil should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Fertility**

Men treated with fluorouracil are advised not to father a child during and for up to 6 months following cessation of treatment (see section 4.4). Advice on conservation of sperm should be sought prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with fluorouracil.

**Breast-feeding**

Since it is not known whether fluorouracil passes into breast milk, breast-feeding must be discontinued if the mother is treated with fluorouracil.

**4.7. Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machinery have been performed.

Fluorouracil may induce side effects such as nausea and vomiting. It can also produce adverse event on nervous system and visual changes which could interfere driving or the usage of heavy machinery.

**4.8. Undesirable effects**

Frequencies are defined using the following convention: Very common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1000 to <1/100); Rare (≥1/10000 to <1/1000); Very rare (<1/10000); Not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Frequency	MedDRA term
	Common	Febrile neutropenia
	Very common	Myelosuppression (Onset: 7-10 days, Nadir: 9-14 days, Recovery: 21-28 days), neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, agranulocytosis, anemia and pancytopenia
Immune system disorders	Very common	Bronchospasm, immunosuppression with an increased risk of infection
	Rare	Generalized allergic reactions, anaphylaxis, anaphylactic shock
Infections and infestations	Very common	Infections
Endocrine disorders	Rare	Increase of T4 (total thyroxin), increase of T3 (total triiodothyronine)
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperuricemia
	Uncommon	Euphoria
Psychiatric disorders	Rare	Reversible confusional state may occur
	Very rare	Disorientation
Nervous system disorders	Uncommon	Nystagmus, headache, dizziness, symptoms of Parkinson's disease, pyramidal signs, euphoria, somnolence
	Very rare	Symptoms of leukoencephalopathy including ataxia, acute cerebellar syndrome, dysarthria, confusion, disorientation, myasthenia, aphasia, convulsion or coma, kidney failure
	Not known	Peripheral neuropathy may occur, hyperammonemic encephalopathy
Eye disorders	Uncommon	Excessive lacrimation, blurred vision, eye movement disturbance, optic neuritis, diplopia, decrease in visual acuity, photophobia, conjunctivitis, blepharitis, ectropion, dacryostenosis
Cardiac disorders	Very common	Ischemic ECG abnormalities
	Common	Angina pectoris-like chest pain
	Uncommon	Arrhythmia, myocardial infarction, myocardial ischemia, myocarditis, heart insufficiency, dilative cardiomyopathy, cardiac shock
	Very rare	Cardiac arrest, sudden cardiac death, Cardiotoxic adverse events mostly occur during or within hours following the first treatment cycle. There is an increased risk of cardiotoxicity in patients with previous coronary heart disease or cardiomyopathy.
	Not known	Tachycardia, breathlessness, pericarditis

# فایورنا

## فلورواوراسیل

محول جهت تزریق

پیش از شروع مصرف فایورنا®، محتوای برگه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این برگه راهنما در برگزیده پاسخ‌شایع‌ترین سؤالات در مورد داروی فایورنا® است. ضرورتی که پاسخ تمامی سؤالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که درانتهای برگه راهنما آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگزیده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این برگه راهنما می‌توانید به وب‌سایت شرکت داروسازی نانوآلوند به آدرس [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com) مراجعه فرمایید.

**فایورنا® چیست و در چه مواردی تجویز می‌شود؟**

نام اختصاصی داروی شما فایورنا® و نام ژنریک آن فلورواوراسیل است. فایورنا® یک داروی ضدسرطان است که برای درمان بسیاری از سرطان‌های شایع از جمله سرطان سر و گردن، روده بزرگ، مری، پانکراس، معده و پستان استفاده می‌شود. این دارو ممکن است همراه با سایر داروهای ضدسرطان یا پروتورمانی تجویز شود.

همچنین این دارو ممکن است در مواردی که در این برگه راهنما ذکر نشده است، تجویز شود. در صورتی که در مورد علت تجویز این دارو و نحوه عملکرد آن سؤالی دارید، با پزشک خود بپرسید.

**چه افرادی نباید فایورنا® را دریافت کنند؟**

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به فلورواوراسیل و یا مواد جانبی موجود در فایورنا® را داشته‌اید. (لیست این مواد در قسمت آخر برگه راهنما آمده است).

