

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluorouracil Accord 50 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 50 mg fluorouracil (som natriumsalt dannet *in situ*).

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 250 mg fluorouracil.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 500 mg fluorouracil.

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 1000 mg fluorouracil.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 2500 mg fluorouracil.

Hvert 100 ml hetteglass inneholder 5000 mg fluorouracil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

En klar fargeløs til svakt gul oppløsning med en pH i området 8,6 til 9,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fluoruracil Accord er indisert hos voksne.

Fluorouracil Accord er indisert ved behandling av følgende maligniteter og sykdomsstadier:

- ved behandling av metastatisk kolorektal kreft,
- som adjuvant behandling ved tykktarms- og endetarmskreft,
- ved behandling av fremskreden magekreft,
- ved behandling av fremskreden kreft i bukspyttkjertelen,
- ved behandling av fremskreden kreft i spiserøret,
- ved behandling av fremskreden eller metastatisk brystkreft
- som adjuvant behandling hos pasienter med primær operabel invasiv brystkreft,
- ved behandling av inoperabel lokalt fremskreden plateepitelkarsinom i hode og nakke på tidligere ubehandlede pasienter
- ved behandling av lokalt residiverende eller metastatisk plateepitelkreft i hode og hals

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

5-fluorouracil skal kun administreres under tilsyn av en kvalifisert lege med lang erfaring i cytotoksisk behandling.

Pasientene må overvåkes nøye og ofte under behandlingen. Risiko og fordeler for hver enkelt pasient bør vurderes nøye før hver behandling.

Administrasjonsmåte

5-fluorouracil kan administreres som intravenøs injeksjon som bolus, infusjon eller kontinuerlig infusjon i opptil flere dager.

“Dette er generelle råd. Vennligst henvis til en lokal eller internasjonal retningslinje for en mer (oppdatert) anbefaling.”

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Intravenøs administrasjon:

Dosen med 5-fluorouracil og behandlingsregimet avhenger av det valgte behandlingsopplegget, indikasjonen, den generelle tilstanden og tidligere behandling av pasienten. Behandlingsregimer varierer i kombinasjonen 5-fluorouracil med andre cytostatika eller dose med folinsyre brukt samtidig.

Antall sykluser som brukes bør avgjøres av den behandlende kliniker avhengig av lokale behandlingsprotokoller og retningslinjer, tatt i betraktning behandlingssuksess og toleranse hos hver enkelt pasient.

Innledende behandling skal gis på sykehus.

Dosereduksjon tilrådes hos pasienter med noen av følgende:

1. Kakeksi
2. Stort kirurgisk inngrep de foregående 30 dager
3. Redusert benmargsfunksjon
4. Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Voksne og eldre pasienter som får 5-fluorouracil skal overvåkes før hver dose for hematologisk (blodplater, leukocytter og granulocytter), gastrointestinal (stomatitt, diaré, blødninger fra mage-tarmkanalen) og nevrologisk toksisitet, og, om nødvendig, kan dosen av 5-fluorouracil enten reduseres eller holdes tilbake.

Nødvendigheten av dosejustering eller seponering av legemidlet er avhengig av forekomsten av bivirkninger. Hematologisk toksisitet som redusert mengde leukocytter ($\leq 3500/\text{mm}^3$) og / eller trombocytter ($\leq 100000/\text{mm}^3$) kan kreve behandlingsavbrudd. Hvorvidt behandlingen gjenopptas, må avgjøres av behandlende kliniker, avhengig av klinisk scenario.

Kolorektal kreft:

5-fluorouracil brukes ved behandling av tykktarm- og rektal kreft i en rekke behandlingsregimer. 5-fluorouracil brukes fortrinnsvis sammen med folinsyre. Vanlig brukte behandlingsregimer kombinerer også 5-fluorouracil og folinsyre med andre kjemoterapeutiske midler som for eksempel irinotekan (FOLFIRI og FLIRI), oksaliplatin (FOLFOX) eller både irinotekan og oksaliplatin (FOLFIRINOX).

Det vanlig brukte dosespekteret for 5-fluorouracil varierer fra 200-600mg/m² av kroppsoverflaten. Dosen varierer også avhengig av administrasjon som intravenøs bolus eller som kontinuerlig intravenøs infusjon.

Doseringsplaner varierer også avhengig av kjemoterapi, og 5-fluorouracil-dosen vil kunne gjentas ukentlig, to ganger i måneden eller månedlig.

Antallet sykluser varierer med behandlingsregimer som brukes, og er også avhengig av klinisk beslutning basert på behandlingssuksess og toleranse.

Brystkreft:

5-fluorouracil brukes ofte i kjemoterapiregimer i kombinasjon med cyklofosfamid og metotreksat (CMF), eller epirubicin, cyklofosfamid (FEC) eller metotreksat og folinsyre (MFL). Den vanlige doseringen er 500-600 mg/m² kroppsoverflate som intravenøs bolus og gjentas hver 3-4 uker etter behov. Ved adjuvant behandling av primær invasiv brystkreft, vil behandlingens varighet vanligvis fortsette i 6 sykluser.

