

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDELST NAMN

Fluorouracil Teva 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 50 mg fluorouracil.

#### Hjälpämne med känd effekt

1 ml injektionsvätska innehåller 8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

En klar färglös till lätt guldfärgad lösning praktiskt taget fri från synliga partiklar.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Adenokarcinom i gastrointestinalkanalen och bröst.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Fluorouracil Teva bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Fluorouracil Teva ges som intravenös bolusinjektion eller som intravenös infusion. Given dos beror på tumörtyp och dosregim. Vid intravenös bolusinjektion bör dygnsdosen ej överstiga 1 000 mg (50 mg/ml: 20 ml).

*Riktlinjer:* Vanligen ges 400–600 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta (50 mg/ml: 8–12 ml/m<sup>2</sup> kroppsytta) och dygn, antingen intravenöst 1 gång/vecka eller dagligen i 3–5 dagar i följd. Vid höga doser ges Fluorouracil Teva lämpligen som infusion.

*Intraarteriell infusion:* Fluorouracil Teva kan ges som intraarteriell infusion; 200–300 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta (50 mg/ml: 4–6 ml/m<sup>2</sup> kroppsytta) och dygn.

*Underhållsbehandling:* 200–400 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta (50 mg/ml 4–8 ml/m<sup>2</sup> kroppsytta) som intravenös injektion 1 gång i veckan.

*Dosanpassning:* Rekommenderad dos kan reduceras med mellan 1/3 och 1/2 om patienten har nedsatt lever- eller njurfunktion samt om patienten har utsatts för ett större kirurgiskt ingrepp inom de 30 föregående dagarna. Om benmärgsdepression uppträder under första behandlingsdygnet bör dosen reduceras enligt nedanstående tabell.

| % av normaldos | leukocyter<br>$\times 10^9/l$ | trombocyter<br>$\times 10^9/l$ |
|----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 100            | $> 3,5$                       | $> 125$                        |
| 50             | $2,5 - 3,5$                   | $75 - 125$                     |
| 0              | $< 2,5$                       | $< 75$                         |

Om antalet leukocyter är  $< 2,5 \times 10^9/l$  och/eller antalet trombocyter är  $< 75 \times 10^9/l$  kan behandlingen avbrytas 1 vecka. Om blodbilden normaliserats efter en vecka kan terapin återupptas, annars ges reducerad dos enligt tabell. Vid bilirubinkoncentrationer i plasma  $> 80 \mu\text{mol/l}$  skall Fluorouracil Teva utsättas.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med Fluorouracil Teva är kontraindicerad i följande fall:

- Allvarliga infektioner (t ex Herpes zoster, vattkoppor)
- Kraftigt försvagade patienter
- Benmärgsdepression efter strålningsbehandling eller behandling med andra antineoplastiska medel
- Behandling av icke-malign sjukdom
- Gravt nedsatt leverfunktion
- Nyligen genomförd eller samtidig behandling med brivudin (se avsnitt 4.4 och 4.5 om läkemedelsinteraktioner)
- Känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist) (se avsnitt 4.4) Fluorouracil får inte ges till patienter som är homozygotiska för dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)
- Fluorouracil är strängt kontraindicerat till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Fluorouracil Teva 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.

Följande toxicitetstecken kan utgöra anledning till uppehåll eller avbrytande av behandlingen: Leukopeni, trombocytopeni, hjärtpåverkan, stomatit, diarréer med melena eller hemorragier, neurologiska toxicitetstecken såsom ataxi eller tremor.

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.

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.

Fluorouracil Teva bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt benmärgs-, njur- eller leverfunktion.

#### *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.

#### *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, korrigering 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 Teva (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 Teva 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  $\geq 16$  ng/ml och  $< 150$  ng/ml betraktas som en indikation för partiell DPD-brist och förknippas med en ökad risk för fluoropyrimidintoxicitet. Uracilnivåer i blod  $\geq 150$  ng/ml bör betraktas som en indikation för total DPD-brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal fluoropyrimidintoxicitet. 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.