- اگر مبتلا به عفونت جدی هستید.

- اگر تومور شما از نوع بدخیم نیست.

- اگر به دنبال ابتلا به یک بیماری طولانی مدت، دچار ضعف شدید هستید.

- اگر سلول‌های مغز استخوان شما به علت دریافت سایر درمان‌ها (مانند پروتورمانی) آسیب دیده‌اند.

- اگر در حال مصرف داروهای ضدویروس مانند بربودین، سوربودین و آنالوگ‌های آن‌ها هستید.

- اگر باردار یا شیرده هستید.

- اگر دچار اختلال جدی عملکرد کبدی هستید.

- اگر ژن آنزیم دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) شما از نوع هموزیگوت است.

- اگر دچار فقدان کامل آنزیم دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) هستید.

**پیش از دریافت فایورنا® یا در طول درمان با آن چه مواردی را حتماً باید به پزشک خود اطلاع دهید؟**

- اگر تعداد سلول‌های خونی شما بسیار کاهش یافته است. (برای پیشی تعداد سلول‌های خونی نیاز به انجام آزمایش‌های دوره‌ای دارید).

- اگر مبتلا به زخم‌های دهانی، تب، ضعف و یا خونریزی در هر قسمت از بدن هستید. (این علامت می‌تواند ناشی از کاهش شدید تعداد سلول‌های خونی باشد).

- اگر مبتلا به بیماری‌های کلیوی هستید.

- اگر مبتلا به بیماری‌های کبدی از جمله یرقان هستید.

- اگر مبتلا به بیماری‌های قلبی هستید. در صورتی که در طول درمان با فلورواوراسیل به درد قفسه سینه دچار شدید، به پزشک خود اطلاع دهید.

- اگر مبتلا به کاهش فعالیت‌کمبود آنزیم دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) هستید.

- اگر در گذشته تحت درمان با دوز بالای پروتورمانی ناحیه لگن قرار گرفته‌اید.

- اگر عوارض گوارشی (تهاب ناحیه دهان، اسهال، خونریزی دستگاه گوارش) یا خونریزی از هر ناحیه از بدن را تجربه کردید.

- اگر مبتلا به کاهش جزئی فعالیت آنزیم DPD هستید.

- اگر یکی از اعضای خانواده‌تان مبتلا به کمبود جزئی یا فقدان کامل آنزیم DPD است.

کمبود آنزیم DPD

کمبود آنزیم DPD یک اختلال ژنتیکی است که معمولاً خطری برای سلامتی شما ندارد مگر این که بخواهید داروهای خاصی را مصرف کنید. به عنوان مثال، در صورتی که دچار کمبود آنزیم DPD باشید و داروی فایورنا® را دریافت کنید، ریسک بالاتری برای بروز عوارض جانبی شدید دارو وجود خواهد داشت (لیست این عوارض در ادامه ذکر شده است). بنابراین توصیه می‌شود پیش از شروع درمان با این دارو، از نظر کمبود آنزیم DPD مورد بررسی قرار بگیرید. در صورتی که دچار فقدان این آنزیم هستید، نباید فایورنا® را دریافت کنید اما اگر مبتلا به کمبود جزئی این آنزیم هستید، ممکن است پزشک دوز دارو را کاهش دهد.

لازم به ذکر است حتی در صورت منفی بودن نتیجه بررسی کمبود آنزیم DPD، احتمال بروز عوارض شدید و خطرناک دارو وجود دارد؛ در صورتی که هر یک از علائم یا عوارض زیر بروز کرد بلافاصله به پزشک خود اطلاع دهید تا درمان لازم را دریافت نمایید. سرگیجه، عدم آگاهی نسبت به مکان و زمان یا سایر علائم تغییر وضعیت ذهنی، اشکال در حفظ تعادل و هماهنگی اندام‌ها، اختلالات بینایی، این علائم ممکن است نشانه‌های انسفالوپاتی باشد که در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به کما یا مرگ شود.

