

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Flúoróúracíl Accord 50 mg/ml, stungulyf/innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 50 mg af flúoróúracíli (sem natriúmsalt sem myndast staðbundið).

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 250 mg af flúoróúracíli.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 500 mg af flúoróúracíli.

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 1000 mg af flúoróúracíli.

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 2500 mg af flúoróúracíli.

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 5000 mg af flúoróúracíli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

8,25 mg/ml (0,360 mmól/ml) natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

Tær litlaus til gulleit lausn með pH gildi á bilinu 8,6 til 9,4.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flúoróúracíl er ætlað fullorðnum.

Flúoróúracíl er ætlað til meðferðar við eftirfarandi meinsemdum og sjúkdómum:

- til meðferðar við krabbameini í ristli og endaþarmi með meinvörpum
- sem viðbótarmeðferð við krabbameini í ristli og endaþarmi
- til meðferðar við langt gengnu krabbameini í maga,
- til meðferðar við langt gengnu krabbameini í brisi,
- til meðferðar við langt gengnu krabbameini í vélinda,
- til meðferðar við langt gengnu krabbameini í brjóstum eða með meinvörpum,
- sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með óskurðtækt ífarandi frumkrabbamein í brjóstum,
- til meðferðar við óskurðtæku flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður
- til meðferðar við flöguþekjukrabbameini í höfði og hálsi með staðbundna endurkomu eða meinvörpum

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

5-flúoróúracíl skal aðeins gefið í umsjón hæfs læknis með mikla reynslu af frumuskemmandi meðferð.

Hafa þarf vandlegt og reglulegt eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur. Íhuga þarf áhættu og ávinning fyrir hvern sjúkling fyrir hverja meðferð.

Lyfjagjöf

5-flúoróúracíl má gefa með inndælingu í bláæð sem stakan skammt, innrennsli eða samfelldu innrennsli í bláæð í allt að nokkra daga.

Þetta eru almennar ráðleggingar. Fylgið staðbundnum eða alþjóðlegum leiðbeiningum hvað varðar frekari (uppfærðar) ráðleggingar.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Lyfjagjöf í bláæð:

Skammturinn af 5-flúoróúracíli og meðferðarskrá fara eftir þeirri meðferð sem valin var, ábendingu, almennri stöðu og fyrri meðferðaráætlun sjúklings. Meðferðaráætlanir eru mismunandi hvað varðar samhliðanotkun 5-flúoróúracíls með öðrum frumuskemmandi efnum eða skammt af fólínsýru sem notuð er samhliða.

Læknirinn sem sér um meðferðina á að ákveða þann fjölda lota sem notaður er, byggt á staðbundnum aðferðarlýsingum og leiðbeiningum varðandi meðferð; með hliðsjón af árangri af meðferð og þoli hjá hverjum einstökum sjúklingi.

Gefa skal fyrstu meðferð á sjúkrahúsi.

Ráðlagt er að minnka skammta hjá sjúklingum ef um eitthvað af eftirfarandi er að ræða:

1. Kröm (cachexia)
2. Stór skurðaðgerð á síðustu 30 dögum
3. Skert beinmergsvirkni
4. Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Hafa skal eftirlit með fullorðnum og öldruðum sem fá 5-flúoróúracíl fyrir hvern skammt með tilliti til eiturverkana á blóð (fjöldi blóðflagna, hvítfrumna og kyrninga), meltingarfæri (munnbólga, niðurgangur, blæðing frá meltingarvegi) og taugar, og ef á þarf að halda má minnka skammtinn af 5-flúoróúracíli eða hætta sleppa honum.

Nauðsyn þess að aðlaga skammta eða hætta notkun lyfins veltur á því hvort aukaverkanir koma fram. Blóðfræðilega eiturverkanir á borð við fækkun hvítfrumna ($\leq 3.500/\text{mm}^3$) og/eða blóðflagna ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) geta kallað á það að hlé sé gert á meðferð. Læknirinn sem sér um meðferðina verður að ákveða hvort halda skuli meðferð áfram byggt á klínískum aðstæðum.

Krabbamein í ristli og endaparmi:

5-Flúoróúracíl er notað til meðferðar við krabbameini í ristli og endaparmi í mörgum meðferðaráætlunum. Ákjósanlegt er að nota 5-flúoróúracíl ásamt fólínsýru. Í algengum meðferðaráætlunum eru 5-flúoróúracíl og fólínsýra einnig notuð með öðrum krabbameinslyfjum, svo sem írínótekani (FOLFIRI og FLIRI), oxaliplatíni (FOLFOX) eða bæði írínótekani og oxaliplatíni (FOLFIRINOX).

Algengasta skammtabilið sem notað er af 5-flúoróúracíli er á bilinu 200-600mg/m² líkamsyfirborðs. Skammturinn er einnig mismunandi eftir því hvort hann er gefinn sem stakur skammtur í bláæð eða sem samfellt innrennsli í bláæð.

Skammtaáætlanir eru einnig mismunandi eftir þeim krabbameinslyfjum sem notuð eru og hugsanlegt er að skammturinn af 5-flúoróúracíli sé endurtekinn vikulega, á tveggja mánaða fresti eða mánaðar fresti.

Fjöldi lota fer eftir þeim meðferðaráætlunum sem notaðar eru og einnig eftir klínískri ákvörðun sem byggð er á árangri af meðferð og þoli.