Brivudin får inte administreras samtidigt med fluorouracil. Dödsfall har rapporterats till följd av denna läkemedelsinteraktion. Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med fluorouracil. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter sista dosen med fluorouracil (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Vid händelse av oavsiktlig administrering av brivudin hos patienter som behandlas med fluorouracil ska effektiva åtgärder vidtas för att minska toxiciteten av fluorouracil. Omedelbar inläggning på sjukhus rekommenderas. Alla åtgärder ska vidtas för att förhindra systemiska infektioner och uttorkning.

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.

Lång exponering av solljus avråds på grund av risken för fotosensitivitet.

Om patienten utsätts för strålning strax före eller under behandling med Fluorouracil Teva, kan hyperpigmentering uppkomma på kroppsdelar som exponeras för solljus. Vid strålbehandling har misstanke om förstärkt strålningsnekros rapporterats.

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

### *Kombination av fluorouracil med folinsyra*

Toxicitetsprofilen för fluorouracil kan förstärkas eller förändras av folinsyra. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukositis, stomatit och/eller diarré, vilka kan vara dosbegränsande. När 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 fluorouracil.

Gastrointestinala toxiciteter är en mer vanlig iakttagelse och kan vara allvarligare eller till och med livshotande (särskilt stomatit och diarré). I svåra fall måste 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.

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

Vid extravasering gäller allmänt att injektionen omedelbart skall avbrytas och att patienten följs noga i efterförloppet. Bilirubintest och test för 5-hydroxindolättikssyra i urin kan visa förhöjda eller falska positiva resultat vid behandling med fluorouracil.

### Hjälpämne

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller 41 mg natrium per 5 ml vial, 82 mg natrium per 10 ml vial, 164 mg natrium per 20 ml vial och 821 mg natrium per 100 ml vial, motsvarande 2 %, 4 %, 8 % respektive 41 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget av 2 g natrium för en vuxen.

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

### *Brivudin:*

En kliniskt signifikant interaktion mellan brivudin och fluoropyrimidiner (t ex kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) har beskrivits, i vilken brivudin hämmar dihydropyrimidin dehydrogenas. Denna interaktion, som leder till ökad fluoropyrimidin-toxicitet, är potentiellt dödlig. Därför får inte brivudin administreras samtidigt med fluorouracil (se avsnitt 4.3 och 4.4). Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med fluorouracil. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter den sista dosen med fluorouracil.

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

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

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

Fluorouracil Teva bör undvikas i kombination med klorzapin på grund av ökad risk för agranulocytos.

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

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

Kombination med warfarin kan kräva dosanpassning. Flera fallrapporter talar för att warfarindosen behöver sänkas (ca 40 % i genomsnitt) vid samtidig behandling med fluorouracil, som möjligen kan minska syntesen av CYP 2C9 som metaboliserar warfarin.

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

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

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

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

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

Vaccinering med levande vaccin bör undvikas hos immunkomprometterade patienter.

Fall av hemolytiskt-uremiskt syndrom har rapporterats vid långtidsanvändning av fluorouracil i kombination med mitomycin.

#### **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 Teva och 6 månader därefter (se avsnitt 4.4).

Om läkemedlet används under graviditet, eller om kvinnan blir gravid under behandlingen, ska patienten informeras om den potentiella faran för fostret. Fluorouracil skall endast ges till kvinnan då de potentiella fördelarna med behandlingen överväger riskerna för fostret.

##### Fertilitet:

Män som behandlas med Fluorouracil Teva avråds från att bli far till ett barn under behandlingen och 3 månader efter avslutad behandling. Råd om spermakonsivering bör sökas före behandlingen då det finns en risk att behandlingen orsakar irreversibel infertilitet.

#### Amning:

Fluorouracil passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger vid terapeutiska doser.

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

Fluorouracil Teva har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Fluorouracil Teva 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**

Biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad är beroende av dosstorlek och doseringsintervall. Stomatit uppträder hos 40-60 % av patienterna och är ofta det första tecknet på toxicitet. Dosebegränsande biverkan är benmärgshämning.

##### 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:*

Vanliga: Febril neutropeni.

Mycket vanliga: Myelosuppression, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni  
agranulocytos, anemi och pancytopeni.

##### *Infektioner och infestationer:*

Mycket vanliga: Infektioner, sepsis.