**آیا فایورنا® با سایر داروها تداخل دارد؟**

بسیاری از داروها ممکن است با فایورنا® تداخل داشته باشند؛ لذا در صورتی که در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی، گیاهی و ویتامین‌ها هستید، اخبار دارویی مصرف کرده و یا حتی قصد مصرف روهی را دارید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

برخی از این داروها عبارتند از:

- متوترکات

- مترونیدازول

- لوکوپورین کلسیم (فولینیک اسید)

- آلوپورینول

- سالمیتدین

- وارفارین

- اینترفرون آلفا ۲a؛ بربودین، سوربودین و آنالوگ‌های آن‌ها

- سیسیپلاتین

- فنی‌توئین

- واکس‌ها

- وینورلین

- سیکلوفسفامید

- لوامیزول

- تاموکسیفن

**ایمنی مصرف فایورنا® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟**

پیشگیری از بارداری خانم‌ها

اگر باردار هستید یا قصد بارداری دارید نباید فایورنا® را دریافت کنید؛ مگر این که پزشک مصرف این دارو را با وجود خطراتی که می‌تواند برای جنین داشته باشد، ضروری تشخیص دهد.

در طول دوره درمان با فایورنا® و تا حداقل ۶ ماه پس از دریافت آخرین دوز آن، باید از یک روش مطمئن برای پیشگیری از بارداری استفاده کنید. اگر علی‌رغم پیشگیری‌های لازم باردار شدید، فوراً به پزشک خود اطلاع دهید.

**پیشگیری از بارداری-آقایان**

آقایانی که فایورنا® دریافت می‌کنند نیز در طول دوره درمان و حداقل تا ۶ ماه پس از دریافت آخرین دوز فایورنا®، باید از یک روش پیشگیری از بارداری مطمئن استفاده کنند تا از بارداری شریک جنسی خود جلوگیری کنند. توصیه می‌شود پیش از شروع درمان با فایورنا®، در خصوص روش‌های جمع‌آوری اسپرم با پزشک خود مشورت کنید؛ زیرا مصرف این دارو می‌تواند منجر به نابرابری دائمی شود.

**شیردهی**

با توجه به این که در حال حاضر اطلاعاتی در خصوص ترشح فلورواوراسیل به داخل شیر وجود ندارد، در طول مدت درمان با این دارو باید شیردهی را متوقف کنید.

در خصوص مدت زمان دقیق مورد نیاز برای عدم شیردهی پس از مصرف آخرین دوز دارو، با پزشک خود مشورت کنید.

**آیا در طول مدت مصرف فایورنا® راندنگی و کار با ماشین‌آلات مجاز است؟**

در طول مدت درمان با فایورنا® راندنگی و کار با ماشین‌آلات مجاز نیست؛ زیرا این دارو عوارضی مانند حالت تهوع و استفراغ به همراه دارد. فایورنا® همچنین می‌تواند بر روی سیستم عصبی و بینایی تأثیر بگذارد. در صورتی که هر یک از این عوارض را تجربه کردید از راندنگی و کار با ماشین‌آلات خودداری نمایید.

**آیا فایورنا® حاوی سدیم است؟**

فایورنا® حاوی ۷/۷۸ میلی‌مول (۱۷۸/۲ میلی‌گرم) سدیم در حداکثر دوز روزانه (۶۰۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن) است؛ بنابراین در بیماری‌هایی که میزان سدیم دریافتی آن‌ها تحت کنترل است، باید به این موضوع توجه شود.

**دوز، فواصل تجویز و طول دوره درمان با فایورنا® چقدر است؟**

میزان داروی تجویز شده به وضعیت بیماری، وزن، سابقه جراحی اخیر، سلامت کبد و کلیه و نیز نتایج حاصل از آزمایش خون شما بستگی دارد.

دوز اول درمان ممکن است به صورت روزانه یا هفتگی باشد. دوره‌های بعدی درمان بر اساس میزان پاسخ‌دهی به درمان تجویز می‌شوند. همچنین این دارو ممکن است همراه با پروتورمانی تجویز شود.

**فایورنا® چگونه تجویز می‌شود؟**

فایورنا® به صورت تزریق مستقیم یا انفوزیون داخل وریدی تجویز می‌شود. این دارو می‌تواند با محلول تزریقی دکستروز، سدیم کلراید یا آب قابل تزریق رقیق شود.