Magekreft og kreft i gastroøsofagusovergangen:

Perioperativ kjemoterapi med ECF-regime (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil) anbefales for tiden. Den anbefalte dosen for 5-fluorouracil er 200 mg/m² kroppsoverflate per dag gitt som kontinuerlig intravenøs infusjon i 3 uker. 6 sykluser anbefales, men dette avhenger av behandlingssuksess og toleranse overfor legemidlet hos pasienten.

Kreft i spiserøret:

5-fluorouracil brukes ofte i kombinasjon med cisplatin, eller cisplatin og epirubicin, eller epirubicin og oksaliplatin. Dosen varierer mellom 200 - 1000 mg/m² kroppsoverflate pr dag som en kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av flere dager, og som gjentatt syklisk avhengig av regimet.

For kreft som involverer nedre del av spiserøret, anbefales vanligvis perioperativ kjemoterapi med ECF-regime (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil). Den anbefalte dosen for 5-fluorouracil er 200 mg/m² kroppsoverflate per dag, gitt som kontinuerlig intravenøs infusjon i 3 uker og gjentatt syklisk.

Når det gjelder administrasjon av 5-fluorouracil / cisplatin i kombinasjon med strålebehandling, henvises det til litteraturen.

Kreft i bukspyttkjertelen:

5-fluorouracil brukes fortrinnsvis i kombinasjon med folinsyre eller gemcitabin. Dosen varierer mellom 200 til 500 mg/m² kroppsoverflate pr dag som intravenøs bolus-injeksjon eller intravenøs infusjon, avhengig av diett, og gjentas syklisk.

Kreft i hodet og nakken:

5-fluorouracil brukes fortrinnsvis i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin. Dosen varierer mellom 600 - 1200 mg/m² kroppsoverflate per dag som kontinuerlig intravenøs infusjon over flere dager og gjentas syklisk avhengig av regimet.

Når det gjelder administrasjon av 5-fluorouracil / cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med strålebehandling, henvises det til litteraturen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Forsiktighet anbefales, og dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Fluorouracil anbefales ikke å bruke til barn grunnet utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt

Eldre

Ingen dosejustering anbefales hos eldre, men forsiktighet bør utvises i vurderingen av eventuelle samtidige tilstander når det gjelder å bestemme dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

Fluorouracil er kontraindisert hos pasienter som

- har kjent hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- har potensielt alvorlige infeksjoner (f.eks. herpes zoster, vannkopper).
- er kraftig funksjonshemmede.
- har benmargsdepresjon etter radioterapi eller behandling med andre antineoplastiske midler.
- Håndtering av ikke-malign sykdom
- har alvorlig nedsatt leverfunksjon
- er behandlet med brivudin, sorivudin eller deres kjemisk relaterte analoger, som er potente hemmere av det 5-FU-metaboliserende enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (se punkt 4.4 og 4.5). Fluorouracil må ikke tas innen 4 uker etter behandling med brivudin, sorivudin eller deres kjemisk relaterte analoger. 5-fluorouracil (5-FU) må ikke gis til pasienter homozygot for dihydropyrimidindehydrogenase (DPD).
- ammer (se pkt. 4.6)
- har kjent total dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-mangel (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales at fluorouracil gis kun av, eller under strengt oppsyn av, en kvalifisert lege som har erfaring innen bruk av potente antimetabolitter og som har ressurser for jevnlig overvåking av kliniske, biokjemiske og hematologiske effekter under og etter administrasjon.

Alle pasienter skal legges inn på sykehus for den initiale behandlingen.

Hematologiske effekter

Cytotoksiske midler, inkludert fluorouracil, kan føre til myelosuppresjon (inkludert, men ikke begrenset til, leukopeni, granulocytopeni, pancytopeni og trombocytopeni).

Tilstrekkelig behandling med fluorouracil er normalt etterfulgt av leukopeni, og det laveste antallet hvite blodceller observeres normalt mellom 7. og 14. dag av den første behandlingen, men kan iblant være opptil 20 dager forsinket. Antallet vender normalt tilbake til normalt innen dag 30. Daglig overvåkning av antallet blodplater og hvite blodceller er anbefalt, og behandlingen må seponeres hvis antallet blodplater synker under 100 000 pr. mm³ eller antallet hvite blodceller synker under 3500 pr. mm³. Hvis det totale antallet er under 2000 pr. mm³, spesielt hvis det foreligger granulocytopeni, anbefales det at pasienten plasseres i beskyttende isolasjon på sykehuset og behandles med egnede tiltak for å forhindre systemisk infeksjon.

Kliniske konsekvenser av alvorlig myelosuppresjon inkluderer infeksjoner. Disse infeksjonene kan være milde, men kan være alvorlige og noen ganger fatale.