Krabbamein í brjóstum:

Algennt er að 5-flúoróúracíl sé notað við krabbameinslyfjameðferð samhliða cýklófosfamíði og metótrexati (CMF), eða epirubicíni, cýklófosfamíði (FEC) eða metótrexati og leukóvoríni (MFL). Venjulegt skammtabil er 500- 600 mg/m² líkamsyfirborðs sem stakur skammtur í bláæð og endurtekið á 3-4 vikna fresti eftir þörfum. Ef um er að ræða viðbótarmeðferð við ífarandi frumkrabbameini í brjóstum heldur meðferðin venjulega áfram í 6 lotur.

Krabbamein í maga og krabbamein á maga- og vélindamótum:

Mælt er með krabbameinslyfjameðferð með ECF áætlun (epirubicín, cisplatín, 5-flúoróúracíl) samtímis skurðaðgerð. Ráðlagður skammtur af 5-flúoróúracíli er 200 mg/m² líkamsyfirborðs á dag gefinn sem samfellt innrennsli í bláæð í 3 vikur. Mælt er með 6 lotum en það fer eftir árangri af meðferð og þoli sjúklings gagnvart lyfi.

Krabbamein í vélinda:

Algennt er að 5-flúoróúracíl sé notað ásamt cisplatíni; eða cisplatíni og epirubicíni; eða epirubicíni og oxaliplatíni. Skammturinn er á bilinu 200-1000 mg/m² líkamsyfirborðs á dag gefinn sem samfellt innrennsli í bláæð í marga daga og endurtekinn lotubundið eftir áætlun.

Ef um er að ræða krabbamein í neðri hluta vélinda er almennt mælt með krabbameinslyfjameðferð með ECF áætlun (epirubicín, cisplatín, 5-flúoróúracíl) samtímis skurðaðgerð. Ráðlagður skammtur af 5-flúoróúracíli er 200 mg/m² líkamsyfirborðs á dag gefinn sem samfellt innrennsli í 3 vikur og endurtekinn lotubundið eftir áætlun.

Varðandi lyfjagjöf 5-flúoróúracíls/cisplatíns samhliða geislameðferð, sjá heimildir.

Krabbamein í brisi:

Ákjósanlegt er að nota 5-flúoróúracíl samhliða fólínsýru eða gemcitabíni. Skammturinn er á bilinu 200-500 mg/m² líkamsyfirborðs á dag gefinn sem stök inndæling í bláæð eða innrennsli í bláæð, byggt á áætlun, og endurtekinn lotubundið eftir áætlun.

Krabbamein í höfði og hálsi:

Ákjósanlegt er að nota 5-flúoróúracíl samhliða cisplatíni eða karbóplatíni. Skammturinn er á bilinu 600-1200 mg/m² líkamsyfirborðs á dag gefinn sem samfellt innrennsli í bláæð í marga daga og endurtekinn lotubundið eftir áætlun.

Varðandi lyfjagjöf 5-flúoróúracíls/cisplatíns eða karbóplatíns samhliða geislameðferð, sjá heimildir.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Mælt er með því að sýna aðgát og hugsanlega þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

Flúoróúracíl er ekki ráðlagt til notkunar fyrir börn því ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um öryggi og verkun.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð en gæta skal þess að huga að hvers kyns samhliða ástandi við ákvörðun skammtsins.

4.3 Frábendingar

Notkun flúoróúracíls er frábending hjá sjúklingum sem:

- eru með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- eru með hugsanlega alvarlegar sýkingar (t.d. ristill, hlaupabóla)
- eru verulega veikburða
- eru með beinmergsbælingu eftir geislameðferð eða meðferð með öðrum æxlishefjandi lyfjum
- fá meðhöndlun vegna annarra sjúkdóma en illkynja
- eru með verulega skerta lifrarstarfsemi
- hafa fengið meðferð með brívúdíni, sorivúdíni eða efnafræðilega skyldum hliðstæðum þeirra, sem eru öflugir hemlar ensímsins sem veldur umbrotum 5-FU, díhýdrópýrimídín dehydýrógenasa (DPD) (sjá kafla 4.5). Ekki má nota flúoróúracíl innan 4 vikna frá meðferð með brívúdíni, sorivúdíni eða efnafræðilega skyldum hliðstæðum þeirra
- flúoróúracíl (5-FU) má ekki gefa sjúklingum sem eru arfhreinir með tilliti til díhýdrópýrimídín dehydýrógenasa (DPD)
- eru með barn á brjósti (sjá kafla 4.6)
- eru með þekktan algjöran skort á díhýdrópýrimídín dehydýrógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með því að flúoróúracíl sé aðeins gefið af eða undir umsjón hæfs læknis sem hefur reynslu af notkun öflugra lyfja með frumubælandi verkun og aðstöðu til að fylgjast með klínískum, lífefnafræðilegum og blóðfræðilegum áhrifum meðan á lyfjagjöf stendur og eftir að henni lýkur.

Allir sjúklingar skulu lagðir inn á sjúkrahús til fyrstu meðferðar.

Áhrif á blóð

Flúoróúracíl getur valdið mergbælingu (þar með talið, en takmarkast ekki við, hvítfrumnafæð, kyrningafæð, blóðfrumnafæð og blóðflagnafæð).

Viðunandi meðferð með flúoróúracíli fylgir venjulega hvítfrumnafæð og lægsti hvítfrumnafjöldinn kemur oft fram á milli 7. og 14. dags fyrstu meðferðarlotu, en stundum seinkar þessu í allt að 20 daga. Fjöldinn er yfirleitt orðinn eðlilegur á ný á 30. degi. Mælt er með daglegu eftirliti með blóðflagna- og hvítfrumnafjölda og hætta skal meðferð ef blóðflögum fækkar niður fyrir 100.000 á mm^3 eða ef hvítum blóðfrumum fækkar niður fyrir 3.500 á mm^3 . Ef heildarfjöldinn er innan við 2000 á mm^3 og einkum ef um kyrningafæð er að ræða er mælt með því að setja sjúklinginn í einangrun á sjúkrahúsinu og meðhöndla hann á viðunandi hátt til þess að koma í veg fyrir almenna sýkingu.