**در صورت مصرف بیش از حد فایورنا® چه باید کرد؟**

از آنجایی که تزریق فایورنا® تحت نظارت پزشک صورت می‌گیرد، احتمال این که به اشتباه دوز بیشتری به شما تزریق شود بسیار کم است. در صورتی که نگران مصرف بیش از حد فایورنا® هستید، می‌توانید به پزشک یا پرستار خود اطلاع دهید. در طول مدت درمان با فایورنا® لازم است برای پایش سطح سلول‌های خونی، آزمایش خون انجام دهید. در صورتی که تعداد سلول‌های سفید خون افت آشدیدی کرده باشد، ممکن است نیاز به قطع دارو باشد.

علائم مصرف بیش از حد فایورنا® عبارتند از: حالت تهوع، استفراغ، اسهال، موکوزیت شدید، زخم و خونریزی دستگاه گوارش.

**فایورنا® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟**

فایورنا® نیز مانند سایر داروها می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته شود. هرچند این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.

عوارض جدی و مهم

در صورت بروز هر یک از عوارض زیر فوراً به پزشک خود اطلاع دهید. این عوارض جدی هستند و نیاز به اقدامات فوری پزشکی دارند.

- واکنش‌های حساسیتی شدید مانند کهیر، تورم دست، پا، منج پا، صورت، لب، دهان و یا گلو، احساس غش کردن

- درد قفسه سینه

- مدفوع خونی یا سیاه رنگ

- زخم دهانی

- بی‌حسی، گزگز و یا لرزش در دست یا پا

- افزایش تعداد ضریان قلب و تنفس

- احساس گیجی و عدم تعادل، مشکل در هماهنگ نمودن دست‌ها و پاها، اختلال در تفکر و تکلم، مشکلات بینایی، اختلالات حافظه

**عوارض خیلی شایع (با شیوع بیش از ۱۰٪) فایورنا® عبارتند از:**

- هانتجاری‌های ایسکمیک EKG

- نوتروپنی

- لکوپنی

- آنمی

- پان‌سیتوپنی

- کاهش تولید سلول‌های خونی

- تب بالا و افت شدید تعداد گرانولوسیت‌ها

- التهاب بافت پوششی دستگاه گوارش

- التهاب گلو

- التهاب اکتوم یا مقعد

- کاهش اشتها

- اسهال آبکی

- حالت تهوع

- استفراغ

- ریزش مو (مخصوصاً در خانم‌ها)

- کاهش سرعت ترمیم زخم‌ها

- خونریزی از بینی

- سندرم دست و پا (Hand-foot syndrome)

- احساس ضعف

- التهاب لایه مخاطی دهان

- التهاب مری

- عفونت

- افزایش سطح اوریک اسید خون

**عوارض شایع (با شیوع بین ۱٪ تا ۱۰٪) فایورنا® عبارتند از:**

- آرتزین قلبی

- کاهش تعداد گلبول‌های سفید خون همراه با تب

- عوارض غیر شایع (با شیوع بین ۰/۱٪ تا ۱٪) فایورنا® عبارتند از:

- ضریان قلب غیرطبیعی

- حمله قلبی

- ایسکمی میوکارد

- میوکاردیت (تهاب عضله قلب)