Gastrointestinale effekter

Behandlingen skal også seponeres ved første tegn på oral ulcerasjon eller hvis det finnes holdepunkter for gastrointestinale bivirkninger som stomatitt, diaré, blødning fra GI-kanalen eller blødning hvor som helst i kroppen. Forholdet mellom effektiv og toksisk dose er liten, og terapeutisk respons er usannsynlig uten en viss grad av toksisitet. Man må derfor være forsiktig ved valg av pasienter og dosejustering. Behandlingen skal seponeres i tilfelle av alvorlig toksisitet.

Spesielle risikopasienter

Fluorouracil bør brukes med ekstrem varsomhet hos pasienter som tidligere har mottatt høydosestråling av bekkenet og alkylende midler, og hos de med alvorlig spredning av metastatiske svulster i benmargen. Behandling med fluorouracil kan forverre nekrose forårsaket av strålebehandling.

Pasienter som tar fenytoin samtidig med fluorouracil, bør gjennomgå regelmessig testing på grunn av muligheten for et forhøyet nivå av fenytoin i blodet (se pkt. 4.5).

Spesiell forsiktighet bør utvises ved behandling av eldre eller svekkede pasienter, da disse pasientene kan være i faresonen for alvorlig toksisitet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Fluorouracil skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller gulsott.

Kardiotoksisitet

Fluoropyrimidinbehandling har vært assosiert med kardiotoksisitet, inkludert hjerteinfarkt, angina, arytmier, myokarditt, kardiogent sjokk, plutselig død, stresskardiomyopati (takotsubosyndrom) og elektrokardiografiske endringer (inkludert svært sjeldne tilfeller med QT-forlengelse). Disse bivirkningene er vanligere hos pasienter som får kontinuerlig infusjon med 5-fluorouracil enn hos de som får bolusinjeksjon. En anamnese med koronarsykdom kan være en risikofaktor for enkelte kardiale bivirkninger. Forsiktighet skal derfor utvises ved behandling av pasienter som har opplevd brystmerter under behandlingsregimer, eller pasienter med tidligere hjertesykdom. Hjerterfunksjonen skal overvåkes regelmessig under behandling med fluorouracil. Ved alvorlig kardiotoksisitet skal behandlingen seponeres.

Immunosupprimerende effekter Vaksinasjon med en levende vaksine bør unngås hos pasienter som får 5-fluorouracil på grunn av potensialet for alvorlige eller fatale infeksjoner. Kontakt med personer som nylig har vært behandlet med poliovaksine, bør unngås. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan administreres, men responsen til slike vaksiner kan være redusert.

Hånd-fot-syndrom

Administreringen av fluorouracil har vært assosiert med forekomsten av palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, også kjent som hånd-fot-syndrom. Kontinuerlig infusjon med fluorouracil kan øke forekomsten og alvorlighetsgraden av palmar-plantar erytrodysestesisyndrom. Avbrudd i behandling er etterfulgt av gradvis forbedring i løpet av 5 til 7 dager.

Encefalopati

Tilfeller med encefalopati (inkludert hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati, posteriort reversibelt encefalopati-syndrom [PRES]), Wernickes encefalopati) forbundet med 5-fluorouracilbehandling er rapportert etter markedsføring. Tegn eller symptomer på encefalopati er endret sinnstilstand, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en pasient utvikler noen av disse symptomene, må man avbryte behandlingen og teste nivåene av ammoniak og vitamin B1 i serum umiddelbart. Ved forhøyede serumnivåer av ammoniak eller vitamin B1-mangel skal egnet behandling igangsettes. Hyperammonemisk encefalopati opptrer ofte sammen med laktisk acidose.

Forsiktighet må utvises ved administrering av fluorouracil til pasienter med nedsatt nyre- og/eller

leverfunksjon. Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon kan ha forhøyet risiko for hyperammonemi og hyperammonemisk encefalopati.

Tumorlysesyndrom

Tilfeller av tumorlysesyndrom knyttet til fluorouracil-behandling er rapportert etter markedsføring. Pasienter med økt risiko for tumorlysesyndrom (f.eks. nedsatt nyre funksjon, hyperurikemi, stor tumormasse, hurtig progresjon) må overvåkes nøye. Preventive tiltak (f.eks. hydrering, korrigering av høye urinsyrenivåer) må vurderes.

Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-mangel

DPD-aktivitet er hastighetsbegrensende i katabolismen av 5-fluorouracil (se pkt. 5.2). Pasienter med DPD-mangel har derfor økt risiko for fluoropyrimidinerelatert toksisitet, inkludert for eksempel stomatitt, diaré, slimhinnebetennelse, nøytropeni og nevrotoksitet.

Toksitet relatert til DPD-mangel oppstår vanligvis i løpet av den første behandlingssyklusen eller etter doseøkning.

Total DPD-mangel

Total DPD-mangel er sjeldent (0,01–0,5 % hos hvite). Pasienter med total DPD-mangel har høy risiko for livstruende eller dødelig toksitet og skal ikke behandles med Fluorouracil Accord (se pkt. 4.3).

