

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluorouracil Accord 50 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 50 mg fluorourasiilia (natriumsuolana, joka on muodostettu *in situ*).

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 250 mg fluorourasiilia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg fluorourasiilia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg fluorourasiilia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 2500 mg fluorourasiilia.

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 5000 mg fluorourasiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas väritön tai hieman keltainen liuos, jossa ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia. pH on välillä 8,6 ja 9,4.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fluorouracil Accord on tarkoitettu aikuisille.

Fluorouracil Accord on tarkoitettu seuraavien pahanlaatuisten sairauksien ja sairaustilojen hoitoon:

- metastasoitunut paksusuolen ja peräsuolen syöpä
- paksusuolen ja peräsuolen syövän liitännäishoito
- pitkälle edennyt mahasyöpä
- pitkälle edennyt haimasyöpä
- pitkälle edennyt ruokatorven syöpä
- pitkälle edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä
- liitännäishoito leikkaukelpoista primaarista invasiivista rintasyöpää sairastaville potilaille
- leikkaukelpoinen, pään ja kaulan alueen paikallisesti edennyt okasolusyöpä potilailla, jotka eivät ole saaneet hoitoa aikaisemmin
- paikallisesti uusiutuva tai metastaattinen pään ja kaulan alueen okasolusyöpä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

## Annostus

5-fluorourasiilia saa antaa vain pätevän, solunsalpaajahoidosta laajaa kokemusta saaneen lääkärin valvonnassa.

Potilaita on hoidon aikana tarkkailtava huolellisesti ja usein. Yksittäisille potilaille koituvat riskit ja hyödyt on huolellisesti arvioitava ennen jokaista hoitoa.

## Antotapa

5-fluorourasiili voidaan antaa injektiona laskimoon boluksena, infuusiona tai jatkuvana infuusiona usean vuorokauden ajan.

Nämä ovat yleisohjeet. Tarkista (ajankohtaisemmat) suositukset paikallisista tai kansainvälisistä ohjeista.

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## Anto laskimoon

5-fluorourasiilin annos ja hoito-ohjelma ovat riippuvaisia valitusta hoidosta, käyttöaiheesta, potilaan yleistilasta ja aikaisemmasta hoidosta. Hoitokuurit saattavat vaihdella 5-fluorourasiilin ja muiden sytotoksisten aineiden yhdistelmien tai samanaikaisesti annettavan foliinihapon osalta.

Hoitosyklien lukumäärästä päättää hoitava klinikko paikallisten hoitoprotokollien ja ohjeiden mukaan, hoidon onnistuminen ja potilaan yksilöllinen sietokyky huomioon ottaen.

Hoito on aloitettava sairaalassa.

Annoksen pienentämistä suositellaan potilaille missä tahansa seuraavista tiloista:

1. Kakeksia
2. Välittömästi edeltävien 30 vuorokauden aikana tehty suuri leikkaus
3. Heikentynyt luuytimen toiminta
4. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

5-fluorourasiilia saavia aikuisia ja iäkkäitä potilaita on tarkkailtava ennen kutakin annosta hematologisen (verihiutale-, leukosyytti- ja granulositytilaskennat), gastrointestinaalisen (stomatiitti, ripuli, maha-suolikanavan verenvuoto) ja neurologisen toksisuuden varalta, ja tarpeen mukaan 5-fluorourasiilin annosta saatetaan joko pienentää tai se voidaan olla antamatta.

Annoksen säädön tai lääkevalmisteen annon lopettamisen tarpeellisuus riippuu haittavaikutusten esiintyvyydestä. Hematologiset toksisuudet kuten leukosyyttien väheneminen ( $\leq 3\ 500/\text{mm}^3$ ) ja/tai verihiutalelaskennat ( $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ ) voivat edellyttää hoidon keskeyttämistä. Hoidon uudelleen aloittamisesta päättää hoitava lääkäri kliinisen tilanteen mukaan.

## **Paksusuolen ja peräsuolen syöpä**

5-fluorourasiilia käytetään paksusuolen ja peräsuolen syöpiin lukuisten eri hoito-ohjelmien mukaisesti. 5-fluorourasiilia käytetään mieluiten yhdessä foliinihapon kanssa. Yleisesti käytetyissä hoito-ohjelmissa 5-fluorourasiili ja foliinihappo yhdistetään myös muiden kemoterapeuttisten aineiden kuten irinotekaanin (FOLFIRI ja FLIRI), oksaliplatiinin (FOLFOX) tai sekä irinotekaanin että oksaliplatiinin (FOLFIRINOX) kanssa.

Yleisesti käytetty 5-fluorourasiilin annosväli vaihtelee 200 mg/m<sup>2</sup>:n ja 600 mg/m<sup>2</sup>:n välillä kehon

pinta-alasta. Annos vaihtelee myös sen mukaan, annetaanko potilaalle bolus laskimoon vai jatkuva laskimoinfuusio.

Annosohjelmat vaihtelevat myös kemoterapiaohjelman mukaan, ja 5-fluorourasiiliannos voidaan toistaa viikon, kahden viikon tai kuukauden välein.

Hoitosyklien lukumäärä vaihtelee sen mukaan mitä hoito-ohjelmaa käytetään ja myös kliinisestä päätöksestä hoidon onnistumisen ja sietokyvyn mukaan.

### **Rintasyöpä**

5-fluorourasiilia käytetään yleisesti kemoterapiaohjelmissa yhdessä syklofosfamidin ja metotreksaatin (CMF), tai epirubisiinin, syklofosfamidin (FEC) tai metotreksaatin ja leukovoriinin (MFL) kanssa. Tavallinen annosväli on 500–600 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta laskimoboluksena annettuna ja toistettuna 3–4 viikon välein tarpeen mukaan. Primaarin invasiivisen rintasyövän hoidon liitännäishoitona hoito jatkuu tavallisesti kuuden hoitosyklin ajan.

### **Mahasyöpä ja gastroesofageaalisen junktion syöpä**

Perioperatiivinen kemoterapia ECF-ohjelmaa (epirubisiini, sisplatiini, 5-fluorourasiili) noudattamalla on nykyisin suositettu hoito. 5-fluorourasiilin suositeltu annos on 200 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta vuorokaudessa jatkuvana laskimoinfuusiona annettuna kolmen viikon ajan. Suositus on kuusi hoitosykliä, mutta tämä riippuu hoidon onnistumisesta ja potilaan lääkehoidon sietokyvystä.

### **Ruokatorven syöpä**

5-fluorourasiilia käytetään yleisesti yhdessä sisplatiinin kanssa, tai sisplatiinin ja epirubisiinin, taikka epirubisiinin ja oksaliplatiinin kanssa. Annos vaihtelee 200 mg/m<sup>2</sup>:n ja 1 000 mg/m<sup>2</sup>:n välillä kehon pinta-alasta vuorokaudessa jatkuvana laskimoinfuusiona annettuna usean vuorokauden ajan ja toistuvina sykleinä hoito-ohjelman mukaan.

Ruokatorven alaosan alueen syövässä suositellaan yleisesti perioperatiivista ECF-kemoterapiaa (epirubisiini, sisplatiini, 5-fluorourasiili). Suositeltu 5-fluorourasiiliannos on 200 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta vuorokaudessa jatkuvana laskimoinfuusiona annettuna kolmen viikon ajan ja toistuvina sykleinä.

Katso tietoja 5-fluorourasiilin/sisplatiinin annosta yhdessä sädehoidon kanssa alan kirjallisuudesta.

### **Haimasyöpä**

5-fluorourasiilia käytetään mieluiten yhdessä foliinihapon tai gemsitabiinin kanssa. Annos vaihtelee 200 mg/m<sup>2</sup> :n ja 500 mg/m<sup>2</sup> :n välillä kehon pinta-alasta vuorokaudessa laskimoon bolusinjektiona tai laskimoinfuusiona hoito-ohjelman mukaan annettuna ja toistuvina hoitosykleinä.

### **Pään ja kaulan alueen syöpä**

5-fluorourasiilia käytetään mieluiten yhdessä sisplatiinin tai karboplatiinin kanssa. Annos vaihtelee 600 mg/m<sup>2</sup>:n ja 1 200 mg/m<sup>2</sup>:n välillä kehon pinta-alasta vuorokaudessa jatkuvana laskimoinfuusiona annettuna usean vuorokauden ajan ja toistuvina hoitosykleinä hoito-ohjelman mukaan.

Katso tietoja 5-fluorourasiilin/sisplatiinin tai karboplatiinin annosta yhdessä sädehoidon kanssa alan kirjallisuudesta.

### **Erityisväestöt**

#### **Munuaisten tai maksan vajaatoiminta**

Varovaisuutta tulee noudattaa ja annosta voi olla tarpeen pienentää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

#### **Pediatriaset potilaat**

Fluorouracil Accordin käyttöä lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat

riittämättömät.

## **Iäkkäät**

Annoksen säätäminen iäkkäille ei ole tarpeen, mutta annosta määritettäessä on otettava huomioon mahdolliset samanaikaiset sairaudet.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Fluorouracil Accord on vasta-aiheinen potilailla seuraavissa tapauksissa:

- Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai mille tahansa kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.
- Mahdollisesti vakavat infektiot (esim. herpes zoster, vesirokko).
- Erittäin huonokuntoiset potilaat.
- Sädehoidon tai muiden antineoplastisten lääkkeiden jälkeinen luuydinlama.
- Ei-pahanlaatuisen sairauden hoito.
- Vakava maksan vajaatoiminta.
- Jos potilas on saanut brivudiinia, sorivudiinia tai niille kemiallisesti sukua olevia analogeja, jotka ovat 5-FU-metaboloivan entsyymin, dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD), voimakkaita estäjiä (ks. kohta 4.5). Fluorourasiilia ei pidä käyttää neljään viikkoon brivudiinin, sorivudiinin tai näille kemiallisesti sukua olevien analogien annon jälkeen.
- Fluorourasiilia (5-FU) ei saa antaa dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) suhteen homotsygoottisille potilaille.
- Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).
- Tiedossa oleva täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Suosittelavaa on, että fluorourasiilin antaa tai sen antoa valvoo tarkasti ainoastaan sellainen pätevä lääkäri, jolla on kokemusta voimakkaiden antimetaboliittien käytöstä ja jolla on käytännön edellytykset kliinisten, biokemiallisten ja verisolujen muodostukseen liittyvien vaikutusten tarkkailemiseen säännöllisesti annon aikana ja sen jälkeen.

Potilaille annettava hoito tulee aina aloittaa sairaalassa.

#### **Hematologiset vaikutukset**

Fluorourasiili voi aiheuttaa myelosuppressiota (mm. leukopeniaa, granulosityopeniaa, pansytopeniaa ja trombosytopeniaa).