- نارسایی قلبی

- کاردیومیوپاتی اتساعی

- شوک کاردیوژنیک

- کاهش فشار خون

- بی‌خوابی

- از دست دادن آب بدن

- عفونت باکتریایی

- زخم یا خونریزی دستگاه گوارش

- حرکت ریتمیک چشم‌ها

- سردرد

- عدم تعادل

- علائم بیماری پارکینسون

- علائم اختلال در مسیر هرمی

- احساس ناخوشی

- التهاب پوست

- تغییرات پوستی مانند خشکی و قرمزی پوست

- ضایعات پوستی همراه با بیماری‌های عفونی

- کهیر

- حساسیت به نور

- تیرگی پوست

- تیره یا روشن‌تر شدن پوست اطراف رگ‌ها

- تغییر رنگ، التهاب، درد و عفونت ناخن‌ها

- اختلال در تولید اسپرم یا تخمک

- آسیب به سلول‌های کبدی

- ترشح اشک

- تاری دید

- التهاب و قرمزی چشم

- اختلال در حرکت چشم

- التهاب عصب بینایی

- دوبینی

- حساسیت بیش از حد به نور

- التهاب مزمن در اطراف پلک

- برگشتگی پلک یا پلین به خارج

- انسداد مجاری اشکی

- لایه لایه شدن پوست

- احساس سرخوشی

**عوارض نادر (با شیوع بین ۰/۰۱٪ تا ۰/۱٪) فایورنا® عبارتند از:**

- عدم خون‌رسانی کافی به مغز، روده‌ها و اندام‌های محیطی

- رنگ‌پریدگی انگشتان

- واکنش حساسیتی گسترده

- التهاب رگ ناشی از تشکیل لخته

- شوک آنافیلاکسی

- تشکیل لخته در عروق

- گشاد شدن عروق و کاهش فشار خون

- احساس گیجی

- افزایش سطح هورمون‌های تیروئیدی (T4 و T3)

**عوارض بسیار نادر (با شیوع کمتر از ۰/۰۱٪) فایورنا® عبارتند از:**

- ایست قلبی

- مرگ ناگهانی در اثر مشکلات قلبی

- علائم لکوانسفالوپاتی

- سندرم حاد منجه

- اختلال در بیان کلمات

- احساس گیجی

- از دست دادن جزئی یا کامل توانایی برقراری ارتباط کلامی یا نوشتاری

- خستگی یا ضعف عضلاتی غیر طبیعی

- تشنج یا کما در بیمارانی که دوز بالای این دارو را دریافت می‌کنند یا افرادی که دچار کمبود آنزیم DPD هستند.

- نارسایی کلیوی

- آسیب کشنده به سلول‌های کبدی

- التهاب کیسه صفرا

- تخریب تدریجی مجاری کوچک صفراوی

- عدم آگاهی نسبت به زمان و مکان

**سایر عوارض فایورنا® با شیوع نامشخص عبارتند از:**

- تب

- بی‌حسی یا احساس ضعف در دست‌ها و پاها

- تغییر رنگ عروق در مجاورت محل تزریق

- افزایش تعداد ضریان قلب، تنگی نفس

- انسفالوپاتی هاپیرامومنی

عوارضی که در اینجا نام برده شده است، شامل همه عوارض فایورنا® نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

**فایورنا® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟**

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

فایورنا® نباید بعد از تاریخ انقضای که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

فایورنا® را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری نمایید.

از قرار دادن دارو داخل یخچال یا فریزر خودداری کنید.

ممکن است در دمای پایین، تشکیل رسوب دهد. در صورت مشاهده رسوب، تا دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده و به خوبی تکان دهید تا رسوب حل شود. پیش از مصرف، صبر کنید محلول تا دمای بدن خنک شود.

جهت محافظت از نور، فایورنا® را تا زمان مصرف در بسته‌بندی اصلی نگهداری نمایید.

فرآورده برای یک بار مصرف است. باقیمانده دارو را پس از مصرف در برابر نور بربزید.

ویال فایورنا® فاقد مواد نگهدارنده ضدمیکروبی است؛ لذا بلافاصله پس از رقیق‌سازی باید مورد مصرف قرار گیرد.

دارو باید شفاف، بی‌رنگ تا زرد کم‌رنگ باشد. اگر محلول رقیق‌شده به قهوه‌ای یا زرد تیره تغییر رنگ داده، آن را استفاده نکنید.

این دارو ساینوتوکسیک است. آن را مطابق با دستورالعمل داروهای ساینوتوکسیک حمل، نگهداری و مصرف کنید.

هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهای که دیگر استفاده نمی‌کنید، سؤال کنید. این اقدامات به حفاظت از محیط زیست کمک می‌کنند.

**فایورنا® از چه اجزایی تشکیل شده است و بسته‌بندی آن چگونه است؟**

در این فرآورده از فلورواوراسیل به عنوان ماده مؤثره و از آب قابل تزریق، سدیم هیدروکسید و هیدروکلریک اسید به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.