Delvis DPD-mangel

Det er estimert at 3-9 % av den hvite befolkningen har delvis DPD-mangel. Pasienter med delvis DPD-mangel har økt risiko for alvorlig og potensielt livstruende toksitet. Redusert startdose bør vurderes for å begrense toksisiteten. DPD-mangel er en parameter som bør vurderes sammen med andre rutinemessige tiltak for dosereduksjon. Redusert startdose kan påvirke behandlingseffekten. Hvis det ikke forekommer alvorlig toksitet, kan påfølgende doser økes under tett monitorering.

Testing for DPD-mangel

Fenotype- og/eller genotypetesting før oppstart av behandling med Fluorouracil Accord anbefales til tross for usikkerhet rundt optimale testmetoder før behandling. Gjeldende kliniske retningslinjer bør tas i betraktning.

Nedsatt nyrefunksjon kan forårsake forhøyede uracilnivåer i blodet, noe som medfører økt risiko for feildiagnostisering hos pasienter med DPD-mangel med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Genotypekarakterisering av DPD-mangel

Testing for sjeldne mutasjoner i DPYD-genet før behandling kan identifisere pasienter med DPD-mangel.

Noen DPYD-varianter kan forårsake totalt fravær eller reduksjon av DPD enzymaktivitet. Dette gjelder de 4 DPYD-variantene c.1905+1G>A [også kjent som DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3. Andre sjeldne varianter kan også være forbundet med økt risiko for alvorlig eller livstruende toksitet.

Det er kjent at visse homozygote og sammensatte heterozygote mutasjoner i DPYD-genlokasjonen forårsaker totalt eller nær totalt fravær av DPD enzymaktivitet. (Dette gjelder f. eks. kombinasjoner av de fire variantene med minst ett c.1905+1G>A-allele eller c.1679T>G-allele).

Pasienter med visse heterozygote DPYD-varianter (herunder variantene c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter) har økt risiko for alvorlig toksitet under behandling med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygote c.1905+1G>A-genotypen i DPYD-genet hos hvite pasienter er

omtrent 1 %. Den er 1,1 % for c.2846A>T, 2,6–6,3 % for c.1236G>A/HapB3-varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G.

Data om hyppigheten av de fire DPYD-variantene i andre populasjoner enn hvite er begrenset. For øyeblikket anses de fire DPYD-variantene (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) som praktisk talt fraværende i populasjoner av afrikansk (afroamerikansk) eller asiatisk opprinnelse.

Fenotypekarakterisering av DPD-mangel

For fenotypekarakterisering av DPD-mangel anbefales måling av preterapeutiske blodnivåer av endogen DPD-substraturacil (U) i plasma.

Forhøyede uracilkonsentrasjoner før behandling er forbundet med økt risiko for toksisitet. Til tross for usikkerhet rundt terskelverdiene av uracil som definerer total og delvis DPD-mangel, bør et uracilnivå i blodet på ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml anses som et tegn på delvis DPD-mangel forbundet med økt risiko for fluoropyrimidintoksitet. Et uracilnivå i blodet på ≥ 150 ng/ml bør anses som tegn på total DPD-mangel forbundet med risiko for livstruende eller dødelig fluoropyrimidintoksitet. Bloduracilnivåer skal tolkes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se “Testing for DPD-mangel” ovenfor).

Terapeutisk legemiddelovervåking av 5-fluorouracil

Terapeutisk legemiddelovervåking av 5-fluorouracil kan forbedre kliniske resultater hos pasienter som får kontinuerlige infusjoner av 5-fluorouracil ved å redusere toksisitet og øke effektivitet. AUC forutsettes å være på mellom 20 og 30 mg x h/l.

Fotosensitivitetsreaksjoner

Noen pasienter kan få fotosensitive reaksjoner etter administrering av fluorouracil. Det anbefales at pasienter rådes til å unngå forlenget eksponering for sollys (se pkt. 4.8).

Kombinasjonen 5-fluorouracil og folinsyre

Den toksikologiske profilen for 5-fluorouracil kan forsterkes eller forskyves av folinsyre kalsiumfolinat. De vanligste manifestasjonene er leukopeni, mukositt, stomatitt og / eller diaré som kan være dosebegrensende. Når 5-fluorouracil og folinsyre kalsiumfolinat brukes sammen, skal fluorouracildosen reduseres mer i tilfeller av forgiftning enn når fluorouracil brukes alene. Toksisiteten sett hos pasienter som ble behandlet med kombinasjonen er kvalitativt lik den som ble sett hos pasienter som kun fikk 5-fluorouracil.

Gastrointestinal toksisitet observeres oftere og kan være mer alvorlig eller livstruende (spesielt stomatitt og diaré). I alvorlige tilfeller må 5-fluorouracil og folinsyre kalsiumfolinat seponeres, og støttende intravenøs behandling initieres. Pasienter må få beskjed om å rådføre seg med behandlende lege umiddelbart hvis de får stomatitt (mildt til moderat magesår) og / eller diaré (vandig avføring eller avføring) to ganger per dag.