Fluorourasiilihoitoa seuraa tavallisesti leukopenia, ja yleensä alhaisimmat valkosolutasot havaitaan 7.–14. päivänä ensimmäisestä hoitokuurista, mutta joskus se pitkittyy jopa 20. päivään. Taso palaa yleensä normaaliin 30. päivään mennessä. Verihiutaleiden ja valkosolulaskennan päivittäistä tarkkailua suositellaan ja hoito tulee lopettaa, jos verihiutaleet laskevat alle 100 000/mm<sup>3</sup> tai valkosolutaso laskee alle 3 500/mm<sup>3</sup>. Jos kokonaistaso on alle 2 000/mm<sup>3</sup>, sekä erityisesti jos havaitaan granulosityopeniaa, suositellaan, että potilas sijoitetaan suojaeristykseen sairaalassa ja että häntä hoidetaan asianmukaisin menetelmin systeemisen infektion ehkäisemiseksi.

Infektiot ovat vaikean myelosuppression kliinisiä seurauksia. Nämä infektiot voivat olla lieviä, vaikeita tai joskus jopa kuolemaan johtavia.

#### **Vaikutukset mahasuolikanavaan**

Hoito tulee lopettaa myös suuhaavaumien ensimmäisten merkkien ilmaantuessa tai jos on näyttöä mahasuolikanavan haittavaikutuksista, esim. stomatiitti, ripuli, mahasuolikanavan verenvuoto tai verenvuoto missä tahansa paikassa. Tehokkaan ja toksisen annoksen välinen suhde on pieni, eikä hoitovaste ole todennäköinen ilman jonkin asteista toksisuutta. Potilaiden valinnassa ja annoksen säätämisessä tulee sen vuoksi olla huolellinen. Vaikeissa toksisuustapauksissa hoito on lopetettava.

#### Erityiset riskiryhmät

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava fluorourasiilin käytössä potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin suuriannoksista sädehoitoa lantion alueelle tai alkyloivia lääkkeitä, sekä potilaille, joiden metastasoivat kasvaimet ovat levinneet laajalle luuytimeen. Fluorourasiilihoito voi vahvistaa säteilykuoliota.

Fenytoiinia samanaikaisesti fluorourasiilin kanssa ottaville potilaille on tehtävä säännöllisiä testejä, sillä fenytoiinin plasmapitoisuuden nousun mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.5).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäiden tai huonokuntoisten potilaiden hoidossa, sillä näillä potilailla saattaa olla vaikean toksisuuden lisääntynyt riski.

#### Vaikutukset maksaan ja munuaisiin

Fluorourasiilia on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt tai joilla esiintyy keltaisuutta.

#### Sydäntoksisuus

Fluoropyrimidiinihoidon yhteydessä on esiintynyt sydäntoksisuutta, kuten sydäninfarktia, angina pectorista, rytmihäiriötä, myokardiittia, kardiogeenista sokkia, äkkikuolemia, stressikardiomyopatiaa (takotsubo-oireyhtymää) ja elektrofysisia muutoksia (esim. hyvin harvinaiset QT-ajan pidentymiset). Nämä haittatapahtumat ovat yleisempiä potilailla, jotka saavat 5-fluorourasiilia jatkuvana infuusiona pikemmin kuin bolusinjektiona. Aikaisempi sepelvaltimotauti saattaa olla riskitekijä joillekin sydämeen kohdistuville haittavaikutuksille. Tästä syystä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on esiintynyt rintakipua hoidon aikana, tai potilaita, joilla on ollut aikaisempi sydänsairaus. Sydämen toimintaa tulee seurata säännöllisesti fluorourasiilihoidon aikana. Hoito tulee lopettaa, jos potilaalla esiintyy vakavaa sydäntoksisuutta.

#### Vaikutukset immuunisupressioon

5-fluorourasiilia saavien potilaiden rokottamista elävillä rokotteilla tulee välttää, koska vakavien tai kuolemaan johtavien infektioiden mahdollisuus on olemassa. Kontaktia äskettäin poliovirusrokotetta saaneisiin henkilöihin tulee välttää. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

#### Käsi-jalkaoireyhtymä

Fluorourasiilin antoon on yhdistetty ns. käsi-jalkaoireyhtymä. Fluorourasiilin jatkuva infuusio saattaa lisätä käsi-jalkaoireyhtymän esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Oireet häviävät yleensä 5–7 vuorokauden kuluessa, kun lääkehoito lopetetaan.

#### Enkefalopatia

5-fluorourasiilihoitoon liittyvistä enkefalopatiatapauksista (kuten hyperammoneeminen enkefalopatia, leukoenkefalopatia, hypertensiivinen enkefalopatia [PRES] on raportoitu markkinoille tulon jälkeen tulleista lähteistä. Enkefalopatian merkkejä tai oireita ovat psyyken poikkeavuus, sekavuus, desorientaatio, kooma ja ataksia. Jos potilaalle kehittyy jokin näistä oireista, hoito täytyy keskeyttää ja seerumin ammoniumpitoisuus täytyy mitata välittömästi. Jos seerumin ammoniumpitoisuus on kohonnut, aloitetaan ammoniumpitoisuutta alentava hoito. Hyperammoneeminen enkefalopatia ilmenee usein yhdessä maitohapposidoosin kanssa.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa fluorourasiilia potilaille, joilla on munuaisten ja/tai maksan

vajaatoiminta. Potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta, saattaa olla lisääntynyt hyperammoneemian ja hyperammoneemisen enkefalopatian riski.

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Markkinoille tulon jälkeisistä lähteistä on ilmoitettu tapauksia, joissa fluorourasiilihoidon yhteydessä on ilmennyt tuumorilyysioireyhtymä. Potilaita, joilla on suurentunut tuumorilyysioireyhtymän riski (esim. munuaisten vajaatoiminta, hyperurikemia, suuri kasvaintaakka, nopea progressio), on seurattava tiiviisti. Ennalta ehkäiseviä toimia (esimerkiksi nesteytystä tai korkean virtsahappopitoisuuden korjaamista) on harkittava.

#### Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos

DPD-aktiivisuus on 5-fluorourasiilin hajottavassa aineenvaihdunnassa nopeutta rajoittava vaihe (ks. kohta 5.2). DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on siten suurempi fluoropyrimidiineihin liittyvän toksisuuden riski, mukaan lukien esimerkiksi suutulehdus, ripuli, limakalvotulehdus, neutropenia ja neurotoksisuus.

DPD-puutokseen liittyvää toksisuutta esiintyy yleensä ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annoksen lisäämisen jälkeen.

#### Täydellinen DPD-puutos

Täydellinen DPD-puutos on harvinainen tila (0,01–0,5 % valkoihoisista). Täydellisestä DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on suuri hengenvaarallisen tai fataalin toksisuuden riski, eikä heitä saa hoitaa Fluorouracil Accord -valmisteella (ks. kohta 4.3).

#### Osittainen DPD-puutos

Osittaisesta DPD-puutoksesta arvioidaan kärsivän 3–9 % valkoihoisesta populaatiosta. Osittaisesta DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on lisääntynyt vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen toksisuuden riski. Tämän toksisuuden rajoittamiseksi on harkittava pienempää aloitusannosta. DPD-puutos tulee katsoa parametriksi, joka on huomioitava yhdessä muiden rutiinitoimenpiteiden kanssa annoksen pienentämisen yhteydessä. Aloitusannoksen pienentäminen voi vaikuttaa hoidon tehoon. Vaikean toksisuuden puuttuessa seuraavia annoksia voidaan suurentaa, mutta tarkasti seuraten.

#### DPD-puutoksen testaaminen

Fenotyypin ja/tai genotyypin testaamista ennen Fluorouracil Accord -hoidon aloittamista suositellaan optimaalisten ennen hoitoa tapahtuvien testaamismenetelmien epävarmuuksista huolimatta. Soveltuvat kliiniset ohjeet on otettava huomioon.

#### DPD-puutoksen genotyyppinen luonnehdinta

Ennen hoitoa tapahtuvalla DPYD-geenin harvinaisten mutaatioiden testauksella voidaan tunnistaa DPD-puutoksesta kärsivät potilaat.

Neljä DPYD-varianttia c.1905+1G>A [eli DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 voivat aiheuttaa DPD-entsyymiaktiivisuuden täydellisen puuttumisen tai vähenemisen. Myös muihin harvinaisiin variantteihin voi liittyä vaikean tai hengenvaarallisen toksisuuden riskin lisääntyminen.

DPYD-geenilokuksen tiettyjen homotsygoottisten ja heterotsygoottisten yhdistelmämutaatioiden (esim. näiden neljän variantin ja vähintään yhden c.1905+1G>A:n tai c.1679T>G:n alleelin yhdistelmän) tiedetään aiheuttavan täydellistä tai lähes täydellistä DPD-entsyymiaktiivisuuden puutosta.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-variantteja (mukaan lukien c.1905+1G>A-, c.1679T>G-, c.2846A>T- ja c.1236G>A/HapB3-variantit), on lisääntynyt vaikean toksisuuden riski, kun heitä hoidetaan fluoropyrimidiineilla.

Heterotsygoottisen c.1905+1G>A-genotyypin esiintymistiheys valkoihoisten DPYD-geenissä on noin 1 %, c.2846A>T:n 1,1 %, c.1236G>A/HapB3-varianttien 2,6–6,3 % ja c.1679T>G:n 0,07–0,1 %.

Tiedot näiden neljän DPYD-variantin esiintymistiheydestä muissa kuin valkoihoisten populaatioissa ovat rajalliset. Tällä hetkellä näiden neljän DPYD-variantin (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) katsotaan käytännössä puuttuvan afrikkalaista (afrikkalaisamerikkalaista) tai aasialaista alkuperää olevilta populaatioilta.

#### DPD-puutoksen fenotyypinen luonnehdinta

DPD-puutoksen fenotyypiseen luonnehdintaan suositellaan endogeenisen DPD-substraatin urasiilin (U) tason mittaamista verestä ennen hoitoa.

Uraasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tiedystä epävarmuudesta huolimatta veren urasiilitason  $\geq 16$  ng/ml ja  $< 150$  ng/ml katsotaan indikoivan DPD-puutosta, johon liittyy lisääntynyt fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilitason  $\geq 150$  ng/ml katsotaan indikoivan täydellistä DPD-puutosta, johon liittyy hengenvaarallinen tai fataali fluoropyrimidiinitoksisuuden riski.

#### 5-fluorourasiilin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta

5-fluorourasiilin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta voi parantaa kliinisiä tuloksia jatkuvia 5-fluorourasiili-infusioita saavilla potilailla vähentämällä toksisuutta ja parantamalla tehoa. AUC:n tulisi olla 20–30 mg x h/l.

