

# 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 injektio-pullo sisältää 250 mg fluorourasiilia.

Yksi 10 ml:n injektio-pullo sisältää 500 mg fluorourasiilia.

Yksi 20 ml:n injektio-pullo sisältää 1000 mg fluorourasiilia.

Yksi 50 ml:n injektio-pullo sisältää 2500 mg fluorourasiilia.

Yksi 100 ml:n injektio-pullo 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 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 leikkauskelpoista primaarista invasiivista rintasyöpää sairastaville potilaille,
- leikkauskelpoinen, 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 suoritettu suuri leikkaus
3. Heikentynyt luuytimen toiminta
4. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

5-fluorourasiilia saavia aikuisia ja iäkkäitä potilaita on tarkkailtava ennen kutakin annosta hematologisen (verihäiriö-, leukosyytti- ja granulosityttilaskennat), 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 ( $\leq 3500/\text{mm}^3$ ) ja/tai verihäiriö-  
laskennat ( $\leq 100000/\text{mm}^3$ ) voivat edellyttää hoidon keskeyttämisen. 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  $200 \text{ mg/m}^2$ :n ja  $600 \text{ mg/m}^2$ :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 6 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 3 viikon ajan. Suositus on 6 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 1000 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 3 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 1200 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.

#### **Pediatriiset potilaat**

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

## Iäkkäät

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys fluorourasiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fluorouracil Accord on vasta-aiheinen seuraavissa sairauksissa:

- Vakavat infektiot (esim. herpes zoster, vesirokko)
- Erittäin huonokuntoiset potilaat
- Säteihoidon tai muiden antineoplastisten lääkkeiden jälkeinen luuydinlama
- Ei-pahanlaatuisen sairauden hoito
- Vakava maksan vajaatoiminta
- Fluorourasiilia (5-FU) ei saa antaa yhdessä brivudiinin ja sorivudiinin tai niiden analogien kanssa. Brivudiini, sorivudiini ja niiden analogit ovat 5-FU-metaboloivan entsyymin, dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD), voimakkaita estäjiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Fluorourasiilia (5-FU) ei saa antaa dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) suhteen homotsygoottisille potilaille.
- Fluorouracil Accord on ehdottomasti vasta-aiheinen raskaana olevilla ja imettävillä naisilla (ks. kohta 4.6).
- Tunnettu täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos (ks. kohta 4.4).

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

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

Potilaille annettava hoito tulee aina aloittaa sairaalassa.

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  $100,0 \times 10^9/l$  tai valkosolutaso laskee alle  $3,5 \times 10^9/l$ . Jos kokonaistaso on alle  $2,0 \times 10^9/l$ , sekä erityisesti jos havaitaan granulosityopeniaa, suositellaan, että potilas sijoitetaan suojaeristykseen sairaalassa ja että häntä hoidetaan asianmukaisin menetelmin systeemisen infektion ehkäisemiseksi.

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.

#### **Sydäntoksisuus**

Fluoropyrimidiinihoidon yhteydessä on esiintynyt sydäntoksisuutta, kuten sydäninfarktia, angina pectorista, rytmihäiriötä, myokardiittia, kardiogeenista sokkia, äkkikuolemia ja elektrografisia 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 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.

Fluorourasiilia on käytettävä varoen sellaisilla potilailla, jotka sairastavat munuaisten tai maksan vajaatoimintaa tai keltaisuutta. Fluorourasiilin annostelun jälkeen on raportoitu yksittäisiä angina pectoris-, EKG-muutos- ja sydäninfarktitaapauksia. Sen vuoksi on noudatettava huolellisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on rintakipua hoitokuurien aikana tai potilaita, joilla on aikaisemmin ollut sydänsairaus.

#### Enkefalopatia

5-fluorourasiilihoitoon liittyvistä enkefalopatiatapauksista (kuten hyperammoneeminen enkefalopatia, leukoenkefalopatia) 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.

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.

#### Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos:

DPD-aktiivisuus on 5-fluorourasiilin hajottavassa aineenvaihdunnassa nopeutta rajoittava vaihe (ks. kohta 5.2). DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on siten suurempi fluoropyrimidiiniin 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 % kaukasialaisista). 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 % kaukasialaispopulaatiosta. 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

Fenotyyppin ja/tai genotyyppin 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 kaukasialaisten 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 kaukasialaispopulaatioissa 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 fenotyyppinen luonnehdinta

DPD-puutoksen fenotyyppiseen 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 tietystä 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-fluorourasiilia saavien potilaiden rokottamista elävillä rokotteilla tulee välttää, koska vakavien tai kuolemaan johtavien infektioiden mahdollisuus on olemassa. Kontaktia äskettäin poliovirusrokotetta saaneisiin henkilöihin tulee välttää.

Pitkäaikainen oleskelu auringonvalossa ei ole suositeltavaa valoherkistymisen vaaran takia.

Käytettävä varoen potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista lantion alueen sädehoitoa.

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.

#### 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 keskivaikkeitä haavoja) ja/tai ripulia (löysä uloste) esiintyy kahdesti vuorokaudessa.

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäiden tai huonokuntoisten potilaiden hoidossa, sillä näillä potilailla saattaa olla vaikean toksisuuden lisääntynyt riski. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Säännöllisiä kokeita tulee suorittaa potilailla, jotka ottavat fenytoiinia yhdessä fluorourasiilin kanssa, sillä fenytoiinin pitoisuus plasmassa saattaa mahdollisesti nousta.

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**

Eri aineiden on raportoitu biokemiallisesti muuttavan Fluorouracil Accordin antituumoritehoa tai toksisuutta. Yleisesti käytettyihin tällaisiin lääkkeisiin kuuluvat metotreksaatti, metronidatsoli, leukovoriini, interferoni-alfa ja allopurinoli.

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 välttämätön. Samanaikainen tai aikaisemmin annettu sädehoito saattaa edellyttää annostuksen pienentämistä. Antrasykliinien kardiotoksisuus 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.

Protrombiiniajan ja INR:n (International Normalised Ratio) merkitsevää nousua on raportoitu muutamilla potilailla, joille on aloitettu varfariinihoito fluorourasiilihoito-ohjelmien aloituksen jälkeen.

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymillä on tärkeä rooli fluorourasiilin metaboliassa. Nukleosidianalogit brivudiini ja sorivudiini, saattavat aikaansaada 5-fluorourasiilin tai muiden fluoropyrimidiinien plasmapitoisuuksien huomattavaa nousua, johon liittyy toksisia reaktioita. Sen vuoksi vähintään 4 viikon aikaväliä fluorourasiilin ja brivudiinin, sorivudiinin ja niiden tyyppisten lääkevalmisteiden annostelussa on noudatettava.

Jos asianmukaista, DPD-entsyymin aktiviteetti on tarpeen määrittää ennen 5-fluoropyrimidiinihoitoa. Simetidiini, metronidatsoli ja interferoni saattavat nostaa 5-fluorourasiilin plasmatasoja ja siten lisää 5-fluorourasiilin toksisuutta.

Fenytoiinia ja 5-fluorourasiilia samanaikaisesti saavilla potilailla on raportoitu fenytoiinin plasmapitoisuuksien nousua, joka aiheuttaa fenytoiinitoksisuutta.

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

Kun syklofosfamidia, metotreksaattia ja 5-fluorourasiilia saaville potilaille lisättiin hoitoon tiatsididiureetteja, granulosityttien 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 vinorelbiinin ja 5-fluorourasiilin/foliinihapon samanaikaisen annon jälkeen.

Elävillä rokotteilla annettavaa rokotusta tulee välttää immunipuutospotilailla.

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

Raskaus:

Riittävät, hyvin kontrolloidut tutkimukset raskaana olevilla naisilla puuttuvat, mutta sikiövaurioita ja keskenmenoja on raportoitu.

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tuloa ja käyttämään tehokasta ehkäisyä fluorourasiilihoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas ottaessaan lääkettä tulee raskaaksi, häntä tulee informoida sikiölle koituvasta mahdollisesta vaarasta. Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan. Fluorouracil Accord -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Hedelmällisyys:

Fluorourasiililla hoidettavia miehiä kehoitetaan välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ohjeita sperman talteen ottamisesta tulee antaa ennen hoitoa, sillä fluorourasiilihoito saattaa aiheuttaa palautumatonta hedelmättömyyttä.