Natrium:

Fluorouracil injeksjon BP inneholder 7,78 mmol (178,2 mg) natrium per maksimale daglige dose (600 mg/m²). Dette bør tas i betraktning hos pasienter som har en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Brivudin og sorivudin

Brivudin, sorivudin eller deres kjemisk relaterte analoger vil irreversibelt hemme DPD, som fører til en signifikant økning i fluorouracil-eksponering. Dette kan medføre økte fluoropyrimidin-relaterte

toksisiteter, muligens med døden som følge. Man kan derfor bruke enten en annen antiviral behandling eller det bør være et intervall på minst 4 uker mellom administrering av brivudin, sorivudin eller analogene og starten av fluorouracil-behandling (se pkt. 4.3). I tilfelle utilsiktet administrering av nukleosidanaloger som hemmer DPD-aktivitet til pasienter som behandles med fluorouracil, bør effektive tiltak iverksettes for å redusere fluorouracil-toksisitet. Umiddelbar sykehusinnleggelse anbefales.

Cytotoksiske midler

Ulike midler er rapportert å biokjemisk modulere antitumoreffekten eller toksisiteten av fluorouracil. Vanlige legemidler inkluderer metotreksat, metronidazol, folinsyre, interferon alfa og allopurinol.

Kalsiumfolinat (folinsyre)

Folinsyre forbedrer bindingen av fluorouracil til tymidylatsyntase. Både effekt og toksisitet av 5-fluorouracil kan øke når 5-fluorouracil brukes i kombinasjon med folinsyre kalsiumfolinat. Bivirkninger kan være mer uttalt og alvorlig diaré kan forekomme. Livstruende diaré har blitt observert hvis 600 mg/m² for fluorouracil (iv bolus én gang ukentlig) gis sammen med folinsyre kalsiumfolinat.

I kombinasjon med andre myelosuppressive stoffer, er dosejustering nødvendig. Samtidig eller tidligere strålebehandling kan kreve dosereduksjon. Kardiotoksisiteten for antracykliner kan øke.

Fluorouracil i kombinasjon med klopazapin skal unngås grunnet økt risiko for agranulocytose.

Økt forekomst av cerebralt infarkt er rapportert hos pasienter med orofaryngeal kreft behandlet med fluorouracil og cisplatin.

Fenytoin

Nivået av fenytoin bør overvåkes regelmessig hos pasienter som tar fluorouracil, og fenytoin-dosen må eventuelt reduseres. Toksisitet assosiert med forhøyet fenytoin-konsentrasjon i plasma er rapportert ved samtidig bruk av fenytoin og fluorouracil eller dets analoger. Formelle legemiddelinteraksjonsstudier med fenytoin har ikke blitt utført, men mekanismen av interaksjon antas å være hemming av CYP2C9-isoenzymet av fluorouracil (se pkt. 4.4).

Warfarin

Markerte forhøyelser av protrombintid og INR er rapportert hos enkelte pasienter stabilisert på warfarinbehandling etter initiering av fluorouracilregimer. Adekvat antikoagulasjonsrespons på warfarin og annen kumarin-derivert behandling bør overvåkes regelmessig hos pasienter som tar fluorouracil.

Cimetidin, metronidazol og interferon kan øke plasmanivået for 5-fluorouracil, for derved å øke toksisiteten til 5-fluorouracil.

Fluorouracil forsterker virkningen av andre cytostatika og strålebehandling (se punkt 4.2).

Hos pasienter som får cyklofosfamid, metotreksat og 5-fluorouracil, med tillegg av tiaziddiuretika, førte dette til en mer markant nedgang av antall granulocytter sammenlignet med pasienter som ikke ble behandlet med tiazider.

Levertoksisitet (økning i alkaliske fosfataser, transaminaser eller bilirubin) har vanligvis blitt observert hos pasienter som får 5-fluorouracil i kombinasjon med levamisol.

Hos pasienter med brystkreft, har kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil og tamoksifen blitt rapportert å øke risikoen for tromboemboliske hendelser.

Alvorlig, potensielt livstruende mukositt kan oppstå ved samtidig administrering av vinorelbin og 5-fluorouracil / folinsyre.

Vaksinering med levende vaksine skal unngås hos pasienter med nedsatt immunforsvar.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Fertile kvinner skal frarådes å bli gravide, og må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode under behandling med fluorouracil og i minst 6 måneder etter. Hvis legemidlet brukes under graviditet eller hvis pasienten blir gravid under behandling med legemidlet, skal pasienten informeres fullt ut om den mulige faren for fosteret, og genetisk rådgivning anbefales hvis dette er egnet og tilgjengelig.

Graviditet

Fluorouracil kan forårsake skade på fosteret når gitt til gravide kvinner. Det er kun begrensede data tilgjengelig på den teratogenetiske effekten av fluorouracil på mennesker. Basert på de teratogenetiske effektene registrert i dyrestudier (der dosene som ble brukt var 1 til 3 ganger høyere enn den maksimalt anbefalte dosen for mennesker) derimot kan imidlertid fluorouracil anses å være et middel som kan forårsake fostermisdannelser (se pkt. 5.3). Fluorouracil skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene for fosteret. Vellykket graviditet er rapportert hos pasienter som har hatt kjemoterapi i løpet av andre og tredje semester.

