

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En 5 ml-injektionsflaska innehåller 250 mg fluorouracil.

En 10 ml-injektionsflaska innehåller 500 mg fluorouracil.

En 20 ml-injektionsflaska innehåller 1000 mg fluorouracil.

En 50 ml-injektionsflaska innehåller 2500 mg fluorouracil.

En 100 ml-injektionsflaska innehåller 5000 mg fluorouracil.

Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions- /infusionsvätska, lösning

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fluorouracil Accord är avsett för vuxna.

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

- vid behandling av metastatisk 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 metastatisk bröstcancer
- som tilläggsbehandling för patienter med operabel primär invasiv bröstcancer
- vid behandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals hos tidigare obehandlade patienter
- vid behandling av lokalt återkommande eller metastatisk skivepitelcancer i huvud och hals

4.2 Dosering och administreringssätt

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.

Administreringssätt

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

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

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

Intravenös administration:

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

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

Den initiala behandlingen skall ges på sjukhus.

Dosreduktion tillråds för patienter med något av följande:

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

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

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

Kolorektal cancer:

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

Det vanligen använda dosintervallet för 5-fluorouracil varierar från 200-600mg/m² kroppsytan. 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 kemoterapieregimer i kombination med cyklofosfamid och metotrexat (CMF), eller epirubicin, cyklofosfamid (FEC) eller metotrexat och leukovorin (MFL). Det vanliga dosintervallet är 500-600 mg/m² kroppsytan 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 kroppsytan 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 kroppsytan 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 kroppsytan 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 kroppsytan 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 kroppsytan 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.

Pediatrisk population

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

Äldre

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

4.3 Kontraindikationer

Behandling med Fluorouracil Accord är kontraindicerad hos patienter som:

-
- Har känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Lider av potentiellt allvarliga infektioner (t ex Herpes zoster, vattkoppor)
- Är allvarligt försvagade
- Lider av benmärgsdepression efter strålningsbehandling eller behandling med andra antineoplastiska medel
- Behandlas för icke-malign sjukdom
- Har gravt nedsatt leverfunktion
- Har behandlats med brivudin, sorivudin och deras kemiskt besläktade analoger, som är potenta hämmare av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD), ett fluorouracilmetaboliserande enzym (se avsnitt 4.5). Fluorouracil får inte tas inom 4 veckors behandling med brivudin, sorivudin och deras kemiskt besläktade analoger.
- Fluorouracil (5-FU) får inte ges till patienter som är homozygotiska för dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)
- Är ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).
- Har känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD brist) (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Hematologiska effekter

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

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

Kliniska konsekvenser av allvarlig myelosuppression inkluderar infektioner. Dessa infektioner kan vara milda, men kan vara allvarliga och ibland dödliga.

Gastrointestinala effekter

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.

Särskilda riskpatienter

Fluorouracil ska användas med extrem försiktighet hos patienter som tidigare fått en hög strålningsdos mot pelvisområdet eller alkylerande medel, samt hos de som har utbredd inblandning av benmärgen från metastaserande tumörer. Fluorouracilbehandling kan förvärra nekros som skapas av strålning.

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

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre eller försvagade patienter, då dessa patienter kan löpa större risk för allvarlig toxicitet.

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Kardiotoxicitet

Kardiotoxicitet har associerats med fluoropyrimidinbehandling, inklusive myokardinfarkt, angina, arytmier, myokardit, kardiogen chock, plötsligt dödsfall, stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom) och elektrokardiografiska förändringar (inklusive mycket sällsynta fall av QT-förlängning). Dessa biverkningar är vanligare hos patienter som får kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil snarare än bolusinjektion. Tidigare anamnes på kransartärsjukdom kan vara en riskfaktor för vissa hjärtbiverkningar. Försiktighet ska således 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.

Immunosuppressiva effekter

Vaccinering med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får 5-fluorouracil på grund av risken för allvarliga eller dödliga infektioner. Kontakt med personer som nyligen behandlats med poliovirusvaccin ska undvikas. Dödade eller inaktiverade vacciner kan administreras; dock kan svaret på dessa vacciner vara försvagat.