Klínískar afleiðingar alvarlegrar mergbælingar eru m.a. sýkingar. Þessar sýkingar geta verið vægar en þær geta einnig verið alvarlegar og stundum banvænar.

Áhrif á meltingarfæri

Einnig skal hætta meðferð við fyrstu merki um sáramyndun í munnni eða ef merki eru um aukaverkanir í meltingarfærum, svo sem munnbólgu, niðurgang, blæðingu frá meltingarvegi eða einhverja aðra blæðingu. Munurinn á árangursríkum skammti og skammti sem veldur eiturverkunum er lítill og ólíklegt er að svörun náist við meðferð án nokkurra eiturverkana. Því þarf að gæta varúðar við val á sjúklingum og aðlögun skammta. Hætta skal meðferð ef alvarlegar eiturverkanir koma fram.

Sjúklingar í sérstökum áhættuhópi

Gæta skal ítrustu varúðar við notkun flúoróúracíls hjá sjúklingum sem áður hafa fengið háskammta geislun á mjaðmasvæði eða alkýlerandi lyf og hjá þeim sem hafa útbreidd meinvörp í beinmerg. Meðferð með flúoróúracíli getur aukið drepmyndun af völdum geislunar.

Sjúklingar sem taka fenýtóín samhliða flúoróúracíli eiga að gangast undir regluleg próf vegna möguleika á hækkuðum plasmagildum fenýtóíns (sjá kafla 4.5).

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð aldraðra eða veikburða sjúklinga þar sem þessir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á alvarlegum eiturverkunum.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Flúoróúracíl skal nota með aðgát hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi eða gulu.

Eiturverkanir á hjarta

Eiturverkanir á hjarta hafa verið tengdar meðferð með flúorópýrimidíni, þ.m.t. hjartadrep, hjartaöng, takttruflanir, hjartavöðvabólga, hjartalost, skyndilegur dauði, streitu hjartavöðvakvilli (takotsubo heilkenni) og breytingar á hjartalínuriti (þ.m.t. tilfelli QT-lengingar sem koma örsjaldan fyrir). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá sjúklingum sem fá samfelld innrennsli með 5-flúorúrasíli en þeim sem fá stakan skammt með inndælingu. Fyrri saga um kransæðasjúkdóm getur reynst áhættuþáttur hvað varðar sumar aukaverkanir á hjarta. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga sem hafa fengið verk fyrir brjósti meðan á meðferðarlotum stendur eða sjúklinga með sögu um hjartasjúkdóm. Hafa skal reglulegt eftirlit með starfsemi hjarta meðan á meðferð stendur með flúorúrasíli. Ef um er að ræða alvarlegar eiturverkanir á hjarta skal hætta meðferðinni.

Ónæmisbælandi áhrif

Forðast skal bólusetningu með lifandi bóluefnum hjá sjúklingum sem fá 5-flúoróúracíl vegna möguleika á alvarlegum eða banvænum sýkingum. Forðast skal snertingu við fólk sem hefur nýlega verið meðhöndlað með mænusóttarbóluefni. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni; hins vegar gæti svörun við slíkum bóluefnum verið minnkuð.

Handa-fótaheilkenni

Gjöf flúoróúracíls hefur verið tengd við tilvik handa-fótaheilkennis. Samfelld innrennsli með flúoróúracíli getur aukið tíðni og alvarleika handa-fótaheilkennis. Þegar gert er hlé á meðferðinni hjaðna einkennin smám saman á 5 til 7 dögum.

Heilakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli heilakvilla (þ.m.t. heilakvilla vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði, innlyksuheilabólgu, afturkræfs aftara heilakvillahailkennis (e. posterior reversible encephalopathy syndrome [PRES])) í tengslum við meðferð með 5-flúorúrasíli eftir markaðssetningu. Teikn eða einkenni um heilakvilla eru breytt geðslag, rugl, vistarfirring, dá eða slingur. Ef sjúklingur fær einhver þessara einkenna skal stöðva meðferð og mæla ammóníaksgildi í sermi tafarlaust. Ef vart verður við hækkun ammóníaksgildi í sermi skal hefja meðferð til þess að lækka ammóníaksgildi. Heilakvilli vegna ofgnóttar ammóníaks kemur oft fram ásamt mjólkursýrublóðsýringu.

Nauðsynlegt er að gæta varúðar þegar flúorúrasíl er gefið sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi eru hugsanlega í aukinni hættu á ammóníakshækkun í blóði og heilakvilla vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði.

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilfelli æxlislýsuheilkennis í tengslum við meðferð með flúorúrasíli eftir markaðssetningu. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá æxlislýsuheilkenni (t.d. með skerta nýrnastarfsemi, þvagsýrudreyri, mikla æxlisbyrði, hraðan framgang). Huga skal að forvarnarráðstöfunum (t.d. vökvagjöf, leiðréttingu á miklu magni þvagsýru).

Skortur á dhýdrópýrimidín dehydógenasa (DPD)

Virgni DPD stýrir hraðanum á niðurbroti 5-flúoróúrasíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með DPD skort eru

Því í aukinni hættu á að fá eiturvekanir af völdum flúorópýrimídíns, t.d. munnbólgu, niðurgang, slímhimnubólgu, daukfyrningafæð og eiturvekanir á taugar.

Eiturvekanir tengdar DPD skorti koma venjulega fram meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur eða eftir skammtahækkun.