#### Valoherkkyys

Jotkut potilaat saattavat olla yliherkkiä valolle fluorourasiilin annon jälkeen. On suositeltavaa, että potilailta kehoitetaan välttämään pitkäaikaista altistumista auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

#### 5-fluorourasiilin ja foliinihapon yhdistelmä

Foliinihappo saattaa voimistaa tai muuttaa 5-fluorourasiilin toksisuusprofiilia. Yleisimpiä esiintymismuotoja ovat leukopenia, mukosiitti, stomatiitti ja/tai ripuli, jotka saattavat rajoittaa annosta. Kun 5-fluorourasiilia ja foliinihappoa käytetään yhdessä, fluorourasiilin annostusta pitää pienentää toksisuuden sattuessa enemmän kuin jos fluorourasiilia käytetään yksin. Yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla havaitut toksisuudet ovat laadullisesti samankaltaisia kuin 5-fluorourasiilia yksin saaneilla.

Gastrointestinaalisia toksisuuksia havaitaan yleisemmin ja ne saattavat olla vaikeampia tai jopa hengenvaarallisia (erityisesti stomatiitti ja ripuli). Vaikeissa tapauksissa 5-fluorourasiilin ja foliinihapon antaminen pitää lopettaa ja laskimoon annettava tukihoido aloittaa. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin välittömästi, jos stomatiittia (lieviä tai keskivaikeita haavoja) ja/tai ripulia (löysä uloste) esiintyy kahdesti vuorokaudessa.

#### Natrium

Fluorourasiili-injektio BP sisältää 7,78 mmol (178,2 mg) natriumia maksimivuorokausiannosta kohden (600 mg/m<sup>2</sup>). Natriumniukkaa ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Brivudiini ja sorivudiini

Brivudiini, sorivudiini tai niille kemiallisesti sukua olevat analogit estävät peruuttamattomasti dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiä, mikä johtaa merkittävästi lisääntyneeseen

altistukseen fluorourasiilille. Seurauksena voi olla fluoropyrimidiiniin liittyvän toksisuuden lisääntyminen ja mahdollisesti kuolema. Siksi muuta viruslääkehoitoa tulee käyttää tai pitää vähintään neljän viikon väli ennen kuin fluorourasiilihoito aloitetaan brivudiinin, sorivudiinin tai niiden analogien annon jälkeen (ks. kohta 4.3). Jos fluorourasiililla hoidetulle potilaalle annetaan vahingossa DPD:n aktiivisuutta estävää nukleosidianalogia, tehokkaat toimenpiteet fluorourasiilin toksisuuden vähentämiseksi on aloitettava. Välitöntä sairaalahoitoa suositellaan.

#### Sytotoksiset aineet

Eri aineiden on raportoitu biokemiallisesti muuttavan Fluorouracil Accordin antituumoritehoa tai toksisuutta. Yleisesti käytettyihin tällaisiin lääkkeisiin kuuluvat metotreksaatti, metronidatsoli, foliinihappo, interferonialfa ja allopurinoli.

#### Kalsiumfolinaatti (foliinihappo)

Foliinihappo voimistaa fluorourasiilin sitoutumista tymidylaattisyntaasiin. Sekä teho että toksisuus saattavat lisääntyä, kun 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä foliinihapon kanssa. Haittavaikutukset saattavat olla voimakkaampia, ja vaikeaa ripulia saattaa esiintyä. Hengenvaarallisen ripulin tapauksia on havaittu, jos 600 mg/m<sup>2</sup> fluorourasiilia (bolusannos laskimoon kerran viikossa) on annettu yhdessä foliinihapon kanssa.

Annettaessa yhdessä muiden luuydintä lamaavien aineiden kanssa annostuksen säätäminen on välttämätöntä. Samanaikainen tai aikaisemmin annettu sädehoito saattaa edellyttää annostuksen pienentämistä. Antrasykliinien kardiotoxisuus saattaa lisääntyä.

Fluorouracil Accordia tulee välttää käyttämästä yhdessä klotsapiinin kanssa agranulosytoosiriskin lisääntymisen vuoksi.

Aivoinfarktitaapausten lisääntymistä on raportoitu suunielun syöpää sairastavilla potilailla, joita on hoidettu 5-fluorourasiililla ja sisplatiinilla.

#### Fenytoiini

Fenytoiinipitoisuus on mitattava säännöllisesti fluorourasiilia saavalta potilaalta, ja fenytoiiniannostusta voidaan joutua pienentämään. Plasman suurentuneisiin fenytoiinipitoisuuksiin liittyvää toksisuutta on ilmoitettu fenytoiinin ja fluorourasiilin tai sen analogien samanaikaisessa käytössä. Fenytoiinin yhteisvaikutuksia fluorourasiilin kanssa ei ole tutkittu virallisesti, mutta yhteisvaikutusmekanismin arvellaan liittyvän fluorourasiilin aikaansaamaan CYP2C9- tai CYP2C19-isoentsyymien estoon (ks. kohta 4.4).

#### Varfariini

Protrombiiniajan ja INR:n (International Normalised Ratio) merkitsevää nousua on raportoitu muutamilla potilailla, joille on aloitettu varfariinihoito fluorourasiilihoito-ohjelmien aloituksen jälkeen. Riittävää antikoagulanttivastetta varfariinille ja muille kumariinijohdoksille on seurattava säännöllisesti, jos potilasta hoidetaan fluorourasiililla.

Simetidiini, metronidatsoli ja interferoni saattavat nostaa 5-fluorourasiilin plasmatasoja ja siten lisätä 5-fluorourasiilin toksisuutta.

Fluorouracil Accord vahvistaa muiden sytostaattien ja sädehoidon vaikutusta (ks. kohta 4.2).

Kun syklofosfamidia, metotreksaattia ja 5-fluorourasiilia saaville potilaille lisättiin hoitoon tiatsididiureetteja, granulosyyttien lukumäärä laski enemmän kuin potilailla, joille ei annettu tiatsideja.

Hepatotoksisuutta (alkaliinifosfataasien, transaminaasien tai bilirubiinin nousua) on havaittu yleisesti potilailla, jotka saivat 5-fluorourasiilia yhdessä levamisolin kanssa.



Rintasyöpäpotilailla syklofosfamidin, metotreksaatin, 5-fluorourasiilin ja tamoksifeenin yhdistelmähoidon on ilmoitettu lisäävän tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Vakavaa, mahdollisesti hegenvaarallista mukosiittia saattaa esiintyä vinorelbiniin ja 5-fluorourasiilin/foliinihapon samanaikaisen annon jälkeen.

Elävillä rokotteilla annettavaa rokitusta tulee välttää immunipuutospotilailla.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tuloa ja käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä fluorourasiilihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Jos lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas ottaessaan lääkettä tulee raskaaksi, häntä tulee informoida sikiölle koituvasta mahdollisesta vaarasta. Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, mikäli tarpeellista ja saatavilla.

##### Raskaus

Fluorourasiili voi olla haitallista sikiölle, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle.

Riittävät, hyvin kontrolloidut tutkimukset raskaana olevilla naisilla puuttuvat, mutta sikiövaurioita ja keskenmenoja on raportoitu. Eläinkokeissa ilmenneiden teratogeenisten vaikutusten perusteella fluorourasiilia voidaan kuitenkin pitää aineena, joka voi aiheuttaa sikiölle epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Fluorouracil Accord -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin. Onnistuneita raskauksia on raportoitu potilailta, jotka ovat saaneet kemoterapiaa toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

##### Imetys

Koska ei tiedetä, erittykö fluorourasiili rintamaitoon, imettäminen täytyy lopettaa, jos äidille annetaan fluorourasiilia (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Fluorourasiilin vaikutus sukupuolirauhasiin ja ihmisen lisääntymiskykyyn ei ole täysin tiedossa. Eläinkokeet ovat kuitenkin osoittaneet miesten ja naisten hedelmällisyyden heikentyneen (ks. kohta 5.3). DNA:n, RNA:n ja proteiinien synteesiä estävät lääkeaineet (kuten fluorourasiili) oletettavasti kuitenkin haittaavat sukusolujen muodostumista.

Fluorourasiililla hoidettavia miehiä kehoitetaan välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Ohjeita hedelmällisyyden säilyttämisestä tulee antaa ennen hoitoa sekä miehille että naisille, sillä fluorourasiilihoito saattaa aiheuttaa palautumatonta hedelmättömyyttä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Fluorouracil Accord saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia kuten pahoinvointia ja oksentelua. Se voi myös aiheuttaa hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia ja näön muutoksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttämiseen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja niistä on ilmoitettu Fluorouracil Accord -hoidon aikana seuraavien esiintyvyydsmääritelmiä mukaan:

Esiintyvyys on määritetty käyttämällä seuraavaa yleistä tapaa:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleinen	Myelosuppressio, neutropenia, trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, anemia, pansytopenia
Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Tuntematon	Granulosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Hyvin yleinen	Bronkospasmi, immunosuppressio
Harvinainen	Yliherkkyys Anafylaktiset reaktiot Anafylaktinen sokki
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen	Infektiot, nielutulehdus
Yleinen	Sepsis
Tuntematon	Septinen sokki, neutropeeninen sepsis, pneumonia, virtsatieinfektio, selluliitti
<b>Tutkimukset</b>	
<b>Umpieityksen häiriöt</b>	
Harvinainen	Tyroksiinipitoisuuden nousu Trijodityroniinipitoisuuden nousu
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	
Hyvin yleinen	Hyperurikemia
Melko harvinainen	Dehydraatio
Tuntematon	Alentunut ruokahalu, maitohappoasidoosi, tuumorilyysioireyhtymä
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen	Euforia
Harvinainen	Sekavuus
Hyvin harvinainen	Desorientaatio
<b>Hermosto</b>	
Melko harvinainen	Nystagmus, päänsärky, heitehuimaus, Parkinsonin taudin oireet, pyramidaalioireet, uneliaisuus
Hyvin harvinainen	Leukoencefalopatia Serebellaarinen oireyhtymä Dysartria Myastenia Afasia Kouristukset Kooma
Tuntematon	Perifeerinen neuropatia, epilepsia, hyperammoneeminen enkefalopatia, hypertensiivinen enkefalopatia (PRES)
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	

Harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta
<b>Silmät</b>	
Melko harvinainen	Lisääntynyt kyynelvuoto Näön hämärtyminen, silmän liikehäiriö, optikusneuriitti, diplopia, näön tarkkuuden heikentyminen, valonarkuus, konjunktiviitti, luomitulehdus, luomenreunan uloskääntymä (ektropium), kyynelteiden ahtauma
<b>Sydän</b>	
Hyvin yleinen	Sydänlihaskemian merkit EKG:ssä
Yleinen	Sydäninfarkti, angina pectoris
Melko harvinainen	Rytmihäiriö, sydänlihaskemia, myokardiitti, sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen kardiomyopatia, sydänperäinen sokki
Hyvin harvinainen	Sydämen pysähdys, äkillinen sydänkuolema
Tuntematon	Sydämensisäinen trombi, perikardiitti, stressikardiomyopatia (takotsubo-oireyhtymä)
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	Hypotensio
Harvinainen	Serebraalinen iskemia Intestinaalinen iskemia Perifeerinen iskemia Raynaudin oireyhtymä Tromboembolia Tromboflebiitti
Tuntematon	Verenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Limakalvon tulehdus, stomatiitti, esofagiitti, peräsuolen tulehdus, anoreksia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Melko harvinainen	Mahasuolikanavan haavauma Mahasuolikanavan verenvuoto Mahasuolikanavan limakalvon kuoriutumisen
Tuntematon	Veriulosteet, suoliston ilmakuplatauti
<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinainen	Maksasoluvaurio
Hyvin harvinainen	Maksanekroosi, biliaarinen nekroosi, kolekystiitti
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin yleinen	Alopesia Palmoplantaarinen erytrodysestesia (käsi-jalka-oireyhtymä)
Melko harvinainen	Dermatiitti Ihon kuivuminen Ihon halkeilu, syöpyminen Eryteema Kutiseva makulopapulaarinen ihottuma

	Eksanteema Nokkosihottuma Valoherkkyys Ihon hyperpigmentaatio Hyperpigmentaatio tai depigmentaatio suonten lähellä Kynsien pigmentaatio Kynsien dystrofia Kynsivallin sairaudet Paronykia Kynnen irtoaminen
Tuntematon	Kutaaninen lupus erythematosus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinainen	Atsoospermia, ovulaatiohäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Viivästynyt haavan paraneminen, nenäverenvuoto, huonovointisuus Heikkous Uupumus
Tuntematon	Kuume, rintakipu, injektioaikan värjäytyminen

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Myelosuppressio

Myelosuppression havaitun alkamisajankohdan vaihteluväli oli 7–10 vuorokautta, nadiiri 9–14 vuorokautta, ja parantumisen ajankohdan vaihteluväli 21–28 vuorokautta.

#### Sydän

Kardiotoksiset haittavaikutukset esiintyvät pääasiallisesti ensimmäisen hoitosyklin aikana tai joidenkin tuntien kuluessa siitä. Kardiotoksisuuden riski on lisääntynyt potilailla, joilla on aiempi sepelvaltimotauti tai kardiomyopatia (ks. kohta 4.4).

#### Maksa ja sappi

Maksanekroosin kuolemantapauksia on ilmoitettu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

### 4.9 Yliannostus

Liian suuri annostus tai liian pitkä hoito voivat aiheuttaa hengenvaarallisia myrkytysoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, mahasuolikanavan haavaumia ja verenvuotoa, luuytimen lamaa (ml.

trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi).

Hoitoon kuuluu lääkkeen annon lopettaminen ja tukitoimenpiteet (ks. kohta 4.4).

Yliannoksen saaneiden potilaiden verenkuvaa on seurattava vähintään neljä viikkoa. Poikkeavuudet on hoidettava asianmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: **syöpälääkkeet, antime taboliitit**; pyrimidiinianalogit  
ATC-koodi: L01BC02.

#### Vaikutusmekanismi

Fluorouracil Accord on urasiilin analogi, ribonukleinihapon komponentti. Lääkkeen uskotaan toimivan antimetaboliittina. Solun sisällä tapahtuvan aktiiviseksi deoksinukleotidiksi muuttumisen jälkeen se vaikuttaa DNA-synteesiin estämällä deoksiuridyylihapon muuttumisen tymidyylihapoksi soluentsyymin, tymidylaattisyntetaasin, kautta. Fluorouracil Accord saattaa myös yhdistyä RNA:han estäen RNS-synteesiä.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Nopean laskimonsisäisen annon (10–15 mg/kg) jälkeen huippupitoisuudet plasmassa (24–125 mikrog/ml) saavutetaan muutamassa minuutissa.

#### Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen Fluorouracil Accord jakaantuu kehon nesteiden kautta ja häviää verestä kolmen tunnin kuluessa. Se kulkeutuu pääasiassa aktiivisesti jakautuviin kudoksiin ja tuumoreihin nukleotidiksi muuttumisen jälkeen. Fluorouracil Accord kulkeutuu helposti aivoselkäydinnesteeseen ja aivokudokseen.

#### Biotransformaatio

5-fluorourasiili hajoaa vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH 2) dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymin välityksellä. Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkaan, jolloin muodostuu 5-fluoro-ureidopropionihappoa (FUPA). Lopuksi  $\beta$ -ureidopropionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alaniiniksi (FBAL), joka erittyy virtsaan. Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin aktiivisuus on reaktion nopeutta rajoittava vaihe. DPD:n puutos voi lisätä 5-fluorourasiilin toksisuutta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Pääosa fluorourasiilista metaboloituu nopeasti maksassa biologisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

#### Eliminaatio

Laskimonsisäisen annon jälkeen plasmaeliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 16 minuuttia ja sen eliminoituminen on annosriippuvaista. Fluorourasiilin laskimonsisäisen kertaannoksen jälkeen noin 15 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan kuuden tunnin kuluessa. Yli 90 % tästä erittyy ensimmäisen tunnin kuluessa. Loppuosa metaboloituu pääasiassa maksassa urasiiliin liittyvien tavanomaisten kehon mekanismien välityksellä.

#### Erityisryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla fluorourasiilin biotransformaatio ja/tai eliminaatio on viivästynyt, mikä voi edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla, kissoilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa toistuvilla fluorourasiiliannoksilla on esiintynyt haittavaikutuksia. Pääasialliset kohde-elimet rotilla olivat ruuansulatuskanava, hemolymfopoeettinen järjestelmä, maksa, munuaiset ja kivekset. Kardiotoksisuutta havaittiin rotilla ja neurotoksisuutta kissoilla ja koirilla.

Fluorourasiili oli genotoksinen useimmissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Ei-kliiniset tiedot eivät ole vakuuttavia karsinogeenisuuden kohdalla. Tästä huolimatta karsinogeenisuuden riskiä ei kuitenkaan voida täysin poissulkea.

Toistuvan annoksen toksisuustutkimusten tulokset osoittavat, että fluorourasiili voi mahdollisesti vaikuttaa urosrottien lisääntymiskykyyn ja hedelmällisyyteen. Fluorourasiili oli toksista miessukupuolielimille aiheuttaen muutoksia spermatogonian kromosomijärjestyksessä, spermatogonioiden erilaistumisen estymistä ja ohimenevää hedelmättömyyttä urosrotilla. Naarasrotille viikoittain kolmen viikon ajan annettu annos  $\geq 25$  mg/kg (0,33 x ihmisen annoksesta 12 mg/kg perustuen kehon pinta-alaan) aiheutti heikentynyttä hedelmällisyyttä, alkioiden puutosta ja lisääntynyttä kromosomien epämuodostumista alkioissa.

Fluorourasiili oli sekä sikiötoksinen ja teratogeeninen hiirille, rotille ja hamstereille. Eläinkokeissa (joissa annos oli 1–3 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu maksimiannos) havaittujen teratogeenisten vaikutusten perusteella fluorourasiilia voidaan pitää aineena, joka voi aiheuttaa epämuodostumia sikiölle. Sikiön epämuodostumia olivat suulaen halkio, luustohäiriöt, epämuodostuneet ulokkeet ja hännät. Fluorourasiilin mahdollisia vaikutuksia perinataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen ei ole tutkittu eläinkokein. Rotilla fluorourasiilin on havaittu läpäisevän veri-istukkaesteen ja aiheuttavan sikiökuolleisuutta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)  
Suolahappo (pH:n säätämistä varten)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Fluorouracil Accord on yhteensopimaton seuraavien kanssa: foliinihappo, karboplatiini, sisplatiini, sytarabiini, diatsepaami, doksorubisiini, droperidoli, filgrastiimi, galliumnitraatti, metotreksootti, metoklopramidi, morfiini, ondansetroni, parenteraalinen ravinto, vinorelbiini, muut antrasykliinit.

Valmistettavat liuokset ovat emäksisiä ja on suositeltavaa, että vältetään niiden sekoittamista happamien lääkkeiden tai valmisteiden kanssa.

Koska yhteensopivuustutkimukset puuttuvat, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

Avaamattoman injektiopullon kesto aika

2 vuotta.

Injektiopullo ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

#### Laimentamisen jälkeinen kesto aika

Käytössä: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:een lämpötilassa, kun laimentimena käytetään 5-prosentista glukoosiliuosta tai 0,9-prosentista natriumkloridiliuosta tai injektionesteisiin käytettävää vettä ja fluorourasiilin pitoisuus on 0,98 mg/ml.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, kesto aika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Fluorouracil Accord -injektionesteen pH on 8,9 ja lääkkeen maksimaalinen stabiilius on pH-alueella 8,6–9,4.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Jos valmistetta on säilytetty liian kylmässä, liukseen on saattanut muodostua sakkaa. Liuota sakka lämmittämällä injektioneste (enintään 60 °C:een) ja ravistamalla pulloa. Anna liuoksen jäähtyä ruumiinlämpöiseksi ennen antoa. Valmiste tulee hävittää, jos liuos näyttää ruskealta tai tummankeltaiselta.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Fluorouracil Accord -injektioneste 50 mg/ml, 5 ml on pakattu 5 ml:n tyyppin I lasista valmistettuihin injektio pulloihin, joissa on kumitulppa.

Fluorouracil Accord -injektioneste 50 mg/ml, 10 ml on pakattu 10 ml:n tyyppin I lasista valmistettuihin injektio pulloihin, joissa on kumitulppa.

Fluorouracil Accord -injektioneste 50 mg/ml, 20 ml on pakattu 20 ml:n tyyppin I lasista valmistettuihin injektio pulloihin, joissa on kumitulppa.

Fluorouracil Accord -injektioneste 50 mg/ml, 50 ml on pakattu 50 ml:n tyyppin I lasista valmistettuihin injektio pulloihin, joissa on kumitulppa.

Fluorouracil Accord -injektioneste 50 mg/ml, 100 ml on pakattu 100 ml:n tyyppin I lasista valmistettuihin injektio pulloihin, joissa on kumitulppa.