Imetys:

Koska ei tiedetä, erittyykö fluorourasiili rintamaitoon, imettäminen täytyy lopettaa, jos äidille annetaan fluorourasiilia.

#### **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**

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).



**Veri ja imukudos:**Hyvin yleinen

Myelosuppressio (alku: 7-10 vrk, nadiiri: 9-14 vrk, paraneminen: 21-28 vrk), neutropenia, leukopenia, agranulosytoosi, anemia ja pansytopenia.

Yleinen

- kuumeinen neutropenia

**Immuunijärjestelmä:**Hyvin yleinen

Bronkospasmi, immuunisuppressio, johon liittyy infektion lisääntynyt riski.

Harvinainen

Yleistyneet allergiset reaktiot, anafylaksia, anafylaktinen sokki.

**Infektiot ja infestaatiot**Hyvin yleinen

Infektiot

**Umpieritys**Harvinainen

T4:n (kokonaistyroksiinin) nousu, T3:n (kokonaistrijodityroniinin) nousu

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus:**Hyvin yleinen

Hyperurikemia.

**Psyykkiset häiriöt:**Melko harvinainen

Euforia.

Harvinainen

Palautuvaa sekavuustilaa voi esiintyä.

Hyvin harvinainen

Disorientaatio.

**Hermosto:**Melko harvinainen

Nystagmus, päänsärky, heitehuimaus, Parkinsonin taudin oireet, pyramidaalioireet, euforia, uneliaisuus

Hyvin harvinainen

Leukoencefalopatian oireet, ml. ataksia, akuutti serebellaarinen oireyhtymä, dysartria, sekavuus, desorientaatio, amyastenia, afasia, kouristukset tai kooma, munuaisten vajaatoiminta.

Tuntematon

Perifeeristä neuropatiaa saattaa esiintyä, hyperammoneeminen enkefalopatia.

**Silmät:**

Systeemiseen fluorourasiilihoitoon on liitetty erilaisia silmätoksisuuksia.

Melko harvinainen

Liiallinen kyynelvuoto, näön hämärtyminen, silmän liikehäiriö, optikusneuriitti, diplopia, näöntarkkuuden heikentyminen, valonarkuus, konjunktiviitti, luomitulehdus, luomenreunan

uloskääntymä (ektropium), kyynelteiden ahtauma

### **Sydän:**

#### Hyvin yleinen

Iskeemiset EKG-muutokset.

#### Yleinen

Angina pectoris -tyyppiset rintakivut.

#### Melko harvinainen

Rytmihäiriö, sydäninfarkti, sydänlihasiskemia, myokardiitti, sydämen vajaatoiminta, dilatoiva kardiomyopatia, sydänperäinen sokki.

#### Hyvin harvinainen

Sydämenpysähdys, äkillinen sydänkuolema

Kardiotoksiset haittavaikutukset esiintyvät pääasiallisesti ensimmäisen hoitosyklin aikana tai joidenkin tuntien kuluessa siitä. Kardiotoksisuuden riski on lisääntynyt potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sepelvaltimotauti tai kardiomyopatia.

#### Tuntematon

Takykardia, hengästyneisyys, sydänpussitulehdus.

### **Verisuonisto:**

#### Harvinainen

Serebraalinen, intestinaalinen ja perifeerinen iskemia, Raynaudin oireyhtymä, tromboembolia, tromboflebiitti.

#### Melko harvinainen

Hypotensio

### **Ruoansulatuselimistö:**

#### Hyvin yleinen

Mahasuolikanavan haittatapahtumat ovat hyvin yleisiä ja ne voivat olla hengenvaarallisia. Limakalvon tulehdus (suutulehdus, esofagiitti, faryngiitti, peräsuolen tulehdus), ruokahaluttomuus, vesiripuli, pahoinvointi, oksentelu.