Amming

Siden det ikke er kjent om fluorouracil går over i brystmelk, må amming opphøre hvis moren behandles med fluorouracil (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Effektene av fluorouracil på kjønnskjertlene og menneskers reproduksjonsevne er ikke fullstendig fastslått. Dyrestudier antyder derimot svekket fertilitet hos både hanner og hunner (se pkt. 5.3). I tillegg vil legemidler som hemmer DNA, RNA og proteinsyntese (slik som fluorouracil), trolig ha utslag på gametogenese.

Menn som behandles med fluorouracil frarådes å gjøre en kvinne gravid under og opptil 3 måneder etter opphørt behandling. Man bør rådføre seg vedrørende bevaring av fertilitet før behandling av både mannlige og kvinnelige pasienter grunnet risikoen for irreversibel infertilitet som følge av behandling med fluorouracil.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fluorouracil kan indusere bivirkninger som kvalme og oppkast. Det kan også fremkalle nevrologiske bivirkninger og synsendringer som kan forstyrre kjøring eller bruk av tunge maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med Fluorouracil Accord med følgende frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$),

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$),

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$),

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Myelosuppresjon ^a Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni Agranulocytose Anemi Pancytopeni
Vanlige	Febril nøytropeni
Ikke kjent	Granulocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært vanlige	Bronkospasme Immunsuppresjon med økt risiko for infeksjon
Sjeldne	Hypersensitivitet Anafylaksi Anafylaktisk sjokk
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Infeksjoner Faryngitt
Vanlige	Sepsis
Ikke kjent	Septisk sjokk Nøytropen sepsis Pneumoni Urinveisinfeksjon Cellulitt
Undersøkelser	
Vanlige	Endring i elektrokardiogram
Endokrine sykdommer	
Sjeldne	Økning av Tyroksin Økning av trijodtyronin
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hyperurikemi
Mindre vanlige	Dehydrering
Ikke kjent	Nedsatt appetitt Laktasidose Tumorlysesyndrom Hypertriglyseridemi Vitamin B1-mangel
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Euforisk humør
Sjeldne	Forvirringstilstand
Ikke kjent	Desorientering
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	Nystagmus Hodepine Svimmelhet Symptomer på Parkinsons sykdom Pyramidale tegn Somnolens
Svært sjeldne	Leukoencefalopati, inkludert ataksi Akutt cerebellart syndrom

	Dysartri Myasteni Afasi Krampeanfall Koma
Ikke kjent	Perifer nevropati Epilepsi Hyperammonemisk encefalopati Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) Wernickes encefalopati
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne	Nyresvikt
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Kraftig tåredannelse Tåkesyn Forstyrrede øyebevegelser Optisk nevritt Diplopi Redusert synsskarphet Fotofobi Konjunktivitt Blefaritt Ektropion Dakryostenose
Hjertesykdommer	
Svært vanlige	EKG-tegn på myokardiskemi
Vanlige	Myokardinfarkt Angina pectoris
Mindre vanlige	Arytmi Myokardinfarkt Myokardiskemi Myokarditt Hjerteinsuffisiens Kongestiv kardiomyopati Hjertesjokk
Svært sjeldne	Hjertestans Plutselig hjertedød ^b
Ikke kjent	Intrakardial blodpropp Perikarditt Stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom)
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Hypotensjon
Sjeldne	Cerebral iskemi Intestinal iskemi Perifer iskemi Raynauds syndrom Tromboembolisme Tromboflebitt /
Ikke kjent	Blødning
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Mukositt inflammation, stomatitt, øsofagitt, faryngitt, proktitt) Anoreksi Rennende diaré

	Kvalme Oppkast
Mindre vanlige	Gastrointestinal ulcerasjon Gastrointestinal blødning Gastrointestinal slimhinneeksfoliasjon
Ikke kjent	Melena Intestinal pneumatose Enterokolitt Kolitt (inkludert nekrotiserende kolitt)
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Hepatocellulær skade
Svært sjeldne	Levernekroset følger Sklerose i galleveiene Kolecystitt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Alopesi Palmar-plantar-erytrodysestesisyndrom (hånd-fot-syndrom) ^c
Mindre vanlige	Dermatitttørr hud, fissurerosjon, erytem, pruritisk makulopapulært utslett) Ekstantem Urtikaria Fotosensitivitet Hyperpigmentering i huden Hyperpigmentering eller depigmentering nær venene Neglepigmentering Negledystrofi Neglebåndforstyrrelse Paronyki Onykolyse
Ikke kjent	Kutan lupus erythematosus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Azoospermi Egglosningsforstyrrelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Forsinket sårheling Epistakse Malaise Svakhet Tretthet
Ikke kjent	Pyreksi Brystsmerter Reaksjon på injeksjonsstedet Lokal reaksjon forårsaket av ekstravasasjon (smerter, opphovning, erytem)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Observerert inntreden av myelosuppresjon varierer på mellom 7–10 dager, nadir mellom 9–14 dager, og ble restituert etter mellom 21–28 dager.