Algjör skortur á DPD

Algjör skortur á DPD er mjög sjaldgæfur (0,01-0,5% einstaklinga af hvítum kynstofni). Sjúklingar með algjöran skort á DPD eru í mikilli hættu á að fá lífshættulegar eða banvænar eiturvekanir og þá má ekki meðhöndla með Flúoróúracíl Accord (sjá kafla 4.3).

Skortur á DPD að hluta til

Áætlað er að 3-9% einstaklinga af hvítum kynstofni sé með DPD skort að hluta til. Sjúklingar með DPD skort að hluta til eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar eiturvekanir. Íhuga skal minni upphafsskammt til að draga úr þessum eiturvekunum. Líta ber á DPD skort sem breytu sem taka þarf tillit til í tengslum við aðrar reglubundnar ráðstafanir til skammtaminnkunar. Minnkun á upphafsskammti getur haft áhrif á verkun meðferðarinnar. Ef engar alvarlegar eiturvekanir koma í ljós má auka næstu skammta undir nákvæmu eftirliti.

Prófun á DPD skorti

Mælt er með prófun á svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með Flúoróúracíl Accord er hafin, þrátt fyrir óvissu um bestu prófunaraðferðirnar fyrir meðferð. Taka skal tillit til viðeigandi klínískra leiðbeininga.

Arfgerðargreining DPD skorts

Hægt er að bera kennsl á sjúklinga með DPD skort með því að greina sjaldgæfar stökkbreytingar á DPYD geninu fyrir meðferð.

DPYD afbrigðin fjögur, c.1905+1G>A [einnig þekkt sem DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 geta valdið algerum skorti eða skerðingu á virkni DPD ensímsins. Önnur mjög sjaldgæf afbrigði geta einnig tengst aukinni hættu á alvarlegum eða lífshættulegum eiturvekunum.

Vitað er að tiltekna arfhreinar og samsettar arfblendnar stökkbreytingar í DPYD genasætinu (t.d. samsetningar úr afbrigðunum fjórum þar sem a.m.k. önnur samsætan er c.1905+1G>A eða c.1679T>G) valda algjörum eða nánast algjörum skorti á virkni DPD ensímsins. Sjúklingar með tiltekin arfblendin DPYD afbrigði (þar á meðal c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar eiturvekanir þegar þeir fá meðferð með flúorópýrimídínum.

Tíðni arfblendnu c.1905+1G>A arfgerðarinnar í DPYD geninu hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum er í kringum 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2,6-6,3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0,07 til 0,1% fyrir c.1679T>G.

Upplýsingar um tíðni DPYD afbrigðanna fjögurra hjá öðrum kynstofnum en þeim hvíta eru takmarkaðar. Eins og er, þá er talið að DPYD afbrigðin fjögur (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) séu nánast óþekkt hjá einstaklingum af afrískum (afrísk-amerískum) eða asískum uppruna.

Svipgerðargreining DPD skorts

Til að greina svipgerðareinkenni DPD skorts er ráðlegt að mæla gildi innræna DPD hvarfefnisins úrasíl í plasma áður en meðferð er hafin.

Aukin þéttni úrasíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eiturvekunum. Þrátt fyrir óvissu um viðmiðunarmörk úrasíls til skilgreiningar á DPD skorti, að hluta til eða algjörum, skal líta á gildi úrasíls í blóði ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml sem vísbendingu um DPD skort að hluta til með aukinni hættu á eiturvekunum flúorópýrimídína. Líta skal á gildi úrasíls í blóði ≥ 150 ng/ml sem vísbendingu

um algjöran DPD skort sem tengist hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum af völdum flúorópýrimídína.

Eftirlit með meðferðarþéttni 5-flúoróúrasíls

Eftirlit með meðferðarþéttni 5-flúoróúrasíls getur bætt klíniska niðurstöðu hjá sjúklingum sem fá samfellt innrennsli með 5-flúoróúrasíli með því að draga úr eiturverkunum og bæta verkun. AUC á að vera á bilinu 20 til 30 mg x klst./l.

Ljósnaemisviðbrögð

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir ljósnaemisviðbrögðum eftir gjöf flúoróúracíls og því er mælt með því að sjúklingar séu varaðir við langvarandi útsetningu fyrir sólarljósi (sjá kafla 4.8).

Samsetning 5-flúoróúracíls og fólínsýru

Eiturverkanir vegna 5-flúoróúracíls kunna að magnast eða breytast af völdum fólínsýru. Algengustu einkennin eru hvítkornafæð, slímhúðarbólga, munnbólga og/eða niðurgangur sem kunna að takmarka skammta. Þegar 5-flúoróúracíl og fólínsýra eru notuð samhliða þarf að minnka skammtinn af flúoróúracíli meira ef eiturverkanir koma fram en ef flúoróúracíl er notað eitt og sér. Eiturverkanir sem komið hafa fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með þessari samsetningu eru svipaðar að magni og kemur fram hjá sjúklingum sem fá 5-flúoróúracíl eitt og sér.

Eiturverkanir í meltingarfærum koma oftast fyrir og kunna að vera alvarlegri eða jafnvel lífshættulegar (einkum munnbólga og niðurgangur). Í alvarlegum tilvikum þarf að hætta notkun 5-flúoróúracíls og fólínsýru og hefja stuðningsmeðferð í bláæð. Leiðbeina skal sjúklingum um að hafa tafarlaust samband við lækinn sem sér um meðferðina ef vart verður við munnbólgu (væg eða í meðallagi alvarleg sár) og/eða niðurgang (lausar hægðir) tvisvar á dag.