#### Melko harvinainen

Dehydraatio, sepsis, mahasuolikanavan haavaumat ja verenvuoto (voi aiheutua hoidon lopettamisesta), masennustila

### **Maksa ja sappi:**

#### Melko harvinainen

Maksasoluvaurio

#### Hyvin harvinainen

Maksanekroosi (kuolemaan johtaneita tapauksia), biliaarinen skleroosi, kolekystiitti

### **Iho ja ihonalainen kudokset:**

#### Hyvin yleinen

Alopesiaa voidaan havaita merkittävässä määrin, etenkin naisilla, mutta se on palautuvaa.

Palmoplantaarista erytrodysestesiaa (käsi-jalka-oireyhtymä) on havaittu pitkäkestoisten ja suuriannoksisten jatkuvien infuusioiden yhteydessä.

Oireyhtymä alkaa kämmenten ja jalkapohjien tuntohäiriöllä, joka etenee kivuksi ja arkuudeksi. Tähän liittyy käsien ja jalkojen symmetristä turvotusta ja eryteemaa.

### Melko harvinainen

Dermatiitti, ihomuutokset (esim. ihon kuivuminen, halkeamien syöpyminen, eryteema, pruritus, kutiseva makulopapulaarinen ihottuma), eksanteema, urtikaria, valoherkkyys, ihon hyperpigmentaatio, juovallinen hyperpigmentaatio tai depigmentaatio suonten lähellä. Kynsimuutokset (esim. diffuusi pinnallinen sininen pigmentaatio, hyperpigmentaatio, kynsien dystrofia, kynsivallin kipu ja paksuuntuminen, kynsivallin tulehdus) ja kynnen irtoaminen.

### **Sukupuolielimet ja rinnat:**

#### Melko harvinainen

Spermatogeneesi- ja ovulaatiohäiriö

### **Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:**

#### Hyvin yleinen

Viivästynyt haavan paraneminen, nenäverenvuoto, huonovointisuus, heikkous, uupumus

#### Tuntematon

Kuume, laskimon värjäytyminen proksimaalisesti injektiokohtiin nähden

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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**

Yliannostuksen oireet ja merkit ovat laadultaan samankaltaisia kuin haittavaikutukset, mutta ne ovat yleensä voimakkaampia ja erityisesti seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä:

Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, mahasuolikanavan haavaumia ja verenvuotoa, luuytimen lama (ml. trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi).

Hoitoon kuuluu lääkkeen annostelun 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, antimetaboliitit; pyrimidiinianalogit

ATC-koodi: L01BC02.

#### Vaikutusmekanismi

Fluorouracil Accord on urasiilin analogi, ribonukleiinihapon komponentti. Lääkkeen uskotaan toimivan antimetaboliittina. Solun sisällä tapahtuvan aktiiviseksi deoksinukleotidiksi muuttumisen jälkeen se vaikuttaa DNA-synteesiin estämällä deoksiuridyylihapon muuttumisen tymidyylihapoksi

soluentsyymiin, tymidylaattisyntetaasiin, kautta. Fluorouracil Accord saattaa myös vaikuttaa RNA-synteesiin.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen Fluorouracil Accord jakaantuu kehon nesteiden kautta ja häviää verestä 3 tunnin kuluessa. Se kulkeutuu pääasiassa aktiivisesti jakautuviin kudoksiin ja tuumoreihin nukleotidiksi muuttumisen jälkeen. Fluorouracil Accord kulkeutuu helposti aivoselkäydinnesteeseen ja aivokudokseen.

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen plasmaeliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 16 minuuttia ja sen eliminoituminen on annosriippuvaista. Fluorourasiilin laskimonsisäisen kertaannoksen jälkeen noin 15 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 6 tunnin kuluessa. Yli 90 % tästä erittyy ensimmäisen tunnin kuluessa. Loppuosa metaboloituu pääasiassa maksassa inaktiiviksi metaboliiteiksi urasiiliin liittyvien tavanomaisten kehon mekanismien välityksellä. Maksan vajaatoiminta saattaa aikaansaada fluorourasiilin hitaamman metabolian ja annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen.