Hjertesykdommer

Kardiotoksiske bivirkninger oppstod stort sett i løpet av eller innen få timer etter den første behandlingssyklusen. Det er en økt risiko for kardiotoksitet hos pasienter med tidligere koronarsykdom eller kardiomyopati (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Fatale tilfeller av levernekrose er rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye doser eller langvarig behandling med fluorouracil kan resultere i livstruende symptomer på forgiftning, slik som: kvalme, oppkast, diaré, gastrointestinal ulcerasjon og blødning, benmargsdepresjon (inkludert trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose).

Behandling består av seponering av legemidlet og støttende tiltak (se punkt 4.4).

Pasienter som eksponeres for en overdose av fluorouracil skal overvåkes hematologisk i minst fire uker. Hvis det oppstår abnormiteter, må egnet behandling innsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler; antimetabolitter; pyrimidinanaloger
ATC-kode: L01B C02.

Virkningsmekanisme

Fluorouracil er et analog av uracil, en komponent i ribonukleinsyre. Legemidlet antas å fungere som en antimetabolitt. Etter intracellulær konvertering til det aktive deoksynukleotidet forstyrrer det syntesen av DNA ved å blokkere konverteringen av deoksyuridylnsyre til tymidylinsyre ved hjelp av cellulær enzymtymidylatsyntetase. Fluorouracil kan også forstyrre RNA-syntesen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter rask intravenøs administrering (10–15 mg/kg) oppnås toppnivåer i plasma (24–125 mikrogram/ml) innen et par minutter.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon distribueres fluorouracil gjennom vannet i kroppen og forsvinner fra blodet i løpet av 3 timer. Det tas fortrinnsvis opp ved å aktivt dele vev og tumorer etter konvertering til dets nukleotid. Fluorouracil går enkelt inn i cerebrospinalvæske og hjernevev.

Biotransformasjon

5-fluorouracil kataboliseres av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det langt mindre giftige dihydro-5-fluorouracil (FUH2). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen for å produsere

5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Til slutt spalter β -ureido-propionase FUPA til α -fluoro- β -alanin (FBAL), som fjernes i urinen. Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-aktivitet er det hastighetsbegrensende trinnet. Fravær av DPD kan føre til økt toksisitet av 5-fluorouracil (se pkt. 4.3 og 4.4). Hoveddelen av fluorouracil metaboliseres raskt i leveren til biologisk inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Etter i.v. administrasjon er halveringstiden i plasma ca. 16 minutter og avhenger av dosen. Etter en i.v. enkeltdose av fluorouracil utskilles ca. 15 % av dosen uendret i urinen i løpet av 6 timer, hvorav over 90 % utskilles i den første timen. Resten metaboliseres hovedsakelig i leveren ved hjelp av kroppens normale mekanismer for uracil.

Spesielle populasjoner

Hos pasienter med lever- eller nyresvikt vil biotransformasjon og/eller eliminasjon av fluorouracil være redusert, noe som krever en reduksjon i dose (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger fra fluorouracil er rapportert i studier med gjentatte doser hos rotter, katter og hunder. Toksisitet hos rotter oppstod hovedsakelig i følgende organer: magetarmkanal, det hemolymfopoietiske systemet, lever, nyrer og testikler. Kardiotoksisitet ble observert hos rotter og nevrotoksisitet hos katter og hunder.

Fluorouracil var gentoksisk i størsteparten av *in vitro*- og *in vivo*-studiene som ble utført.

Ikke-kliniske data er ikke konklusive med tanke på karsinogenitet. Riskoen for karsinogenitet kan uansett ikke bli fullstendig ekskludert.

Funn i studier med gjentatte doser antyder at fluorouracil har potensialet til å påvirke reproduksjonsfunksjon og fertilitet hos hannrotter. Fluorouracil var toksisk overfor reproduksjonsorganer hos hanner, noe som forårsaket endringer i organisering av spermatogoniumkromosomer, hemming av spermatogonisk differensiering og forbigående infertilitet hos hannrotter. Administrering av ≥ 25 mg/kg (0,33 ganger en menneskelig dose på 12 mg/kg, basert på kroppsflateområde) ukentlig i tre uker hos hannrotter resulterte i redusert fertilitet hos hunner, preimplantasjonstap og økte kromosomanomalier i embryo.

Fluorouracil var føtotoksisk og teratogent hos mus, rotter og hamstere. Føtale misdannelser inkluderte ganespalte, skjelettdefekter og misdannede lemmer og hale. Potensielle effekter av fluorouracil på pre- og postnatal utvikling har ikke vært studert hos dyr. Fluorouracil har imidlertid vist seg å krysse placentabarrieren hos rotter og forårsake fosterdød.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Fluorouracil er inkompatibelt med folinsyre, kalsiumfolinat, karboplatin, cisplatin, cytarabin, diazepam, doksorubicin, droperidol, filgrastim, galliumnitrat, metotreksat, metoklopramid, morfin, ondansetron, parenteral ernæring, vinorelbin, andre antracykliner.