Natríum

Flúoróúracíl stungulyf BP inniheldur 7,78 mmól (178,2 mg) af natríum í hámarks dagsskammti (600 mg/m²). Þetta ber að hafa í huga hvað varðar sjúklinga sem neyta natríumsnauðs matarræðis.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Brívúdín og sorivúdín

Brívúdín, sorivúdín eða efnafræðilega skyldar hliðstæður þeirra hamla DPD á óafturkræfan hátt þannig að útsetningin fyrir flúoróúracíli eykst verulega. Þetta kann að leiða til aukinna eiturverkana í tengslum við flúorópýrimídín sem geta verið banvænar. Því er annaðhvort hægt að nota aðra veirueyðandi meðferð eða láta líða að minnsta kosti 4 vikur á milli gjafar með brívúdíni, sorivúdíni eða hliðstæðum þeirra og þar til meðferð með flúoróúracíli hefst (sjá kafla 4.3). Ef núkleósíðhliðstæður sem hamla DPD-virkni eru fyrir mistök gefin sjúklingum sem fá flúoróúracíl, skal grípa til skilvirkra aðgerða til að draga úr eiturverkun flúoróúracíls. Mælt er með tafarlausri innlögn á sjúkrahús.

Frumudrepandi lyf

Greint hefur verið frá því að ýmis lyf hafi mótað verkun flúoróúracíls gegn æxlum og eiturverkanir af völdum þess á lífefnafræðilegan hátt. Algeng lyf eru meðal annars metótrexat, metrónídazól, fólínsýra, interferón alfa og allópúrinól.

Kalsíumfólínat (fólínsýra)

Fólínsýra eykur bindingu flúoróúracíls við týmidýlatsyntasa. Bæði verkun og öryggi 5-flúoróúracíls kunna að aukast þegar 5-flúoróúracíl er notað ásamt fólínsýru. Aukaverkanir kunna að vera meira áberandi og hugsanlega verður vart við mikinn niðurgang. Vart hefur orðið við lífshættulegan niðurgang þegar 600 mg/m² af flúoróúracíli (stakur skammtur í bláæð einu sinni í viku) eru gefin ásamt fólínsýru.

Samhliða öðrum mergbælandi efnum er þörf á aðlögun skammta. Samhliða eða fyrri geislameðferð getur kallað á minnkun skammta. Eiturverkanir antrasýklína á hjarta kunna að aukast.

Forðast skal samhliðanotkun flúoróúracíls með klózapíni vegna aukinnar hættu á kyrningahrapi.

Tilkynnt hefur verið um aukna tíðni heilaslags hjá sjúklingum með krabbamein í munni og koki sem fá flúoróúracíl og cisplatín.

Fenýtóín

Hafa skal reglulegt eftirlit með gildum fenýtóíns hjá sjúklingum sem fá flúoróúracíl og hugsanlega þarf að minnka skammta fenýtóíns. Greint hefur verið frá eiturverkun í tengslum við aukna þéttni fenýtóíns í plasma við samhliðanotkun fenýtóíns og flúoróúracíls eða hliðstæðna þess. Formlegar rannsóknir á lyfjamilliverkunum við fenýtóín hafa ekki verið gerðar en talið er að verkunarháttur slíkra milliverkana felist í hömlun flúoróúracíls á CYP2C9-ísóensíminu eða CYP2C19-ísóensíminu (sjá kafla 4.4).

Warfarín

Tilkynnt hefur verið um marktæka lengingu prótrombín tíma og aukningu INR hjá nokkrum sjúklingum sem náðu stöðugleika með meðferð með warfaríni eftir að meðferð hófst með flúoróúracíli. Fylgjast skal reglulega með fullnægjandi segavarnarsvörun í meðferð með warfaríni og öðrum kúmarínafleiðum hjá sjúklingum sem fá flúoróúracíl.

Cimetidín, metróníðasól og interferón kunna að auka gildi 5-flúoróúracíls í plasma og þar með að auka eiturverkanir af völdum 5-flúoróúracíls.

Flúoróúracíl eykur virkni annarra frumuhemjandi lyfja og geislameðferðar (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fá cýklófosfamíð, metótrexat og 5-flúoróúracíl olli það að bæta við tíasíð þvagræsilyfjum aukinni fækkun á fjölda kynninga samanborið við sjúklinga sem ekki fengu tíasíð.

Eiturverkanir á lifur (aukning alkalín fosfatasa, transamínasa eða gallrauða) hefur oft komið fram hjá sjúklingum sem fá 5-flúoróúracíl samhliða levamisóli.

Hjá sjúklingum með krabbamein í brjóstum var tilkynnt um að samsett meðferð með cýklófosfamíði, metótrexati og 5-flúoróúracíli og tamoxifeni hefði aukið hættu á segamyndun.

Alvarleg og hugsanlega lífshættuleg slímhimnubólga kann að koma fram í kjölfar samhliða lyfjagjafar vinorelbíns og 5-flúoróúracíl/fólínsýru.

Forðast skal bólusetningu með lifandi bóluefnum hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að forðast þungun og nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með flúoróúracíli og í a.m.k. 6 mánuði eftir það. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á töku lyfsins stendur skal upplýsa sjúklinginn fyllilega um hugsanlega áhættu fyrir fóstur og mælt er með erfðafræðilegri ráðgjöf ef við á og hún er aðgengileg.

Meðganga

Flúoróúracíl getur valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi rannsóknir á þunguðum konum, en greint hefur verið frá fósturgöllum og fósturlátum. Líta má á flúoróúracíl sem lyf sem getur valdið vansköpun hjá fósturum, byggt á vansköpunarvaldandi áhrifum sem komu fram í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3). Eingöngu á að nota flúoróúracíl á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanlega áhætta fyrir fóstrið. Greint hefur verið frá farsælum meðgöngum hjá sjúklingum sem hafa fengið krabbameinslyfjameðferð á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu.