Hand-fotsyndrom

Administrering av fluorouracil har förknippats med fall av palmar-plantar erytrodysestesi syndrom, också känt som hand-fotsyndrom. Kontinuerlig infusion av fluorouracil kan öka incidensen och allvarlighetsgraden av palmar-plantar erytrodysestesi.

Uppehåll i behandlingen följs av gradvis förbättring under 5-7 dagar.

Encefalopati

Fall av encefalopati (inklusive hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom [PRES], Wernickes encefalopati) 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 och vitamin B1-nivåerna i serum. Vid förhöjda ammoniaknivåer i serum eller vitamin B1-brist ska lämplig behandling sättas in. Hyperammonemisk encefalopati förekommer ofta tillsammans med laktacidosis.

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

Tumörlyssyndrom

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

Dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist)

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

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

Total DPD brist

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

Partiell DPD-brist

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

Test för DPD brist

Fenotyp- och/eller 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.

Nedsatt njurfunktion kan leda till ökade uracilnivåer i blodet, vilket medför en ökad risk för feldiagnostisering hos patienter med DPD-brist med måttlig till svår nedsatt njurfunktion.

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 ≥ 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 ≥ 150 ng/ml bör betraktas som en indikation för total DPD brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal fluoropyrimidintoxicitet. Uracilnivåer i blod bör tolkas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se "Test för DPD-brist" ovan).

Terapeutisk läkemedelsövervakning (TDM) av 5 fluorouracil

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

Fotosensitivitetsreaktioner

Vissa patienter kan uppleva fotosensitivitetsreaktioner efter fluorouraciladministrering. Det rekommenderas att patienter varnas för långa solljusexponeringar (se avsnitt 4.8).

Kombination av 5-fluorouracil med folinsyra

Toxicitetsprofilen för 5-fluorouracil kan förstärkas eller förändras av folinsyra. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukosit, 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.

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

Brivudin och sorivudin

Brivudin och sorivudin eller deras kemiskt besläktade analoger inhiberar irreversibelt DPD, vilket resulterar i en signifikant ökning i fluorouracilexponeringen. Detta kan leda till ökade fluoropyrimidinrelaterade toxiciteter med potentiellt dödlig utgång. Därför kan antingen en annan antiviral behandling användas eller så ska det vara ett intervall på minst 4 veckor mellan administrering av brivudin, sorivudin eller analogerna och start av fluorouracilbehandlingen (se avsnitt 4.3). Vid oavsiktlig administrering av nukleosidanaloger som inhiberar DPD aktiviteten till patienter som behandlas med fluorouracil ska effektiva metoder tas till för att reducera fluorouraciltoxiciteten. Omedelbar sjukhusinläggning rekommenderas.

Cytostatikum

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

Kalciumfolinat (folinsyra)

Folinsyra förstärker bindningen av fluorouracil till tymidylatsyntas. Både effekt och toxicitet hos 5-fluorouracil kan öka när 5-fluorouracil används i kombination med folinsyra.

Biverkningarna kan bli mer intensiva och svåra diarréer kan uppstå. Livshotande diarréer har iakttagits när 600 mg/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 klopazin på grund av ökad risk för agranulocytos.

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

Fenytoin

Fenytoin-nivåerna ska undersökas regelbundet hos patienter som tar fluorouracil och fenytoindosen kan behöva minskas. Toxicitet som förknippas med ökade plasmakoncentrationer av fenytoin har rapporterats under samtidig användning av fenytoin med fluorouracil eller dess analoger. Formella interaktionsstudier med fenytoin har inte utförts men interaktionsmekanismen antas vara inhibering av CYP2C9 eller CYP2C19 isoenzym av fluorouracil (se avsnitt 4.4)

Warfarin

Påtagliga förlängningar av protrombintid och INR-förhöjningar har rapporterats hos några patienter som stabiliserats på warfarinbehandling efter initiering av fluorouracilregimer. Adekvat antikoagulationssvar till warfarin och andra kumarinkderivatbehandlingar ska undersökas regelbundet hos patienter som tar fluorouracil.