Pakkauskoot:

Pakkaus, jossa 1 x 5 ml:n injektio pullo

Pakkaus, jossa 1 x 10 ml:n injektio pullo

Pakkaus, jossa 1 x 20 ml:n injektio pullo

Pakkaus, jossa 1 x 50 ml:n injektio pullo

Pakkaus, jossa 1 x 100 ml:n injektio pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

#### **Sytotoksisten aineiden käsittelyohjeet**

Fluorourasiilia saa antaa vain pätevä lääkäri tai sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta sytostaattien käytöstä syövän hoidossa.

Fluorouracil Accord -injektionesteen saa valmistaa antoa varten vain ammattihenkilöt, jotka ovat saaneet koulutuksen valmisteen turvallista käyttämistä varten. Valmistuksen saa tehdä vain aseptisessä kaapissa tai huoneessa, joka on tarkoitettu sytotoksisten aineiden valmistukseen.

Roiskeiden varalta käyttäjien tulee suojata itsensä käsineillä, kasvosuojaimella, silmäsuojaimilla ja kertakäyttöisellä esiliinalla, ja roiskunut tuote täytyy pyyhkiä imukykyisellä materiaalilla, jota pidetään lähettävillä tätä tarkoitusta varten. Alue tulee sen jälkeen puhdistaa ja kaikki kontaminoitunut materiaali siirtää sytotoksisten jätteiden säkkiin tai laatikkoon, joka sinetöidään polttamista varten.

### **Kontaminaatio**

Fluorouracil Accord on ärsytystä aiheuttava, ja kontaktia ihoon ja limakalvoihin tulee välttää.

Iho- tai silmäkontaktin tapahtuessa tulee kontaminoitunut alue pestä runsaalla määrällä vettä tai normaalilla suolaliuksella. Ihon ohimenevän kirvelyn hoitoon voidaan käyttää 1 % hydrokortisonivoidetta. Lääkärin hoitoon tulee hakeutua, jos valmistetta on joutunut silmiin tai jos valmistetta on hengitetty sisään tai nielty.

### **Ensiapu**

Silmäkontakti: Huuhtelee heti vedellä ja hakeudu lääkäriin.

Ihokontakti: Pese perusteellisesti saippualla ja vedellä ja riisu kontaminoituneet vaatteet.

Sisään hengitys, nieleminen: Hakeudu lääkäriin.

### **Valmistusohjeet:**

a) Sytotoksiset aineet saa valmistaa antoa varten vain ammattihenkilöt, jotka ovat saaneet koulutuksen valmisteen turvallista käyttämistä varten.

b) Sellaiset toimenpiteet kuin jauheen valmistus ja jakaminen ruiskeisiin täytyy suorittaa niille varatulla alueella.

c) Näitä toimenpiteitä suorittavan henkilökunnan tulee olla riittävästi suojautunut erityisellä vaatetuksella, kahdella käsineparilla, joista yksi on valmistettu lateksista ja toinen PVC:stä (lateksikäsineitä käytetään PVC-käsineen alla), sillä tämä suojaa erilaisten syöpälääkkeiden imeytymiseltä, sekä silmien suojuksia. Luerlock-ruiskuja ja -liittimiä tulee aina käyttää sekä sytotoksisten aineiden valmistuksessa että niiden annossa.

(d) Raskaana oleva henkilökunnan jäsen ei saa käsitellä sytotoksisia aineita.

(e) Ota selvää paikallisista ohjeista.

### **Hävittäminen**

Ruiskeet, pakkaukset, imukykyiset materiaalit, liuos ja muu kontaminoitunut materiaali tulee laittaa paksuun muovisäkkiin tai muuhun läpäisemättömään pakkaukseen, joka merkitään sytotoksiseksi jätteeksi ja poltetaan vähintään 700 °C:een lämpötilassa.

Kemiallinen inaktivointi voidaan saavuttaa 5-prosenttisella natriumhypokloriitilla 24 tunnin kuluessa.



## **Käyttöohjeet**

### **Laimentimet**

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:een lämpötilassa, kun laimentimena käytetään 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta tai injektionesteisiin käytettävää vettä ja fluorourasiilin pitoisuus on 0,98 mg/ml.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, kesto aika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Valmiste tulee hävittää, jos liuos näyttää ruskealta tai tummankeltaiselta.

Liuosten jätteet tulee hävittää käytön jälkeen: älä valmista moniannoskäyttöön.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23977

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.5.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.04.2014

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.03.2024

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluorouracil Accord 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Fluorouracil Accord innehåller 50 mg fluorouracil (i form av natriumsalt bildat *in situ*).

En 5 ml injektionsflaska innehåller 250 mg fluorouracil.

En 10 ml injektionsflaska innehåller 500 mg fluorouracil.

En 20 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg fluorouracil.

En 50 ml injektionsflaska innehåller 2500 mg fluorouracil.

En 100 ml injektionsflaska innehåller 5000 mg fluorouracil.

### Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektions- /infusionsvätska, lösning

En klar, färglös till svagt gul lösning, praktiskt taget fri från partiklar, med ett pH-värde mellan 8,6 och 9,4.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Fluorouracil Accord är avsett för vuxna.

Fluorouracil Accord är avsett för behandling av följande maligniteter och sjukdomsområden:

- vid behandling av metastasisk kolorektal cancer
- som tillägsbehandling vid kolon- och rektalcancer
- vid behandling av avancerad magsäckscancer
- vid behandling av avancerad pankreascancer
- vid behandling av avancerad esofagealcancer
- vid behandling av avancerad eller metastasisk bröstcancer
- som tillägsbehandling för patienter med operabel primär invasiv bröstcancer
- vid behandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitels cancer i huvud och hals hos tidigare obehandlade patienter
- vid behandling av lokalt återkommande eller metastasisk skivepitelcancer i huvud och hals

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

5-fluorouracil bör endast administreras under tillsyn av läkare med omfattande erfarenhet av cytotoxisk behandling.

Patienterna måste övervakas noggrant och ofta under behandlingen. Nyttan med behandlingen bör noggrant vägas mot dess risker för varje enskild patient innan behandling sätts in.

### Administreringsätt

5-fluorouracil kan administreras som intravenös injektion, som bolusinjektion, som infusion eller som kontinuerlig infusion i upp till flera dagar.

Detta är allmänna råd. Se lokala eller internationella riktlinjer för en mer uppdaterad rekommendation.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet samt anvisningar om spädning före administrering finns i avsnitt 6.6.

### Intravenös administration:

Dosen och behandlingsschemat för 5-fluorouracil beror på vald behandlingsregim, indikation, allmänstatus och tidigare behandling av patienten. Behandlingsregimerna varierar vid kombination av 5-fluorouracil och andra cytotoxiska medel och vid dos av samtidigt använd folinsyra.

Antal behandlingscykler skall avgöras av behandlande läkare i enlighet med lokala behandlingsprotokoll och riktlinjer samt med hänsyn till behandlingsresultat och tolerabilitet för varje enskild patient.

Den initiala behandlingen skall ges på sjukhus.

Dosreduktion tillråds för patienter med något av följande:

1. Kakexi
2. Större kirurgiskt ingrepp inom de 30 föregående dagarna
3. Nedsatt benmärgsfunktion
4. Nedsatt lever- eller njurfunktion

Vuxna och äldre patienter som får 5-fluorouracil bör kontrolleras för hematologisk (antal blodplättar, leukocyter och granulocyter), gastrointestinal (stomatit, diarré, blödning från mag-/tarmkanalen) och neurologisk toxicitet före varje dos och om nödvändigt kan dosen 5-fluorouracil minskas eller dosuppehåll göras.

Behovet att justera dosen eller upphöra med läkemedlet beror på förekomsten av biverkningar. Hematologisk toxicitet, som t.ex. minskat antal leukocyter ( $\leq 3,5 \cdot 10^9/l$ ) och/eller blodplättar ( $\leq 100 \cdot 10^9/l$ ) kan utgöra skäl för att avbryta behandlingen. Behandlande läkare avgör, baserat på den kliniska bilden, om och när behandlingen skall återupptas.

### **Kolorektal cancer:**

5-fluorouracil används vid behandling av kolon- och rektalcancer i flera behandlingsregimer. 5-fluorouracil används företrädesvis tillsammans med folinsyra. Vanliga behandlingsregimer kombinerar även 5-fluorouracil och folinsyra med andra kemoterapeutiska medel, som t.ex. irinotekan (FOLFIRI och FLIRI), oxaliplatin (FOLFOX) eller både irinotekan och oxaliplatin (FOLFIRINOX).

Det vanligen använda dosintervallet för 5-fluorouracil varierar från 200-600mg/m<sup>2</sup> kroppsytta. Dosen varierar också beroende på om administreringen görs som intravenös bolusinjektion eller som kontinuerlig intravenös infusion.

Dosschemat varierar även beroende på kemoterapiregimen, och dosen för 5-fluorouracil kan upprepas en gång i veckan, varannan vecka eller en gång i månaden.

Antalet cykler varierar i enlighet med de behandlingsregimer som används och beror även på det kliniska beslut som baseras på behandlingsresultat och tolerabilitet.

### **Bröstcancer:**

5-fluorouracil används allmänt i kemoterapiregimer i kombination med cyklofosfamid och metotrexat (CMF), eller epirubicin, cyklofosfamid (FEC) eller metotrexat och leukovorin (MFL). Det vanliga dosintervallet är 500-600 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta som en intravenös bolusinjektion som upprepas efter behov var 3-4:e vecka. Vid tilläggsbehandling av primär invasiv bröstcancer görs behandlingen vanligen i 6 cykler.

### **Magsäckscancer och cancer i gastroesofageala övergången**

Perioperativ kemoterapi med ECF-regim (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil) rekommenderas för närvarande. Rekommenderad dos av 5-fluorouracil är 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta per dag i form av kontinuerlig intravenös infusion i 3 veckor. 6 cykler rekommenderas, men detta beror på behandlingsresultat och hur väl patienten tolererar läkemedlet.

### **Esofageal cancer:**

5-fluorouracil används allmänt i kombination med cisplatin eller med cisplatin och epirubicin eller med epirubicin och oxaliplatin. Dosen varierar mellan 200-1000 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta per dag i form av kontinuerlig intravenös infusion under flera dagar och upprepas cykliskt beroende på regim.

För cancer som involverar den nedre delen av esofagus rekommenderas vanligen perioperativ kemoterapi med ECF-regim (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil). Rekommenderad dos av 5-fluorouracil är 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta per dag i form av kontinuerlig intravenös infusion under 3 veckor, cykliskt upprepad.

För information om administrering av 5-fluorouracil/cisplatin i kombination med strålbehandling, se litteraturen.