Brjóstgjöf

Vegna þess að ekki er þekkt hvort flúoróúracíl berst í brjóstamjólk verður að hætta brjóstgjöf ef móðirin fær meðferð með flúoróúracíli (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Áhrif flúoróúracíls á kynkirtla og æxlunargetu manna eru ekki að fullu þekkt. Rannsóknir hjá dýrum benda þó til skaðlegra áhrifa á frjósemi hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3). Einnig er líklegt að lyf sem hamla DNA, RNA og próteinmyndun (eins og flúoróúracíl) hafi áhrif á kynfrumumyndun.

Karlmönnum sem fá meðferð með flúoróúracíli er ráðlagt að geta ekki börn meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur. Leita skal ráða um frjósemisvernd fyrir meðferð bæði fyrir konur og karla vegna þess að hugsanlegt er að meðferð með flúoróúracíli valdi óafturkræfri ófrjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Flúoróúracíl kann að valda aukaverkunum á borð við ógleði og uppköst. Það kann einnig að valda aukaverkunum á taugakerfi og sjónbreytingum sem gætu truflað akstur eða notkun stórra véla.

4.8 Aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir sem komið hafa fram í meðferð með flúoróúracíl stungulyfi með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$),

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$),

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$),

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$),

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar:	
Mjög algengar	Mergbæling, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, kyrningahráp, blóðleysi, blóðfrumnafæð
Algengar	Daufkyrningafæð ásamt hita
Tíðni ekki þekkt	Kyrningafæð
Ónæmiskerfi:	
Mjög algengar	Berkjukrampi, ónæmisbæling
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:	
Mjög algengar	Sýkingar, kokbólga
Algengar	Sýklasótt
Tíðni ekki þekkt	Sýklasóttarlost, sýklasótt með daufkyrningafæð, lungnabólga, þvagfærasýking, húðbeðsbólga
Rannsóknaniðurstöður:	
Algengar	Breytingar á hjartalínuriti
Innkirtlar:	
Mjög sjaldgæfar	Aukning týroxíns, aukning tríjóðtýroníns
Efnaskipti og næring:	
Mjög algengar	Þvagsýrudreyri
Sjaldgæfar	Vessaþurrð
Tíðni ekki þekkt	Minnkuð matarlyst, mjólkursýrublóðsýring, æxliþýsuheilkenni
Geðræn vandamál:	
Sjaldgæfar	Sæluvíma
Mjög sjaldgæfar	Ruglástand
Koma örsjaldan fyrir	Vistarfíring

Taugakerfi:	
Sjaldgæfar	Augntin, höfuðverkur, sundl, einkenni um Parkinsons-sjúkdóm, strýtueinkenni (pyramidal signs), svefnhöfgi
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnaheilakvilli, hnykilsheilkenni, talerfiðleikar, vöðvaslen, málstol, krampar, dá
Tíðni ekki þekkt	Útlægur taugakvilli, flogaveiki, heilakvilli vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)
Nýru og þvagfæri:	
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun
Augu:	
Sjaldgæfar	Aukin taramyndun, þokusýn, truflun augnhreyfing, augntaugarbólga, tvísýni, minnkuð sjónskerpa, ljósfælni, tárubólga, hvarmabólga, úthverfing augnloka, tárarásarþröng
Hjarta:	
Mjög algengar	Frávik á hjartalínuriti ásamt blóðþurrð
Algengar	Hjartadrep, hjartaöng
Sjaldgæfar	Takttruflun, blóðþurrð í hjarta, hjartavöðvabólga, hjartabilun, hjartavöðvakvilli, hjartalost
Koma örsjaldan fyrir	Hjartastopp, skyndilegur hjartadauði
Tíðni ekki þekkt	Blóðsegamyndun í hjarta, gollurshúsbólga, streitu hjartavöðvakvilli (takotsubo heilkenni)
Æðar:	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
Mjög sjaldgæfar	Blóðþurrð í heila, blóðþurrð í þörmum, blóðþurrð í útlimum, raynauds heilkenni, segarek, bláæðabólga
Tíðni ekki þekkt	Blæðing
Meltingarfæri:	
Mjög algengar	Slímhúðarbólga (munnbólga, vélindabólga, endaparmsbólga), lystarleysi, niðurgangur, ógleði, uppköst
Sjaldgæfar	Sáramyndun í meltingarvegi, blæðing í meltingarvegi, flögnun slímhúðar í meltingarvegi
Tíðni ekki þekkt	Sortusaur, garnaveggsloft (pneumatoxis intestinalis)
Lifur og gall:	
Sjaldgæfar	Lifrarfrumuskemmdir
Koma örsjaldan fyrir	Lifrardrep, gallhrönnun (biliary sclerosis), gallblöðrubólga
Húð og undirhúð:	
Mjög algengar	Hárlos, handa-fóta heilkenni
Sjaldgæfar	Húðbólga, þurr húð, fleiðurmyndun í sprungum, roði, dröfnuörðubrot ásamt kláða, útþot, ofsakláði, ljósnæmi, oflitun á húð, oflitun eða upplitun nálægt æðum, litun nagla, naglkyrkingur, kvillar í naglbeði, naglgerðisbólga, naglarlos
Tíðni ekki þekkt	Rauðir úlfar í húð
Æxlunarfæri og brjóst:	
Sjaldgæfar	Geldsæði (azoospermia), röskun á egglosi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:	
Mjög algengar	Sár gróa seint, blóðnasir, lasleiki, þróttleysi, þreyta
Tíðni ekki þekkt	Hiti, brjóstverkur, upplitun á stungustað

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mergbæling

Upphaf mergbælingar var á bilinu 7-10 dagar, lággildi á bilinu 9-14 dagar og bati kom fram á bilinu 21-28 dagar).