Formuleringen av oppløsningen er alkalisk, og blanding med sure legemidler eller preparater bør unngås.

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for uåpnede hetteglass:

2 år.

Hetteglasset etter første åpning:

Brukes umiddelbart etter åpning.

Holdbarhet etter fortynning

Ved bruk: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C med glukose 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske eller vann til injeksjonsvæsker ved en konsentrasjon på 0,98 mg/ml fluorouracil.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes omgående. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før og under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fluorouracil-injeksjonsvæsken har en pH på 8,9, og legemidlet har maksimal stabilitet over pH-området 8,6 til 9,4.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

Hvis det har oppstått bunnfall som følge av eksponering for lave temperaturer, må det løses opp på nytt ved å varmes opp til 60 °C og ristes kraftig. La oppløsningen kjøles ned til kroppstemperatur før bruk.

Preparatet skal kastes hvis oppløsningen er brun eller mørkegul.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 5 ml er fylt i 5 ml gjennomsiktige hetteglass av type I med gummipropp.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 10 ml er fylt i 10 ml gjennomsiktige hetteglass av type I med gummipropp.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 20 ml er fylt i 20 ml gjennomsiktige hetteglass av type I med gummipropp.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 50 ml er fylt i 50 ml gjennomsiktige hetteglass av type I med gummipropp.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, 100 ml er fylt i 100 ml gjennomsiktige hetteglass av type I med gummipropp.

Pakningsstørrelser:

Pakning med 1 x 5 ml hetteglass

Pakning med 1 x 10 ml hetteglass

Pakning med 1 x 20 ml hetteglass

Pakning med 1 x 50 ml hetteglass

Pakning med 1 x 100 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Retningslinjer for håndtering av cytostatika

Fluorouracil skal kun administreres av eller under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring innen bruk av kjemoterapeutiske legemidler mot kreft.

Fluorouracil-injeksjonsvæsken skal kun tilberedes for administrasjon av fagpersonell med opplæring i sikker bruk av preparatet. Tilberedning skal kun utføres i et aseptisk avlukke eller rom beregnet på tilberedning av cytotoksika.

Hvis det oppstår søl, skal brukerne ta på hansker, ansiktsmaske, vernebriller og engangsforkle og tørke opp det sølte materialet med absorberende materiale som finnes i området for dette formålet. Området skal deretter rengjøres og alt kontaminert materiale skal overføres til en pose eller avfallsbeholder for cytotoksisk avfall og lukkes for forbrenning.

Kontaminasjon

Fluorouracil er et irriteringsmiddel og kontakt med hud og slimhinner må unngås.

Hvis det oppstår kontakt med hud eller øyne, skal det berørte området vaskes med rikelige mengder vann eller vanlig saltløsning. Hydrokortisonkrem 1 % kan brukes til å behandle den forbigående svien i huden. Rådfør deg med lege hvis øynene rammes eller hvis preparatet innåndes eller svelges.

Førstehjelp

Øyekontakt: Skyll omgående med vann og oppsøk lege.

Hudkontakt: Vask grundig med såpe og vann og fjern kontaminerte klær.

Innånding, svelging: Kontakt lege umiddelbart.

Retningslinjer for klargjøring:

a) Kjemoterapeutiske midler skal kun klargjøres til administrasjon av fagpersonell med opplæring innen sikker bruk av preparatet.

b) Tiltak som rekonstituering av pulver og overføring til sprøyter skal kun utføres i det anviste området.

c) Personell som utfører disse prosedyrene skal være tilstrekkelig beskyttet med spesialbekledning, to par hansker (én lateks, én PVC, latekshansken underst) som dekker ulik gjennomtrengelighet for ulike antineoplastiske midler, og vernebriller. Luer-locksprøyter og -koblinger skal alltid brukes både ved klargjøring av cytotoksiske preparater og administrasjon av disse.

(d) Personell som er gravide frarådes å håndtere kjemoterapeutiske midler.

(e) Se lokale retningslinjer før du setter i gang.

Avhending

Sprøyter, beholdere, absorberende materiale, oppløsning og annet kontaminert materiale skal plasseres i en tykk plastpose eller annen ugjennomtrengelig beholder, merkes som cytotoksisk avfall og brennes ved minst 700 °C.

Kjemisk inaktivering kan oppnås med 5 % natriumhypokloritt i løpet av 24 timer.

Bruksanvisning

Fortynningsmidler

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C med glukose 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske eller vann til injeksjonsvæsker ved en konsentrasjon på 0,98 mg/ml fluorouracil.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes omgående. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før og under bruk brukerens ansvar.

Preparatet skal kastes hvis oppløsningen er brun eller mørkegul.

Rester av oppløsningen skal kastes etter bruk: Ikke lag flere beredninger av samme oppløsning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9364

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juli 2013
Dato for siste fornyelse: 28. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

20.12.2024