### **Pankreas cancer:**

5-fluorouracil används företrädesvis i kombination med folinsyra eller gemcitabin. Dosen varierar mellan 200- 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta per dag i form av intravenös bolusinjektion eller intravenös infusion, beroende på regim och upprepas cykliskt.

### **Cancer i huvud och hals:**

5-fluorouracil används företrädesvis i kombination med cisplatin eller karboplatin. Dosen varierar mellan 600- 1200 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta per dag i form av kontinuerlig intravenös infusion under flera dagar och upprepas cykliskt, beroende på regim.

För information om administrering av 5-fluorouracil/cisplatin eller karboplatin i kombination med strålbehandling, se litteraturen.

### **Särskilda populationer**

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet skall iaktas och dosen kan behöva minskas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

### **Pediatrik population**

Fluorouracil Accord rekommenderas inte till barn på grund av avsaknad av data rörande säkerhet och

effekt.

### Äldre

Inga dosanpassningar till äldre rekommenderas, men försiktighet bör iakttas för att ta hänsyn till eventuella samtidiga sjukdomar vid dosbestämning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Behandling med Fluorouracil Accord är kontraindicerad till patienter som:

- är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- lider av eventuella allvarliga infektioner (t ex Herpes zoster, vattkoppor)
- är allvarligt försvagade
- lider av benmärgsdepression efter strålningsbehandling eller behandling med andra antineoplastiska medel
- får behandling av icke-malign sjukdom
- har gravt nedsatt leverfunktion
- har behandlats med brivudin, sorivudin eller deras kemiskt besläktade analoger vilka är potenta hämmare av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD), ett fluorouracilmetaboliserande enzym (se avsnitt 4.5); det måste gå minst 4 veckor mellan administrering av fluorouracil och brivudin, sorivudin eller deras kemiskt besläktade analoger
- är homozygotiska för dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)
- är ammande kvinnor (se avsnitt 4.6)
- har känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist) (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Fluorouracil Accord bör endast ges av, eller under strikt överinseende av, en kvalificerad läkare som är väl förtrogen med användningen av potenta antimetaboliter och har möjlighet att regelbundet övervaka de kliniska, biokemiska och hematologiska effekterna under och efter administrationen.

Alla patienter bör läggas in på sjukhus för den initiala behandlingen.

#### Hematologiska effekter

Fluorouracil kan orsaka myelosuppression (inklusive men inte begränsat till leukopeni, granulocytopeni, pancytopeni och trombocytopeni).

Adekvat behandling med fluorouracil åtföljs vanligen av leukopeni; det lägsta antalet vita blodkroppar inträffar vanligen mellan dag 7 och dag 14 i första behandlingskuren, men kan ibland dröja ända till dag 20. Antalet vita blodkroppar är vanligen normalt dag 30. Daglig övervakning av blodplättar och vita blodkroppar rekommenderas och behandlingen bör avbrytas om blodplättarna sjunker under  $100 \cdot 10^9/l$  eller de vita blodkropparna sjunker under  $3,5 \cdot 10^9/l$ . Om de vita blodkropparna sjunker under  $2,0 \cdot 10^9/l$ , och särskilt vid granulocytopeni, rekommenderas att patienten placeras i skyddsisolering på sjukhus och behandlas på tillämpligt sätt för att förhindra systemisk infektion.

Kliniska konsekvenser av svår myelosuppression inkluderar infektioner. Dessa infektioner kan vara milda, men även vara svåra och ibland dödliga.

#### Gastrointestinala biverkningar

Behandlingen bör även avbrytas vid första tecken på oral ulceration samt vid tecken på gastrointestinala biverkningar, som t ex stomatit, diarré, blödning från magtarmområdet eller annat ställe. Skillnaden mellan en effektiv dos och en toxisk dos är liten och en behandlingsrespons utan

toxicitet är därför osannolik. Försiktighet måste därför iaktas vid urval av patienter för behandling och vid dosjustering. Behandlingen bör avbrytas vid grav toxicitet.

#### Patienter med särskilda risker

Fluorouracil bör användas med extrem försiktighet till patienter som tidigare har fått hög dos av strålning mot bäckenet eller alkyliserande medel och till patienter som har utbredd benmärgsengagemang genom metastaserande tumörer. Behandling med fluorouracil kan leda till ökad nekros orsakad av strålning.

Patienter som behandlas med fenytoin och fluorouracil samtidigt bör testas regelbundet med avseende på eventuellt förhöjda plasmanivåer av fenytoin. (se avsnitt 4.5)

Särskild försiktighet ska iaktas vid behandling av äldre eller försvagade patienter eftersom dessa patienter kan löpa ökad risk för svår toxicitet.

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

Fluorouracil bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller gulsot.

#### Kardiotoxicitet

Kardiotoxicitet har associerats med fluoropyrimidinbehandling, inklusive myokardinfarkt, angina, arytmier, myokardit, kardiogen chock, plötsligt dödsfall, stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom) och elektrokardiografiska förändringar (inklusive mycket sällsynta fall av QT-förlängning). Dessa biverkningar är vanligare hos patienter som får kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil snarare än bolusinjektion. Tidigare anamnes på kransartärsjukdom kan vara en riskfaktor för vissa hjärtbiverkningar. Försiktighet ska således iaktas vid behandling av patienter som upplever bröstsmärta under behandling, eller patienter med en anamnes på hjärtsjukdom. Hjärtfunktion ska kontrolleras regelbundet under behandling med fluorouracil. Vid svår kardiotoxicitet ska behandlingen sättas ut.

#### Immunsuppressiva effekter

Vaccination med ett levande vaccin bör undvikas till patienter som får 5-fluorouracil på grund av risken för allvarliga eller dödliga infektioner. Kontakt med personer som nyligen har behandlats med poliovirusvaccin bör undvikas. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

#### Hand-fotsyndrom

Administrering av fluorouracil har associerats med uppkomst av på palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, även kallat hand-fotsyndrom. Kontinuerlig infusion av fluorouracil kan öka incidensen och svårighetsgraden av palmar-plantar erytrodysestesi. Behandlingsavbrott följs av successivt upphörande under 5 till 7 dagar.

#### Encefalopati

Fall av encefalopati (inklusive hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom [PRES]) som associeras med behandling med 5-fluorouracil har rapporterats efter godkännande för försäljning. Tecken eller symtom på encefalopati är förändrad mental status, förvirringstillstånd, desorientering, koma eller ataxi. Om en patient utvecklar något av dessa symtom, gör uppehåll i behandlingen och testa omedelbart ammoniaknivåerna i serum. Vid förhöjda ammoniaknivåer i serum ska ammoniaksänkande behandling sättas in. Hyperammonemisk encefalopati förekommer ofta tillsammans med laktacidosis.

Försiktighet är nödvändig vid administrering av fluorouracil till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion kan ha en ökad risk för hyperammonemi och hyperammonemisk encefalopati.

### Tumörlyssyndrom

Fall av tumörlyssyndrom i samband med behandling med fluorouracil har rapporterats från källor efter godkännande för försäljning. Patienter med ökad risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperurikemi, hög tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noga. Förebyggande åtgärder (t.ex. hydrering, korrigerande av höga halter av urinsyra) bör övervägas.

### Dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist)

DPD-aktiviteten är hastighetsbegränsande vid katabolismen av 5-fluorouracil (se avsnitt 5.2). Patienter med DPD-brist har därför en ökad risk för fluoropyrimidinrelaterad toxicitet, vilket innefattar t ex stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet.

Toxicitet associerat med DPD-brist uppkommer vanligtvis under den första behandlingscykeln eller efter doshöjning.

### Total DPD-brist

Total DPD-brist är sällsynt (0,01-0,5 % av kaukasier). Patienter med total DPD-brist löper en hög risk för livshotande eller fatal toxicitet och ska inte behandlas med Fluorouracil Accord (se avsnitt 4.3).

### Partiell DPD-brist

Partiell DPD-brist uppskattas förekomma hos 3-9 % av den kaukasiska populationen. Patienter med partiell DPD-brist löper en högre risk för allvarlig och potentiellt livshotande toxicitet. En sänkt startdos bör övervägas för att begränsa toxiciteten. DPD-brist bör betraktas som en parameter som ska vägas in tillsammans med andra rutinåtgärder för dosreduktion. En sänkning av startdosen kan påverka behandlingens effekt. Vid frånvaro av allvarlig toxicitet kan efterföljande doser ökas under noggrann övervakning.

### Test för DPD-brist

Fenotyp- och/eller genotypstest rekommenderas innan behandling med Fluorouracil Accord inleds, trots att det råder osäkerhet om vilka testmetoder som är optimala före behandlingen. Man bör ta hänsyn till gällande kliniska riktlinjer.

### Genotypkaraktärisering av DPD-brist

Genom att testa för sällsynta mutationer i DPYD-genen kan patienter med DPD-brist identifieras innan behandling inleds.

De fyra DPYD-varianterna c.1905+1G>A (även känd som DPYD\*2A), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3 kan orsaka total avsaknad eller minskning av enzymaktivitet hos DPD. Även andra sällsynta varianter kan vara förknippade med en ökad risk för allvarlig eller livshotande toxicitet.

Vissa homozygota och sammansättningar av heterozygota mutationer i DPYD-genens lokus (t ex kombinationer av de fyra varianterna med minst en allel av c.1905+1G>A eller c.1679T>G), är kända för att orsaka total eller nästan total avsaknad av enzymaktivitet hos DPD.

Patienter med vissa heterozygotiska DPYD-varianter (innefattande varianter av c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) har en förhöjd risk för allvarlig toxicitet när de behandlas med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygota genotypen c.1905+1G>A i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1 %, 1,1 % för c.2846A>T, 2,6-6,3 % för c.1236G>A/HapB3-varianter och 0,07 till 0,1 % för c.1679T>G.

Information om frekvens för dessa fyra DPYD-varianter hos andra populationer än kaukasier är begränsad. För närvarande anses de fyra DPYD-varianterna (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) praktiskt taget saknas i populationer av afrikansk (afroamerikansk) eller asiatisk härkomst.

### Fenotypkaraktärisering av DPD-brist

Vid fenotypkaraktärisering av DPD-brist rekommenderas mätning av blodnivåer av det endogena DPD-substratet uracil (U) i plasma innan behandling.

Förhöjd koncentration av uracil innan behandling är associerat med en ökad risk för toxicitet. Trots att det råder osäkerhet om vilka tröskelvärden för uracil som definierar total och partiell DPD-brist, bör uracilnivåer i blod  $\geq 16$  ng/ml och  $< 150$  ng/ml betraktas som en indikation för partiell DPD-brist och förknippas med en ökad risk för fluoropyrimidintoxicitet. Uracilnivåer i blod  $\geq 150$  ng/ml bör betraktas som en indikation för total DPD-brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal fluoropyrimidintoxicitet.