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

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

Hos patienter som fick 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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör avrådas från att bli gravida och tillrådas använda en högeffektiv preventivmetod under behandlingen med Fluorouracil Accord och i minst 6 månader därefter. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid när hon tar läkemedlet ska hon få komplett information om den potentiella faran för fostret; genetisk rådgivning rekommenderas om tillämpligt och tillgängligt.

Graviditet

Fluorouracil kan orsaka skador hos foster vid administrering till gravida kvinnor. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gjorda på gravida kvinnor; dock har fosterdefekter och missfall rapporterats. Baserat på teratogenetiska effekter i djurstudier, kan dock fluorouracil anses orsaka missbildningar hos foster (se avsnitt 5.3). Fluorouracil ska endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna överväger de potentiella riskerna för fostret. Lyckade graviditeter har rapporterats hos patienter som fått kemoterapi under andra och tredje trimestern.

Amning

Då det inte är känt om fluorouracil utsöndras i bröstmjolk måste amning avslutas om modern behandlas med Fluorouracil Accord (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av Fluorouracil på könskörtlar och reproduktionsförmågan hos människa är inte fullt kända. Dock indikerar studier på djur en nedsatt manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Läkemedel som inhiberar DNA, RNA och proteinsyntes (så som fluorouracil), antas påverka gametogenesisen.

Män som behandlas med Fluorouracil Accord avråds från att bli far till ett barn under behandlingen och upp till 3 månader efter avslutad behandling. Råd om fertilitetsbevarande bör sökas före behandlingen av både män och kvinnor då det finns en möjlighet att behandlingen med fluorouracil orsakar irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Fluorouracil Accord kan ge biverkningar som 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

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

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

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Myelosuppression, Neutropeni, Trombocytopeni, Leukopeni, Agranulocytos, Anemi Pancytopeni
Vanliga	Febril neutropeni
Ingen känd frekvens	Granulocytopeni
Immunsystemet	
Mycket vanliga	Bronkospasm, Immunsuppression
Sällsynta	Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Infektioner, Faryngit
Vanliga	Sepsis
Ingen känd frekvens	Septisk chock, Neutropen sepsis, Pneumoni, Urinvägsinfektion, Celluliter
Undersökningar	
Vanliga	Elektrokardiogramförändring
Endokrina systemet	
Sällsynta	Ökning av tyroxin, Ökning av trijodtyronin
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hyperurikemi
Mindre vanliga	Dehydrering
Ingen känd frekvens	Minskad aporit, laktacidosis, tumörlyssyndrom, hypertriglyceridemi, vitamin B1-brist

Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Euforiskt humör
Sällsynta	Förvirringstillstånd
Mycket sällsynta	Desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Nystagmus, Huvudvärk, Yrsel, Symtom på Parkinsons sjukdom, Pyramidala tecken, Somnolens
Mycket sällsynta	Leukoencefalopati Akut cerebellärt syndrom Dysartri Myasteni Afasi Konvulsion Koma
Ingen känd frekvens	Perifer neuropati, Epilepsi, Hyperammonemisk encefalopati, Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES), Wernickes encefalopati
Njurar och urinvägar	
Sällsynta	Njursvikt
Ögon	
Mindre vanliga	Ökat tårflöde, Dimsyn, Störning i ögonrörelserna, Optisk neurit, Diplopi, Nedsatt synskärpa, Fotofobi, Konjunktivit, Blefarit, Ektropion, Dakryostenos
Hjärtat	
Mycket vanliga	EKG-tecken på myokardischemi
Vanliga	Myokardinfarkt, Angina pectoris
Mindre vanliga	Arytmi, Myokardischemi, Myokardit, Hjärtsvikt, Kongestiv kardiomyopati, Kardiogen chock
Mycket sällsynta	Hjärtstillestånd, Plötslig hjärtdöd
Ingen känd frekvens	Intrakardiell tromb, Perikardit, Stressinducerad kardiomyopati (takotsubo)
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotoni
Sällsynta	Cerebral ischemi, Intestinal ischemi, Perifer ischemi, Raynauds syndrom, Tromboembolism, Tromboflebit
Ingen känd frekvens	Hemorragi
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Mukosal inflammation (stomatit, oesofagit, proktit), Anorexi, Diarré, Illamående, Kräkning
Mindre vanliga	Gastrointestinalt sår Gastrointestinal blödning Gastrointestinal mukosal exfoliering
Ingen känd frekvens	Melena, Pneumatosis intestinalis, Enterokolit, Kolit (inklusive nekrotiserande kolit)
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Levercellsskada
Mycket sällsynta	Levernekros, Biliär skleros, Kolecystit
Hud och subkutan vävnad	