##### *Immunsystemet:*

Mycket vanliga: Bronkospasm, immunosuppression med ökad risk för infektion.

Sällsynta: Generaliserad allergisk reaktion, anafylaxi, anafylaktisk chock.

##### *Endokrina systemet:*

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

##### *Metabolism och nutrition:*

Mycket vanliga: Hyperurikemi.

Ingen känd frekvens: Laktacidosis, tumörlyssyndrom, hypertriglyceridemi, vitamin B1-brist.

##### *Hjärtat:*

Mycket vanliga: EKG-förändringar (ST-T-förändringar).

|                                            |                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga:                                   | Angina pectoris-liknande bröstsmärta.                                                                                                                                                                                         |
| Mindre vanliga:                            | Arytmi, myokardinfarkt, myokardisk ischemi, myokardit, hjärtinsufficiens, dilaterad kardiomyopati, kardiogen chock.                                                                                                           |
| Mycket sällsynta:                          | Plötslig hjärtdöd, hjärtstillestånd.                                                                                                                                                                                          |
| Ingen känd frekvens:                       | Perikardit, stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom).                                                                                                                                                                          |
| <i>Blodkärl:</i>                           |                                                                                                                                                                                                                               |
| Mindre vanliga:                            | Hypotoni.                                                                                                                                                                                                                     |
| Sällsynta:                                 | Cerebral, intestinal och perifer ischemi, Raynauds syndrom, tromboembolism, tromboflebit/venirritation.                                                                                                                       |
| <i>Magtarmkanalen:</i>                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| Mycket vanliga:                            | Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) anorexi, kräkningar, diarré, illamående.                                                                                                                                      |
| Mindre vanliga:                            | Uttorkning, gastrointestinala ulcerationer och blödningar, vävnadsdöd.                                                                                                                                                        |
| Ingen känd frekvens:                       | Pneumatosis intestinalis, enterokolit, kolit (inklusive nekrotiserande kolit).                                                                                                                                                |
| <i>Lever och gallvägar:</i>                |                                                                                                                                                                                                                               |
| Mindre vanliga:                            | Levercellskada.                                                                                                                                                                                                               |
| Mycket sällsynta:                          | Levernekros (fall med fatal utgång), biliär skleros, kolecystit.                                                                                                                                                              |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i> |                                                                                                                                                                                                                               |
| Mindre vanliga:                            | Spermatogenes och ovulationsstörningar.                                                                                                                                                                                       |
| <i>Hud och subkutan vävnad:</i>            |                                                                                                                                                                                                                               |
| Mycket vanliga:                            | Alopeci, Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (hand-/fotsyndromet) har observerats vid långvariga kontinuerliga infusioner med höga doser.                                                                                   |
| Vanliga:                                   | Dermatit hudförändringar (t ex torr hud, sprickor, huderosion, erytem, kliande makulopapulösa utslag), exantem, urticaria, fotosensitivitet, hyperpigmentering, strimmig hyperpigmentering eller depigmentering nära venerna. |
| Mindre vanliga:                            | Nagelförändringar (t ex diffus ytlig blå pigmentering, hyperpigmentering, nageldystrofi, smärta och förtjockning av nagelbädden, paronyki) och onykolys.                                                                      |
| Ingen känd frekvens:                       | Kutan lupus erythematosus.                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> |                                                                                                                                                                                                                               |
| Vanliga:                                   | Cerebral ataxi.                                                                                                                                                                                                               |
| Mindre vanliga:                            | Nystagmus, huvudvärk, yrsel, symtom som liknar dem vid Parkinsons sjukdom, pyramidala tecken, eufori, somnolens.                                                                                                              |
| Mycket sällsynta:                          | Leukoencefalopati inklusive ataxi, akut cerebellärt syndrom, dysarti, förvirringstillstånd, desorientering, myasteni, afasi, konvulsioner eller koma, njursvikt.                                                              |
| Ingen känd frekvens:                       | Perifer neuropati, hyperammonemisk encefalopati, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), Wernickes encefalopati.                                                                                                   |

#### *Psykiska störningar:*

Sällsynta: Desorientering, förvirring.

#### *Ögon:*

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

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

Mycket vanliga: Fördröjd sårhäkning, epistaxis, utmattning, allmän svaghet, trötthet, avsaknad av energi.