Hjarta

Aukaverkanir sem valda eiturverkunum á hjarta koma aðallega fram meðan á fyrstu meðferðarlotu stendur eða innan nokkurra klukkustunda eftir að henni lýkur.

Aukin hætta er á aukaverkunum sem valda eiturverkunum á hjarta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið kransæðasjúkdóm eða hjartavöðvakvilla (sjá kafla 4.4).

Lifur og gall

Greint hefur verið frá banvænum tilfellum af lifrardrepi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Stórir skammtar eða langvarandi meðferð með flúoróúracíli geta valdið lífshættulegum eitrunareinkennum, svo sem ógleði, uppköstum, niðurgangi, sáramyndun og blæðingu í meltingarfærum, beinmergsbælingu (svo sem blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, kyrningahrap).

Meðferðin felst í því að hætta notkun lyfsins og veita stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal með blóði sjúklinga sem hafa fengið of stóran skammt af flúoróúracíli í minnst fjórar vikur. Ef frávik koma fram skal veita viðeigandi meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ætlishemjandi lyf; Andlífunarefni; Pýrimidín hliðstæður
ATC-flokkur: L01BC02.

Verkunarmáti

Flúoróúracíl er hliðstæða úrasíls sem er hluti ríbósakjarnsýru. Talið er að lyfið verki eins og frumubælandi lyf. Eftir að það umbreytist innan frumna í virkt deoxýnúkleótíð, truflar það nýmyndun DNA með því að blokka umbreytingu deoxýúridýlsýru yfir í týmidýlsýru fyrir tilstilli frumuensímsins týmidýlatsyntetasa. Flúoróúracíl getur einnig sameinast RNA, sem getur truflað nýmyndun RNA.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir hraða gjöf í bláæð (10–15 mg/kg) næst hámarksþétni í plasma (24–125 míkroég/ml) innan nokkurra mínútna.

Dreifing

Í kjölfar lyfjagjafar í bláæð dreifist flúoróúracíl um vatnið í líkamanum og hverfur úr blóðinu innan 3 klst. Upptaka þess er í forgangi og fer þannig fram að vefir og æxli eru aðskilin á virkan hátt eftir að það hefur umbreyt í núkleótíð. Flúoróúracíl berst auðveldlega í heila- og mænuvökva og heilavef.

Umbrot

5-flúorúrasíl hvatast fyrir tilstilli ensímsins díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) yfir í díhýdró-5-flúorúrasíl (FUH2) sem veldur mun minni eiturverkunum. Díhýdrópýrimídínasi klýfur pýrimídín hringinn og afrakstur þess er 5-flúoró-úreidóprópiónsýra (FUPA). Að lokum klýfur β -úreidó-própiónasi FUPA í α -flúoró- β -alanín (FBAL) sem hreinsast út með þvagi. Virkni díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) er það skref sem dregur úr hraðanum. Skortur á DPD getur valdið auknum eiturverkunum af völdum 5-flúorúrasíls (sjá kafla 4.3 og 4.4). Meginhluti flúoróúracíls umbrotnar hratt í lifur í lyfjafraðilega óvirk umbrotsefni.

Brotthvarf

Í kjölfar lyfjagjafar í bláæð er helmingunartími í plasma að meðaltali 16 mínútur og skammtaháður. Í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti af flúoróúracíli í bláæð skilst u.þ.b. 15 % af skammtinum út óbreyttur innan 6 klukkutíma; meira en 90% af þessu magni skilst út á fyrstu klukkustundinni. Afgangurinn umbrotnar mest í lifur fyrir tilstilli venjulegra verkunarháttá líkamans hvað varðar úrasíl.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá sjúklingum með lifrar- eða nýrnabilun eru umbrot og/eða brotthvarf flúoróúracíls skert, sem gæti leitt til þess að minnka þurfi skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Greint hefur verið frá aukaverkunum við notkun flúoróúracíls í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá rottum, köttum og hundum. Helstu líffæri sem urðu fyrir eiturverkun hjá rottum voru meltingarvegur, blóðfrumna- og eitilfrumnamyndandi líffæri (haemolymphopoietic system), lifur, nýru og eistu. Eiturverkanir á hjarta komu fram hjá rottum og taugaskemmdir hjá köttum og hundum.

Flúoróúracíl hafði eiturverkanir á erfðaeftni í flestum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum sem gerðar voru.

Forklínískar upplýsingar eru ófullnægjandi hvað varðar krabbameinsvaldandi áhrif. Samt sem áður er ekki alveg hægt að útiloka hættuna á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Niðurstöður rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta benda til þess að flúoróúracíl geti haft áhrif á æxlun og frjósemi hjá karlkyns rottum. Flúoróúracíl hafði eiturverkanir á æxlunarfæri karldýra og olli breytingum á litningasamsetningu sáðstofnfrumna, hömlun á aðgreiningu sáðstofnfrumna og skammvinnri ófrjósemi hjá karlkyns rottum. Gjöf ≥ 25 mg/kg skammts (0,33-faldur 12 mg/kg skammtur fyrir menn, byggt á líkamsyfirborði) vikulega í 3 vikur hjá kvenkyns rottum leiddi til minni frjósemi kvendýra, fósturmissis fyrir hreiðrun og aukinna litningafrávika í fósturvísnum.