### Terapeutisk läkemedelsövervakning (TDM) av 5-fluorouracil

Terapeutisk läkemedelsövervakning av 5-fluorouracil kan förbättra det kliniska utfallet hos patienter som får kontinuerliga infusioner av 5-fluorouracil genom att sänka toxiciteten och förbättra effekten. AUC ska vara mellan 20 och 30 mg x h/l.

### Fotosensitivitetsreaktioner

Vissa patienter kan uppleva fotosensitivitetsreaktioner efter administrering av fluorouracil och patienterna bör varnas att undvika långvarig exponering för solljus (se avsnitt 4.8).

### Kombination av 5-fluorouracil med folinsyra

Toxicitetsprofilen för 5-fluorouracil kan förstärkas eller förändras av folinsyra. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukositt, stomatit och/eller diarré, vilka kan vara dosbegränsande. När 5-fluorouracil och folinsyra används i kombination måste dosen fluorouracil minska mer vid toxicitet än när enbart fluorouracil används. Toxiciteter som iakttagits hos patienter som behandlats med kombinationen liknar dem som observerats hos patienter som behandlats med enbart 5-fluorouracil.

Gastrointestinala toxiciteter är en mer vanlig iakttagelse och kan vara allvarigare eller till och med livshotande (särskilt stomatit och diarré). I svåra fall måste 5-fluorouracil och folinsyra sättas ut och stödjande intravenös behandling sättas in. Patienterna skall instrueras att omedelbart rådfråga sin behandlande läkare om de får stomatit (lätta till måttliga sår) och/eller diarré (vattnig avföring) två gånger om dagen.

Natrium:

En fluorouracilinjektion BP innehåller 7,78 mmol (178,2 mg) natrium per maximal dagsdos (600 mg/m<sup>2</sup>). Detta bör beaktas av patienter på en kontrollerad natriumdiet.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Brivudin och sorivudin

Brivudin, sorivudin och deras kemiskt besläktade analoger hämmar irreversibelt DPD vilket leder till en signifikant ökning av fluorouracilexponeringen. Detta kan leda till ökade fluoropyrimidinrelaterade toxiciteter med eventuellt dödligt resultat. Därför kan antingen en annan antiviral behandling användas eller minst 4 veckor passera mellan administrering av fluorouracil och brivudin, sorivudin eller deras analoger och start av fluorouracilbehandling (se avsnitt 4.3). Vid oavsiktlig administrering av nukleosidanaloger som hämmar DPD-aktivitet till patienter som behandlas med fluorouracil, ska effektiva åtgärder vidtas för att minska fluorouraciltoxicitet. Omedelbar sjukhusinläggning rekommenderas.

### Cytotoxiska medel

Flera olika medel har rapporterats biokemiskt modulera fluorouracils antitumöreffekt eller toxicitet. Vanliga läkemedel i denna kategori inkluderar metotrexat, metronidazol, folinsyra, interferon alfa och allopurinol.

Kalciumfolinat (folinsyra)Folinsyra ökar bindningen av fluorouracil till tymidylatsyntas. Både effekt



och toxicitet hos 5-fluorouracil kan öka när 5-fluorouracil används i kombination med folinsyra. Biverkningarna kan bli mer intensiva och svåra diarréer kan uppstå. Livshotande diarréer har iakttagits när 600 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil (i.v. bolus en gång i veckan) administrerats med folinsyra.

I kombination med andra myelosuppressiva ämnen är dosjustering nödvändig. Samtidig eller tidigare strålbehandling kan kräva dosreducering. Antracyklinernas kardiotoxicitet kan vara förhöjd.

Fluorouracil Accord bör undvikas i kombination med klozapin på grund av ökad risk för agranulocytos.

Ökad incidens av cerebral infarkt har rapporterats hos patienter med orofaryngeal cancer som behandlats med fluorouracil och cisplatin.

#### Fenytoin

Halten av fenytoin ska kontrolleras regelbundet hos patienter som tar fluorouracil och fenytoindosen kan behöva minskas. Toxicitet associerad med förhöjd koncentration av fenytoin i plasma har rapporterats vid samtidig användning av fenytoin och fluorouracil eller dess analoger. Formella läkemedelsinteraktionsstudier med fenytoin har inte utförts men interaktionsmekanismen tros vara hämning av isoenzymerna CYP2C9 eller CYP2C19 av fluorouracil (se avsnitt 4.4).

#### Warfarin

Påtagliga förlängningar av protrombintid och INR-förhöjningar har rapporterats hos några patienter som stabiliserats på warfarinbehandling efter initiering av fluorouracilregimer. Adekvat antikoagulationsvar på behandling med warfarin och annat kumarinderivat ska kontrolleras regelbundet hos patienter som tar fluorouracil.

Cimetidin, metronidazol och interferon kan öka nivån av 5-fluorouracil i plasma och därmed öka toxiciteten hos 5-fluorouracil.

Fluorouracil Accord förstärker effekten av andra cytostatiska läkemedel och effekten av strålningsbehandling (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som fick cyklofosfamid, metotrexat och 5-fluorouracil resulterade tillägg av tiaziddiuretika i en mer uttalad minskning av antalet granulocyter jämfört med patienter som inte fick tiazider.

Hepatotoxicitet (en ökning av alkalinfosfater, transaminaser eller bilirubin) har vanligt iakttagits hos patienter som fått 5-fluorouracil i kombination med levamisol.

Hos patienter med bröstcancer har en kombinationsbehandling med cyklofosfamid, metotrexat, 5-fluorouracil och tamoxifen rapporterats öka risken för tromboemboliska händelser.

Allvarlig, potentiellt livshotande mukositis kan uppstå efter samtidig administration av vinorelbin och 5-fluorouracil/folinsyra.

Vaccinering med levande vaccin bör undvikas hos immunkomprometterade patienter.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att inte bli gravida och ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med fluorouracil och under minst 6 månader efter avslutad behandling. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid när hon tar läkemedlet, ska patienten få fullständig information om den eventuella risken för fostret och genetisk vägledning rekommenderas om lämpligt och tillgängligt.

### Graviditet

Fluorouracil kan skada fostret när det administreras till gravida kvinnor. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier från gravida kvinnor men fosterskador och missfall har rapporterats. Baserat på teratogena effekter detekterade i djurstudier kan fluorouracil anses vara ett medel som kan orsaka medfödda missbildningar (se avsnitt 5.3). Fluorouracil ska endast användas under graviditet om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret. Framgångsrika graviditeter har rapporterats hos patienter som har fått kemoterapi under den andra och tredje trimestern.

### Amning

Eftersom det är okänt om fluorouracil utsöndras i bröstmjölken måste amningen avbrytas om modern behandlas med fluorouracil (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Effekter av fluorouracil på könskörtlar och reproduktionskapacitet hos människa är inte helt klarlagd. Djurstudier har emellertid indikerat nedsatt fertilitet hos hanar och honor (se avsnitt 5.3). Troligen påverkar även läkemedel som hämmar DNA, RNA och proteinsyntesen (såsom fluorouracil) gametogenesisen.

Män som behandlas med Fluorouracil Accord avråds från att bli far till ett barn under behandlingen och 3 månader därefter. Råd om fertilitetsbehandling bör sökas av både manliga och kvinnliga patienter före behandlingen då det finns en möjlighet att behandlingen orsakar irreversibel infertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har gjorts.

Fluorouracil Accord kan ge biverkningar som till exempel illamående och kräkningar. Det kan även ge upphov till oönskade effekter på nervsystemet och förändringar i seendet som skulle kunna påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med Fluorouracil Accord med följande frekvenser:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),

Vanliga ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ),

Sällsynta ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ),

Mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ),

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga	Myelosuppression, neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, anemi, pancytopeni
Vanliga	Febril neutropeni
Ingen känd frekvens	Granulocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mycket vanliga	Bronkospasm, immunsuppression
Sällsynta	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock
<b>Infektioner och infestationer</b>	

Mycket vanliga	Infektioner, faryngit
Vanliga	Sepsis
Ingen känd frekvens	Septisk chock, neutropen sepsis, pneumoni, urinvägsinfektion, cellulit
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	EKG-förändring
<b>Endokrina systemet</b>	
Sällsynta	Ökning av tyroxin, ökning av trijodtyronin
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Hyperurikemi
Mindre vanliga	Uttorkning
Ingen känd frekvens	Nedsatt aptit, laktacidosis, tumörlöslighet
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga	Euforiskt humör
Sällsynta	Förvirringstillstånd
Mycket sällsynta	Desorientering
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mindre vanliga	Nystagmus, huvudvärk, yrsel, symtom på Parkinsons sjukdom, pyramidala tecken, somnolens
Mycket sällsynta	Leukoencefalopati, cerebellärt syndrom, dysartri, myasteni, afasi, konvulsion, koma
Ingen känd frekvens	Perifer neuropati, epilepsi, hyperammonemisk encefalopati, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Sällsynta	Njursvikt
<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga	Ökat tårflöde, dimsyn, störning i ögonrörelserna, optisk neurit, diplopi, nedsatt synskärpa, fotofobi, konjunktivit, blefarit, ektropion, dakryostenos
<b>Hjärtat</b>	
Mycket vanliga	EKG-tecken på myokardischemi
Vanliga	Myokardinfarkt, angina pectoris
Mindre vanliga	Arytmi, myokardischemi, myokardit, hjärtsvikt, kongestiv kardiomyopati, kardiogen chock
Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd, plötslig hjärtdöd
Ingen känd frekvens	Intrakardiell tromb, perikardit, stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom)
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotoni
Sällsynta	Cerebral ischemi, intestinal ischemi, perifer ischemi, Raynauds syndrom, tromboembolism, tromboflebit
Ingen känd frekvens	Blödning
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Slemhinneinflammation (stomatit, eosofagit, proktit), anorexi, diarré, illamående, kräkning

Mindre vanliga	Gastrointestinalt sår, gastrointestinal blödning, gastrointestinal mukosal exfoliering
Ingen känd frekvens	Melena, pneumatos intestinalis
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Levercellsskada
Mycket sällsynta	Levernekros, biliär skleros, kolecystit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Alopeci, palmar-plantar erythrodysestesi (hand-fotsyndrom)
Mindre vanliga	Dermatit, torr hud, fissurerosion, erytem, kliande makulopapulärt utslag, exantem, urtikaria, fotosensitivitet, hyperpigmentering av huden, hyperpigmentering eller depigmentering nära venerna, nagelpigmentering, nageldystrofi, nagelbäddssjukdom, paronyki, onykolys
Ingen känd frekvens	Kutan lupus erythematosus
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mindre vanliga	Azoospermi, ovulationsstörning
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Fördröjd sårhäkning, epistaxis, allmän sjukdomskänsla, asteni, trötthet
Ingen känd frekvens	Pyrexia, bröstsmärta, missfärgning vid injektionsstället

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Myelosuppression

Observerad debut av myelosuppression varierade mellan 7 och 10 dagar, nadir mellan 9 och 14 dagar och återhämtning skedde mellan 21 och 28 dagar.