Mycket vanliga	Alopeci Palmar-plantar erytrodysestesi (hand-fotsyndrom)
Mindre vanliga	Dermatit Torr hud Fissurerosion Erytem Kliande makulopapulärt utslag Exantem Urtikaria Fotosensitivitet Hyperpigmentering av huden Hyperpigmentering eller depigmentering nära venerna Nagelpigmentering Nageldystrofi Nagelbäddssjukdom Paronyki Onykolys
Ingen känd frekvens	Kutan lupus erythematosus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Azoospermi Ovulationsstörning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Fördröjd sårhäkning, Epistaxis, Allmän sjukdomskänsla Asteni Trötthet
Ingen känd frekvens	Pyrexia, Bröstmärta, Missfärgning vid injektionsstället Lokal reaktion som orsakas av extravasation (smärta, svullnad, erytem)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

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

Hjärtat

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

Lever och gallvägar

Fatala fall av levernekros har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Höga doser eller förlängd behandling med fluorouracil kan resultera i livshotande överdoseringssymtom såsom:

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 inkorporeras i RNA och interferera med RNA-syntesen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en snabb intravenös administration (10 – 15 mg/kg) nås en toppnivå i plasma (24 – 125 mikrogram/ml) inom några minuter.

Distribution

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

Metabolism

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). Huvuddelen av fluorouracil metaboliseras snabbt i levern till farmakologiskt inaktiva metaboliter.

Eliminering

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

Speciella populationer

Hos patienter med lever- eller njursvikt, är metabolismen och/eller elimineringen av fluorouracil reducerad, vilket kan kräva dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar av fluorouracil har rapporterats i studier med upprepade doser hos råttor, katter och hundar. De viktigaste organen för toxicitet hos råttor var mag-tarmkanalen, hemolymfopoetiska systemet, lever, njurar och testiklar. Kardiotoxicitet observerades hos råttor och neurotoxicitet hos katter och hundar.

Fluorouracil var genotoxiskt i majoriteten av de utförda in vitro- eller in vivo-studierna.

Icke-kliniska data är ofullständiga med avseende på cancerogenicitet. Risken för cancerogenicitet kan dock inte helt uteslutas.

Fynd i toxicitetsstudier med upprepade doser indikerar att fluorouracil har potential att påverka reproduktionsfunktionen och fertiliteten hos hanråttor. Fluorouracil var toxiskt för manliga reproduktionsorgan och orsakade förändringar i spermatogoniens kromosomala organisation, hämning av spermatogonial differentiering och övergående infertilitet hos hanråttor. Administrering av ≥ 25 mg/kg (0,33x en människa dos på 12 mg/kg, baserat på kroppsytan) varje vecka under 3 veckor till honråttor resulterade i minskad fertilitet, preimplantationsförlust och ökade kromosomala avvikelser i embryon.

Fluorouracil visade fostertoxicitet och teratogena effekter hos mus, råtta och hamster. Baserat på teratogena effekter i djurstudier (i vilken dosen var 1 - 3 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa), kan fluorouracil antas leda till fosterdefekter. Fosterdefekter inkluderade gomspalt, defekter i skelettet och deformerade bihang och svansar. Potentiella effekter av fluorouracil på peri och postnatal utveckling har inte studerats på djur. Hos råttor har fluorouracil emellertid visat sig passera placentabarriären och orsaka dödlighet hos fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för oöppnad flaska:
18 månader

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.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

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

Fluorouracil Accord 50 mg/ml, Lösning för injektion och infusion; 100 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

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 med 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 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

2010-04-09/2014-04-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-30

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se