هر ویال ۵ میلی‌لیتری فایورنا® حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم فلورواوراسیل است.

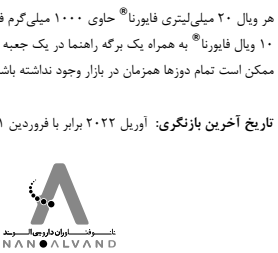
هر ویال ۱۰ میلی‌لیتری فایورنا® حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم فلورواوراسیل است.

هر ویال ۲۰ میلی‌لیتری فایورنا® حاوی ۱۰۰۰ میلی‌گرم فلورواوراسیل است.

۱۰ ویال فایورنا® به همراه یک برگه راهنما در یک جعبه بسته‌بندی می‌شوند.

ممکن است تمام دوره‌ها هم‌زمان در بازار وجود نداشته باشند.

**تاریخ آخرین بازنگری:** آوریل ۲۰۲۲ برابر با فروردین ۱۴۰۱



**ساخت شرکت نانوفانواران دارویی الوند (نانوالوند)**

آدرس: ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، پلاک ۱۴۲۲، مرکز رشد و اجدهای فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کدپستی: ۱۴۳۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

فکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

وب‌سایت: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

پاسخگو۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Vascular disorders	Rare	Cerebral, intestinal and peripheral ischemia, Raynaud's syndrome, thromboembolism, thrombophlebitis/vein tracking
	Uncommon	Hypotension
Gastrointestinal disorders	Very common	Gastrointestinal adverse events are very common and may be life-threatening. Mucositis (stomatitis, esophagitis, pharyngitis, proctitis), anorexia, watery diarrhea, nausea, vomiting
	Uncommon	Dehydration, sepsis, gastrointestinal ulceration and bleeding (may result in therapy being discontinued), sloughing
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Liver cell damage
	Very rare	Liver necrosis (cases with fatal outcome), biliary sclerosis, cholecystitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Alopecia may be seen in a substantial number of cases, particularly females, but is reversible. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (hand-foot syndrome) has been noted with protracted and high dose continuous infusion. The syndrome begins with dysesthesia of the palms and soles that progress to pain and tenderness. There is associated symmetrical swelling and erythema of the hand and foot.
	Uncommon	Dermatitis, skin alterations (e.g. dry skin, fissure/erosion, erythema, pruritic maculopapular rash), exanthema, urticaria, photosens itivity, hyperpigmentation of the skin, streaky hyperpigmentation or depigmentation near the veins Changes in the nails (e.g. diffuse superficial blue pigmentation, hyperpigmentation, nail dystrophy, pain and thickening of the nail bed, paronychia) and onycholyse
Reproductive system and breast disorder	Uncommon	Spermatogenesis and ovulation disorder
General disorders and administration site conditions	Very common	Delayed wound healing, epistaxis, malaise, weakness, fatigue
	Not known	Fever, vein discoloration proximal to injection sites

### 4.9. Overdose

The symptoms and signs of overdose are qualitatively similar to the adverse reactions but commonly are more pronounced particularly, the following adverse reactions might occur:

Nausea, vomiting, diarrhea, gastrointestinal ulceration and bleeding, bone marrow depression (including thrombocytopenia, leukopenia, agranulocytosis).

Treatment consists of drug discontinuation and supportive measures (see section 4.4).

Patients who have been exposed to an overdose of fluorouracil should be monitored hematologically for at least four weeks. Should abnormalities appear, appropriate therapy should be utilized.

#### 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

#### 5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents; Antimetabolites; Pyrimidine analogues

ATC code: L01BC02

Mechanism of action

Fluorouracil is an analogue of uracil, a component of ribonucleic acid. The drug is believed to function as an antimetabolite. After intracellular conversion to the active deoxynucleotide, it interferes with the synthesis of DNA by blocking the conversion of deoxyuridylic acid to thymidylic acid by the cellular enzyme thymidylate synthetase. Fluorouracil may also interfere with RNA synthesis.

#### 5.2. Pharmacokinetic properties

After intravenous administration, fluorouracil is distributed through the body water and disappears from the blood within 3 hours. It is preferentially taken up by actively dividing tissues and tumors after conversion to its nucleotide.