5-fluorourasiili hajoaa vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH<sub>2</sub>) dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD)-entsyymien välityksellä. Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkkaan, jolloin muodostuu 5-fluoro-ureidopropionihappoa (FUPA). Lopuksi β-ureidopropionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen α-fluoro-β-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).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tietoja ei ole otettu mukaan, sillä fluorourasiilin kliininen toksisuusprofiili on määritetty monen vuoden kliinisen käytön jälkeen.

## 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, filgastriimi, galliumnitraatti, metotreksoaatti, 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 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.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Ei saa säilyttää kylmässä. Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Fluorouracil Accord -injectionesteen 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 -injectioneste 50 mg/ml, 5 ml on pakattu 5 ml:n tyyppin I lasista valmistettuihin injektiopulloihin, joissa on kumitulppa.

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

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

Fluorouracil Accord -injectioneste 50 mg/ml, 50 ml on pakattu 50 ml:n tyyppin I lasista valmistettuihin injektiopulloihin, joissa on kumitulppa.

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

Pakkauskoot:

Pakkaus, jossa 1 x 5 ml:n injektiopullo

Pakkaus, jossa 1 x 10 ml:n injektiopullo

Pakkaus, jossa 1 x 20 ml:n injektiopullo

Pakkaus, jossa 1 x 50 ml:n injektiopullo

Pakkaus, jossa 1 x 100 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

#### **Sytotoksisten aineiden käsittelyohjeet**

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

Fluorouracil Accord -injektionesteen saa valmistaa annostelua 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 lähettyvillä 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 annostelua 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 annostelussa.

(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 lämpötilassa.

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

## **Käyttöohjeet**

### **Laimentimet**

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C 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,  
3526KV 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**

17.03.2022

# 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. LÄKEMEDELSFORM

Injektions- /infusionsvätska, lösning

En klar, färglös 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 indicerat för vuxna.

Fluorouracil Accord är avsedd 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 att vidta före hantering eller administrering av läkemedlet samt för spädningsinstruktioner före administrering, se 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.

### **Pankreascancer:**

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

Ingen dosanpassning krävs.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot fluorouracil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med Fluorouracil Accord är kontraindicerad i följande fall:

- Allvarliga infektioner (t ex Herpes zoster, vattkoppor)
- Allvarligt försvagade patienter
- Benmärgsdepression efter strålningsbehandling eller behandling med andra antineoplastiska medel
- Behandling av icke-malign sjukdom
- Gravt nedsatt leverfunktion
- Fluorouracil (5-FU) får inte ges i kombination med brivudin, sorivudin och deras analoger. Brivudin, sorivudin och deras analoger är potenta hämmare av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD), ett fluorouracilmetaboliserande enzym (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Fluorouracil (5-FU) får inte ges till patienter som är homozygotiska för dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)
- Fluorouracil är strängt kontraindicerat till gravida och ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).
- 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.

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.

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.

#### Kardiotoxicitet

Kardiotoxicitet har associerats med fluoropyrimidinbehandling, inklusive myokardinfarkt, angina, arytmier, myokardit, kardiogen chock, plötsligt dödsfall 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 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.

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

och hos patienter med gulsot. Isolerade fall av angina, EKG-abnormaliteter och, i sällsynta fall, myokardinfarkt har rapporterats efter administration av fluorouracil. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling av patienter som upplever bröstsmärta under behandlingskurerna eller har en historia av hjärtsjukdom.

#### Encefalopati

Fall av encefalopati (inklusive hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati) 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.

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.

#### 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 genotyptest 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.

På grund av potentialen för allvarliga eller fatala infektioner bör vaccinering med levande vaccin undvikas hos patienter som får fluorouracil. Kontakt bör undvikas med personer som nyligen har behandlats med poliovirusvaccin.

Långa exponeringar för solljus avråds på grund av risken för fotosensitivitet.

Använd med försiktighet hos patienter som fått höga strålningsdoser i pelvisområdet.

