

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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 nästan 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 tilläggsbehandling 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 tilläggsbehandling 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/m² kroppsyta. 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 cyklofosamid och metotrexat (CMF), eller epirubicin, cyklofosamid (FEC) eller metotrexat och leukovorin (MFL). Det vanliga dosintervallet är 500-600 mg/m² kroppsyta 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/m² kroppsyta 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/m² kroppsyta 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/m² 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/m² 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/m² 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 iakttas 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).
- Hos patienter med känd total avsaknad av aktivitet av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) (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 iakttas 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 iakttas 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.

Brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)

I sällsynta fall har oväntad, svår toxicitet (t.ex. stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet) i samband med 5-fluorouracil tillskrivits en brist på DPD-aktivitet.

Patienter med låg eller avsaknad av DPD-aktivitet, ett enzym inblandat i nedbrytning av fluorouracil, löper en ökad risk för svåra, livshotande eller dödliga biverkningar orsakade av fluorouracil.

Trots att DPD-brist inte kan definieras exakt är det känt att patienter med vissa homozygota eller vissa sammansättningar av heterozygota mutationer i DPYD genlokus (t.ex. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3-varianter), vilka kan orsaka total eller nästan total avsaknad av DPD enzymatisk aktivitet (som bestämts genom laboratorieanalyser), har den största risken för livshotande eller dödlig toxicitet och ska inte behandlas med 5-fluorouracil (se avsnitt 4.3). Ingen dos har visat sig säker för patienter med total avsaknad av DPD-aktivitet.

Patienter med vissa heterozygota DPYD-varianter (inklusive DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3-varianter) har visats ha ökad risk för svår toxicitet vid behandling med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygota genotypen DPYD*2A 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. Genotypning av dessa alleler

rekommenderas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår toxicitet. Data om frekvensen av dessa DPYD-varianter hos andra populationer än den kaukasiska är begränsad. Det går inte att utesluta att andra sällsynta varianter också kan vara associerade med en ökad risk för svår toxicitet.

Patienter med partiell DPD-brist (såsom patienter med heterozygota mutationer i DPYD-genen) och där fördelarna av 5-fluorouracil anses överväga riskerna (med hänsyn till lämpligheten för en alternativ icke-fluoropyrimidin kemoterapeutisk regim), måste behandlas med extrem försiktighet och täta kontroller med dosjustering enligt toxicitet ska ske. En minskning av startdosen hos dessa patienter kan övervägas för att undvika allvarlig toxicitet. Data för att rekommendera en specifik dos till patienter med partiell DPD-aktivitet uppmätt med specifikt test är otillräckliga. Det har rapporterats att DPYD*2A, c.1679T>G-varianter leder till en större minskning av enzymatisk aktivitet jämfört med andra varianter med en större risk för biverkningar. Konsekvenserna av en minskad dos på effekten är i nuläget osäkra. I avsaknad av allvarlig toxicitet kan dosen ökas samtidigt som patienten kontrolleras noggrant.

Patienter som testats negativt för ovan angivna alleler kan fortfarande löpa risk för allvarliga biverkningar.

Hos patienter med okänd DPD-brist som behandlas med 5-fluorouracil samt hos patienter som testar negativt för specifika DPYD-variationer kan livshotande toxiciteter som visar sig som akut överdosering uppkomma (se avsnitt 4.9). Vid akut toxicitet av grad 2-4 måste behandling sättas ut omedelbart. Permanent utsättning ska övervägas baserat på klinisk bedömning av

insättandet, varaktigheten och svårighetsgraden av den observerade toxiciteten.

Dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) spelar en viktig roll vid metaboliseringen av fluorouracil. Ökad fluorouraciltoxicitet har rapporterats hos patienter med nedsatt DPD-aktivitet eller DPD-brist. Om tillämpligt är fastställande av DPD-enzymets aktivitet indicerat före behandlingen med 5-fluoropyrimidines.

Nukleosida analoger, t ex brivudin och sorivudin, som påverkar DPD-aktiviteten, kan orsaka ökade plasmakoncentrationer och ökad toxicitet av fluoropyrimidiner (se avsnitt 4.5). Därför bör det gå minst 4 veckor mellan administreringen av Fluorouracil Accord och brivudin, sorivudin eller deras analoger. Vid oavsiktlig administrering av nukleosida analoger till patienter som behandlats med Fluorouracil Accord bör effektiva åtgärder vidtas för att minska fluorouraciltoxiciteten. Omedelbar hospitalisering rekommenderas. Åtgärder för att förhindra systemiska infektioner och uttorkning bör påbörjas.

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.

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/m²). 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/m² 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 5-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. Nukleosidanalogen, 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 bröstmjolk 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 t ex 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, ekotropion, 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, vattnig 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 yttlig 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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 tymidylatsyntetas. 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 kroppsmekanismerna 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 β -ureidopropionas till en α -fluoro- β -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 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 injektioner 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 Accord 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 irritant; 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 bränns 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 injektioner 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

25842

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2010-04-09

Förnyat godkännande: 2014-04-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-12