### Hjärtat

Kardiotoxiska biverkningar uppkommer oftast under eller inom några timmar efter den första behandlingscykeln. Det finns en ökad risk för kardiotoxicitet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom eller kardiomyopati (se avsnitt 4.4).

### Lever och gallvägar

Fatala fall av levernekros har rapporterats.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Höga doser eller långvarig behandling med fluorouracil kan leda till livshotande förgiftningssymtom, t.ex. illamående, kräkningar, diarré, gastrointestinal sårbildning och blödning, benmärgsdepression (inklusive trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos).

Behandlingen består i att upphöra med läkemedlet och tillhandahålla stödåtgärder (se avsnitt 4.4).

Patienter som utsatts för överdosering av fluorouracil bör följas hematologiskt under minst fyra veckor. I händelse av avvikelser ska lämplig behandling sättas in.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel; antimetaboliter; pyrimidinalogeter  
ATC-kod: L01BC02.

#### Verkningsmekanism

Fluorouracil är en analog till uracil, som är en komponent i ribonukleinsyra. Läkemedlet tros fungera som en antimetabolit. Efter intracellulär omvandling till det aktiva deoxynukleotid interfererar det med DNA-syntesen genom att blockera omvandlingen av deoxyuridyinsyra till tymidinsyra som utförs av det cellulära enzymet tymidylsyntetas. Fluorouracil kan också vara inkorporerat i RNA och interferera med RNA-syntesen.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter snabb intravenös administrering (10-15 mg/kg) nås maximala plasmanivåer (24-125 mikrogram/ml) inom några minuter.

#### Distribution

Efter intravenös administrering distribueras fluorouracil till alla kroppsvätskor och försvinner från blodet inom 3 timmar. Det tas företrädesvis upp av aktivt delande vävnad och tumörer efter omvandling till sin nukleotid. Fluorouracil tränger snabbt in i cerebrospinalvätska (CSF) och hjärnvävnad.

#### Metabolism

5-fluorouracil kataboliseras av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) till det betydligt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). Dihydropyrimidinas klyver pyrimidinringen så att 5-fluoroureidopropionsyra (FUPA) bildas. Slutligen klyvs FUPA av  $\beta$ -ureidopropionas till en  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) som utsöndras i urinen. Aktiviteten av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) är det hastighetsbegränsande steget. Brist på DPD kan leda till ökad toxicitet av 5-fluorouracil (se avsnitt 4.3 och 4.4). Huvuddelen av fluorouracil metaboliseras snabbt i levern till farmakologiskt inaktiva metaboliter.

#### Eliminering

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga halveringstiden i plasma cirka 16 minuter; halveringstiden är dosberoende. Efter en intravenös enkeldos av fluorouracil utsöndras cirka 15 % av dosen oförändrad i urinen inom 6 timmar; mer än 90 % av detta utsöndras den första timmen. Den största delen av återstoden metaboliseras i levern av de vanliga kroppsmeکانismerna för uracil.

#### Särskilda populationer

Hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion är metabolism och/eller eliminering av fluorouracil nedsatt, vilket kan kräva dosminskning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar av fluorouracil har rapporterats vid studier med upprepad dosering på råtta, katt och hund. De organ som huvudsakligen drabbades av toxicitet hos råtta var magtarmkanalen, hemolymfopoetiska systemet, levern, njurarna och testiklarna. Kardiotoxicitet observerades hos råtta och neurotoxicitet hos katt och hund.

Fluorouracil var genotoxiskt i majoriteten av de *in vitro*- eller *in vivo*-studier som utfördes.

Icke-kliniska data går inte att bedöma med avseende på karcinogenicitet. Men risken för karcinogenicitet kan dock inte helt uteslutas.

Resultat av studier med upprepad dosering indikerar att fluorouracil har potential att påverka reproduktionsfunktion och fertilitet hos hanråttor. Fluorouracil var toxiskt för reproduktionsorgan hos hanar och ledde till förändringar av spermatogoniers kromosomorganisation, hämning av spermatogoniers differentiering och övergående infertilitet hos hanråttor. Administrering av  $\geq 25$  mg/kg (0,33 gånger en human dos på 12 mg/kg, baserat på kroppsytan) varje vecka under 3 veckor till honråttor ledde till nedsatt fertilitet hos honor, preimplantationsförlust och ökade kromosomavvikelser hos embryon.

Fluorouracil var fetotoxiskt för mus, råtta och hamster. Baserat på de teratogena effekterna detekterade i djurstudier (i vilka de doser som användes var 1 till 3 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa) kan fluorouracil anses vara ett medel som kan orsaka fostermissbildningar. Dessa inkluderar gomspalt, skelettdefekter och deformerade bihang och svansar. Eventuella effekter av fluorouracil på peri- och postnatal utveckling har inte studerats hos djur. Hos råtta har dock fluorouracil setts korsa placentabariären och orsaka fosterdödighet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Fluorouracil Accord är inkompatibel med folinsyra, karboplatin, cisplatin, cytarabin, diazepam, doxorubicin, droperidol, filgrastim, galliumnitrat, metotrexat, metoklopramid, morfin, ondansetron, parenteral nutrition, vinorelbin, andra antracykliner.

Formulerade lösningar är alkaliska och blandning med sura läkemedel eller beredningar bör undvikas. Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

Hållbarhet för öppnad flaska:

2 år

Öppnad flaska:

Använd omedelbart efter öppnande

Hållbarhet efter utspädning

Under användning: Kemisk och fysikalisk stabilitet för lösning under användning har påvisats i 24 timmar vid 25°C med 5 %-ig glukoslösning eller 0,9 %-ig NaCl-lösning eller vatten för injektionsvätskor med en fluorouracilkoncentration på 0,98 mg/ml.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringsförhållanden och förvaringstidens längd för produkt under användning.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Fluorouracil Accord har ett pH-värde på 8,9 och läkemedlet har maximal stabilitet vid pH-värden mellan 8,6 och 9,4.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

Om en fällning har bildats som ett resultat av exponering för låg temperatur, lös upp genom upphettning till 60 °C tillsammans med kraftig omskakning. Låt svalna till kroppstemperatur före användning. Produkten ska kasseras om brun eller mörkt gul färg visar sig i lösningen.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, Lösning för injektion och infusion; 5 ml har fyllts i klara typ I 5 ml glasflaskor med gummiförsegling.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, Lösning för injektion och infusion; 10 ml har fyllts i klara typ I 10 ml glasflaskor med gummiförsegling.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, Lösning för injektion och infusion; 20 ml har fyllts i klara typ I 20 ml glasflaskor med gummiförsegling.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, Lösning för injektion och infusion; 50 ml har fyllts i klara typ I 50 ml glasflaskor med gummiförsegling.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, Lösning för injektion och infusion; 100ml ml har fyllts i klara typ I 100 ml glasflaskor med gummiförsegling.

Förpackningsstorlekar:

Injektionsflaska: 5 ml

Injektionsflaska: 10 ml

Injektionsflaska: 20 ml

Injektionsflaska: 50 ml

Injektionsflaska: 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

##### **Riktlinjer för hantering av cytostatika**

Fluorouracil bör bara administreras av eller under överinseende av kvalificerad läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska läkemedel för cancer.

Fluorouracil Accord bör endast beredas av personal som har utbildats i säker användning och hantering av produkten. Beredning ska endast utföras i ett aseptiskt skåp eller rum avsett för cytostatikaberedning.

Vid spill bör användaren alltid sätta på handskar, ansiktsmask, ögonskydd och ett engångsförkläde innan medlet torkas upp med ett absorberande material som förvaras på plats för detta ändamål. Området bör därefter rengöras och allt kontaminerat material placeras i en påse eller behållare för

cytotoxiskt spill, vilken skall förslutas för förbränning.

### **Kontamination**

Fluorouracil Accord är en irriterande; kontakt med hud och slemhinnor bör undvikas.

Vid kontakt med hud eller ögon skall det påverkade området sköljas rikligt med vatten eller vanlig saltlösning. Hydrokortisonkräm 1 % kan användas för att behandla den övergående svedan på huden. Läkare bör alltid kontaktas om medlet kommer in i ögonen eller om det inhaleras eller sväljs.

### **Första hjälpen**

Kontakt med ögon: Skölj rikligt med vatten och kontakta läkare.

Kontakt med hud: Tvätta noggrant med tvål och vatten och ta av kontaminerade kläder.

Inandning, sväljning: Kontakta läkare.

### **Beredning:**

- a) Kemoterapeutiska medel bör endast beredas för administrering av medicinsk personal som fått utbildning att använda beredningen på ett säkert sätt.
- b) Förfaranden som rekonstituering av pulvret och överföring av beredningen till sprutor skall utföras i ett för ändamålet särskilt avsett område.
- c) Den personal som utför dessa uppgifter skall vara adekvat skyddade med särskilda skyddskläder, två par handskar och skyddsglasögon. Ett par handskar skall vara av latex och ett par av PVC (latex ska bäras under PVC); detta täcker skillnaderna i permeabilitet av de olika antineoplastika. Sprutor och tillbehör skall alltid vara försedda med luerlås; både vid beredningen av cytotoxiska produkter och vid administreringen.
- (d) Gravid personal avråds från att hantera kemoterapeutiska medel.
- (e) Kontrollera lokala riktlinjer innan beredning påbörjas.

### **Destruktion**

Sprutor, behållare, absorberande material, lösning och annat kontaminerat material skall placeras i en tjock plastpåse eller annan ogenomtränglig behållare, märkas som cytotoxiskt avfall och brännas vid minst 700 °C.

Kemisk inaktivering kan uppnås med 5 % natriumhypoklorit under 24 timmar.

### **Användaranvisningar**

#### **Utspänningsmedel**

Kemisk och fysikalisk stabilitet för lösning under användning har påvisats i 24 timmar vid 25°C med 5 %-ig glukoslösning eller 0,9 %-ig NaCl-lösning eller vatten för injektionsvätskor med en fluorouracilkoncentration på 0,98 mg/ml.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringsförhållanden och förvaringstidens längd för produkt under användning.



Produkten skall kastas om den ser brun eller mörkgul ut i lösning.

Resterande lösning skall kastas efter användning: Använd den inte för att göra flera doser.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23977

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3.5.2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 28.04.2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.03.2024