#### 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.

#### Kombination av 5-fluorouracil med folinsyra

Toxicitetsprofilen för 5-fluorouracil kan förstärkas eller förändras av folinsyra. De vanligaste manifestationerna är leukepeni, mukositis, stomatit och/eller diarré, vilka kan vara dosbegränsande. När 5-fluorouracil och folinsyra används i kombination måste dosen fluorouracil minskas 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.

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av äldre eller försvagade patienter, eftersom dessa kan löpa större risk för toxicitet.

Fertila kvinnor och män måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och 6 månader därefter.

Patienter som behandlas med fenytoin och fluorouracil samtidigt bör testas regelbundet med avseende på eventuellt förhöjda plasmanivåer av fenytoin.

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**

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

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.

Påtagliga förlängningar av protrombintid och INR-förhöjningar har rapporterats hos några patienter som stabiliserats på warfarinbehandling efter initiering av fluorouracilregimer.

DPD-enzymet spelar en viktig roll vid metaboliseringen av fluorouracil. Nukleosidanalogerna, t.ex. brivudin och sorivudin kan orsaka ökad koncentration av 5-FU eller andra fluoropyrimidiner i plasma och ge toxikologiska reaktioner. Det bör därför gå minst 4 veckor mellan administrering av Fluorouracil Accord och brivudin, sorivudin och dess analoger.

I förekommande fall kan bestämning av DPD-enzymets aktivitet utföras före behandling med 5-fluoropyrimidiner.

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

Hos patienter som får fenytoin och fluorouracil samtidigt har en ökning av fenytoins koncentration i plasma rapporterats, vilket resulterat i symtom på fenytointoxicitet.

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

Hos patienter som fick cyklofosamid, 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 cyklofosamid, 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**

Graviditet:

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gjorda på gravida kvinnor; dock har fosterdefekter och missfall rapporterats.

Kvinnor i fertil ålder bör avrådas från att bli gravida och tillrådas använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Fluorouracil Accord och 6 månader därefter (se avsnitt 4.4). Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid när hon tar läkemedlet skall hon få komplett information om den potentiella faran för fostret; genetisk rådgivning rekommenderas. Fluorouracil ska endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger de potentiella riskerna för fostret.

Fertilitet:

Män som behandlas med Fluorouracil Accord avråds från att bli far till ett barn under behandlingen och 6 månader därefter (se avsnitt 4.4). Råd om spermakonsivering bör sökas före behandlingen då det finns en möjlighet att behandlingen orsakar irreversibel infertilitet.

Amning:

Då det inte är känt om fluorouracil utsöndras i bröstmjölken måste amning avslutas om modern behandlas med Fluorouracil Accord.

#### **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**

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande:

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 ( $< 1/10000$ ),

Inte känt (kan inte beräknas från tillgängliga data)

##### **Blodet och lymfsystemet**

Mycket vanliga

Myelosuppression (Debut: 7-10 dagar, Nadir: 9-14 dagar, Återhämtning: 21-28 dagar), neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, anemi och pancytopeni.

Vanliga

Febril neutropeni

## **Immunsystemet**

### Mycket vanliga

Bronkospasm, immunosuppression med ökad risk för infektion.

### Sällsynta

Generaliserad allergisk reaktion, anafylaxi, anafylaktisk chock.

## **Infektioner och infestationer**

### Mycket vanliga

Infektioner

## **Endokrina systemet**

### Sällsynta

Ökning av T4 (fritt tyroxin), ökning av T3 (fritt trijodtyronin).

## **Metabolism och nutrition**

### Mycket vanliga

Hyperuricemi.

## **Psykiska störningar**

### Mindre vanliga

Eufori

### Sällsynta

Reversibelt förvirringstillstånd

### Mycket sällsynta

Desorientering

## **Centrala och perifera nervsystemet**

### Mindre vanliga

Nystagmus, huvudvärk, yrsel, symtom som liknar dem vid Parkinsons sjukdom, pyramidala tecken, eufori, somnolens

### Mycket sällsynta

Symtom som vid leukoencefalopati inklusive ataxi, akut cerebellärt syndrom, dysarti, förvirring, desorientering, myasteni, afasi, konvulsioner eller koma, njursvikt.