Vanliga: Erytem och hyperpigmentering längs den ven som använts vid injektionen.

Ingen känd frekvens: Feber, lokal reaktion som orsakas av extravasation (smärta, svullnad, erytemi).

Leukopeni uppkommer i regel 9–14 dagar efter behandlingsstart men kan dröja upp till 25 dagar. Maximal trombocytopeni har rapporterats uppträda från 7–17 dagar efter insättande av behandling.

Incidensen av neurotoxicitet ökar vid höga doser samt vid intensiva dosregimer.

#### 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](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdosering**

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

5-Fluorouracil tillhör gruppen antimetaboliter och är cykelspecifikt genom att vara en pyrimidinantagonist. Effekten utövas av två aktiva metaboliter. Metabolismen till dessa sker intracellulärt och metaboliterna återfinnes ej i plasma. Metaboliterna verkar dels genom att hämma tymidylatsyntetas och på så sätt interferera med DNA-syntesen, dels genom att inkorporeras i RNA vilket resulterar i en hämning av RNA-syntesen. Fluorouracil Teva kan ges som enskilt preparat eller i kombination med andra cytostatika. Ingen korsresistens har påvisats mellan 5-fluorouracil och andra cytostatika.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Plasmaproteinbindningen av 5-fluorouracil är ca 10 %. Efter administrering återfinns höga koncentrationer av 5-fluorouracil i tumörvävnad, tarmslemhinna, benmärg och lever. Koncentrationen av de aktiva metaboliterna är vanligen högre i tumörvävnad än i normal vävnad. Eliminationen av 5-fluorouracil från plasma sker enligt ett trefasiskt förlopp, där den dominerande fasens halveringstid är 10–15 minuter. Omvandlingen till inaktiva metaboliter sker huvudsakligen i levern. Efter en enstaka intravenös dos av 5-fluorouracil, utsöndras 10–15 % oförändrat i urin. Nedsatt leverfunktion kan orsaka en långsammare metabolism av 5-fluorouracil, varvid dosen bör reduceras med mellan en tredjedel och hälften. Dosreduktion bör också ske vid nedsatt njurfunktion.

5-fluorouracil kataboliserar av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) till det betydligt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH2). Dihydropyrimidinas klyver pyrimidinringen så att 5-fluoroureidopropionsyra (FUPA) bildas. Slutligen klyvs FUPA av  $\beta$ -ureidopropionas till en  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) som utsöndras i urinen. Aktiviteten av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) är det hastighetsbegränsande steget. Brist på DPD kan leda till ökad toxicitet av 5-fluorouracil (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

-

# **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Anvisningar för användning och hantering samt destruktionsanvisningar.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

12 timmar för färdigberedd infusionsvätska.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras mellan 15 °C - 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor: 5 ml, 10 ml, 20 ml och 100 ml.

Ampuller: 5 ml och 10 ml

Infusionsflaskor: 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

*Beredning av injektionsvätska:* Beräknad mängd Fluorouracil Teva injektionsvätska 50 mg/ml sättes under sterila former till 1 liter natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml. Försiktighet måste iakttas vid hanteringen. Varje flaska bör granskas före användningen.

Skulle utkristallisering av substans ha inträffat på grund av en för kall förvaring, upplöses denna genom uppvärmning till 60°C och skakning. Därefter får lösningen svalna till kroppstemperatur. För utförligare beredningsföreskrifter, se bipackad beredningsanvisning.

### Riktlinjer för hantering av cytostatika

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

### Administrering

För information om administrering, se avsnitt 4.2.

### Beredning (riktlinjer):

a) Kemoterapeutiska medel bör endast beredas för administrering av medicinsk personal som fått utbildning att använda beredningen på ett säkert sätt.

b) Funktioner 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.

### Kontamination

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.

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.

### **Första hjälpen**

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

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

Inandning, sväljning: Kontakta läkare.

### **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.

### **Inaktivering**

Rester kan inaktiveras genom tillsats av 2 ml 5 % kaliumpermanganat-lösning per ml Fluorouracil Teva 50 mg/ml.

### **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg

### **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11425

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

1991-09-20/2006-09-20

### **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-12-02