Inte känt

Perifer neuropati kan inträffa, hyperammonemisk encefalopati.

## **Ögon**

Systemisk behandling med fluorouracil har associerats med olika former av okulär toxicitet.

### Mindre vanliga

Ökat tårflöde, dimsyn, störning i ögonrörelserna, optisk neurit, diplopi, minskad synskärpa, fotofobi, konjunktivit, blefarit, ektropion, dakryostenos

## **Hjärtat**

### Mycket vanliga

Ischemiska EKG-abnormaliteter.

### Vanliga

Angina pectoris-liknande bröstsmärta.



### Mindre vanliga

Arytmi, myokardinfarkt, myokardisk ischemi, myokardit, hjärtinsufficiens, dilaterad kardiomyopati, kardiogen chock.

### Mycket sällsynta

Hjärtstillestånd, plötslig hjärtdöd

Kardiotoxiska biverkningar som oftast inträffar under eller inom några timmar efter den första behandlingscykeln. Det finns en ökad risk för kardiotoxicitet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom eller kardiomyopati.

### Inte känt

Takykardi, andnöd, perikardit

## **Blodkärl**

### Sällsynta

Cerebral, intestinal och perifer ischemi, Raynauds syndrom, tromboembolism, tromboflebit/ven-tracking

### Mindre vanliga

Hypotoni

## **Magtarmkanalen**

### Mycket vanliga

Gastrointestinala biverkningar är mycket vanliga och kan vara livshotande. Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit), anorexi, vattning diarré, illamående, kräkningar.

### Mindre vanliga

Uttorkning, sepsis, gastrointestinala ulcerationer och blödningar (kan resultera i att behandlingen måste avbrytas), vävnadsdöd

## **Lever och gallvägar**

### Mindre vanliga

Levercellskada

### Mycket sällsynta

Levernekros (fall med fatal utgång), biliär skleros, kolecystit

## **Hud och subkutan vävnad**

### Mycket vanliga

Alopeci har setts hos ett stort antal fall, särskilt hos kvinnor, men är reversibelt.

Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (hand-/fotsyndromet) har observerats vid långvariga kontinuerliga infusioner med höga doser.

Syndromet börjar med dysestesi i handflator och fotsulor som progredierar till smärta och ömhet associerat med symmetrisk svullnad och erytem av händer och fötter.

### Mindre vanliga

Dermatit, hudförändringar (t ex torr hud, sprickor, huderosion, erytem, kliande makulopapulösa utslag), exantem, urticaria, fotosensitivitet, hyperpigmentering, strimmig hyperpigmentering eller depigmentering nära venerna. Nagelförändringar (t ex diffus ytlig blå pigmentering, hyperpigmentering, nageldystrofi, smärta och förtjockning av nagelbädden, paronyki) och onykolys.

## **Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

### Mindre vanliga

Spermatogenes och ovulationsstörningar

## **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

### Mycket vanliga

Fördröjd sårhäkning, epistaxis, trötthet, svaghet, utmattning

### Inte känt

Feber, missfärgning av venen vid injektionsstället

### 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**

Symtomen och tecknen på överdosering liknar biverkningarna men är vanligtvis mer uttalade. Följande ogynnsamma reaktioner kan inträffa:

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; pyrimidinanaloger  
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 även interferera med RNA-syntesen.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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 CSF och hjärnvävnad.

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga halveringstiden i plasma cirka 16 minuter; halveringstiden är dosberoende. Efter en intravenös enkeldos av Fluorouracil Accord 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 till inaktiva metaboliter av de vanliga kroppsmeکانismerna för uracil. Nedsatt leverfunktion kan göra att fluorouracil metaboliseras långsammare och kan kräva dosjustering.

5-fluorouracil kataboliseras av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) till det betydligt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH2). 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).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska uppgifter har inkluderats då fluorouracils kliniska toxicitetsprofil är fastställd efter många års klinisk användning.

## 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. På grund av avsaknad av kompatibilitetsstudier får denna lösning inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för oöppnad 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.

För förvaringsförhållanden för utspädd produkt, se 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**

#### **Utspädningsmedel**

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**

17.03.2022