Flúoróúracíl olli eiturverkunum á fóstur og vansköpun hjá músum, rottum og hömstrum. Líta má á flúoróúracíl sem lyf sem getur valdið vansköpun hjá fósturum, byggt á vansköpunarvaldandi áhrifum sem komu fram í dýrarannsóknum (þar sem notaðir skammtar voru 1 til 3 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn). Vansköpun hjá fósturum fól meðal annars í sér klofinn góm, galla í beinagrind og afmyndun útlíma og hala. Hugsanleg áhrif flúoróúracíls á þroska fyrir og eftir fæðingu hafa ekki verið rannsökuð hjá dýrum. Hins vegar hefur komið í ljós að flúoróúracíl fer yfir fylgjuþröskuld hjá rottum og veldur fósturdauða.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)

Saltsýra (til pH aðlögunar)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Flúorouracíl samrýmist ekki fólínsýru, karbóplatíni, cisplatíni, cýtarabíni, díazepamí, doxórúbicíní, droperidóli, filgrastími, gallíumnítrati, metótrexati, metóklópramíði, morfíni, ondansetroni, næringu í æð, vínorelbíni, eða öðrum antracýklínúm.

Samsettar lausnir eru basískar og forðast ber að bæta þeim saman við súr lyf eða lyfjablöndur. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol órofins hettuglass:

2 ár.

Hettuglas eftir að umbúðir eru rofnar:
Notið tafarlaust eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

Geymsluþol eftir þynningu

Við notkun: Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 25°C ásamt glúkósa 5% eða natríumklóríði 0,9% til inndælingar eða vatni fyrir stungulyf við þéttni sem nemur 0,98 mg/ml af flúorouracíli.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki geyma í kæli eða frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

pH gildi flúorouracíl stungulyfs er 8,9 og lyfið hefur hámarks stöðugleika við pH gildi á bilinu 8,6 til 9,4.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

Ef botnfall hefur orðið vegna útsetningu fyrir lágu hitastigi skal leysa lyfið upp á ný með því að hita það í 60°C og hrista duglega um leið. Látið kólna að líkamshita fyrir notkun. Fleygja skal lyfinu ef það virðist brúnt eða dökkgult í lausninni.

6.5 Gerð íláts og innihald

Flúorouracíl Accord stungulyf/innrennslislyf, lausn 50 mg/ml, 5 ml er í glærum 5 ml hettuglösum af gerð I með gúmmítappa.

Flúorouracíl Accord stungulyf/innrennslislyf, lausn 50 mg/ml, 10 ml er í glærum 10 ml hettuglösum af gerð I með gúmmítappa.

Flúorouracíl Accord stungulyf/innrennslislyf, lausn 50 mg/ml, 20 ml er í glærum 20 ml hettuglösum af gerð I með gúmmítappa.

Flúorouracíl Accord stungulyf/innrennslislyf, lausn 50 mg/ml, 50 ml er í glærum 50 ml hettuglösum af gerð I með gúmmítappa.

Flúorouracíl Accord stungulyf/innrennslislyf, lausn 50 mg/ml, 100 ml er í glærum 100 ml hettuglösum af gerð I með gúmmíloki.

Pakkningastærðir:

Pakkning með 1 x 5 ml hettuglasi

Pakkning með 1 x 10 ml hettuglasi

Pakkning með 1 x 20 ml hettuglasi

Pakkning með 1 x 50 ml hettuglasi

Pakkning með 1 x 100 ml hettuglasi

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Leiðbeiningar um meðhöndlun frumuskemmandi efna

Flúoróúracíl skal aðeins gefið af eða undir umsjón hæfs læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Flúoróúracíl stungulyf skal aðeins undirbúið fyrir lyfjagjöf af starfsfólki sem hefur fengið þjálfun við örugga notkun lyfsins. Undirbúningur skal aðeins fara fram í smitgátarhólfi eða -herbergi sem er sérstaklega ætlað til samsetningar frumuskemmandi efna.

Ef lyfið hellist niður skulu notendur setja upp hanska, grímu, augnhlífir og einnota svuntu og þurrka upp það sem hellst hefur með ídrægu efni sem sérstaklega er geymt svæðinu í þessum tilgangi. Síðan skal hreinsa svæðið og flytja allt efni í sérstakan poka eða tunnu fyrir frumuskemmandi úrgang sem síðan skal innsigla og láta brenna.

Mengun

Flúoróúracíl er ertandi og forðast ber snertingu við húð og slímhúð.

Ef lyfið kemst í snertingu við húð eða augu skal skola viðkomandi svæði með miklu magni af vatni eða venjulegri saltlausn. Nota má hýdrókortisón 1% krem til þess að meðhöndla skammvinna stingi á húð. Leita skal læknisráðs ef lyfið kemst í augu eða ef því er andað inn eða það gleypst.

Skyndihjálp

Snerting við augu: Skolið tafarlaust með vatni og leitið læknisráðs.

Snerting við húð: Þvoið vandlega með sápu og vatni og fjarlægjið fatnað sem hefur orðið fyrir mengun.

Innöndun, inntaka: Leitið læknisráðs.

Undirbúningur (leiðbeiningar):

a) Krabbameinslyf skulu aðeins undirbúin til lyfjagjafar af starfsfólki sem hefur hlotið þjálfun við örugga notkun lyfsins.

b) Aðgerðir á borð við blöndun stofns og flutning yfir í sprautur skulu aðeins fara fram á til þess ætluðum svæðum.

c) Starfsfólk sem framkvæmir þessi ferli skal bera sérstakan hlífðarfatnað, tvö pör af hönskum, annað úr latexi en hitt úr PVC, (klæðast skal latexi undir PVC), til þess að mæta mismunandi gegndræpi ýmissa æxlishefjandi lyfja, og augnhlífir. Luerlock-sprautur og fylgihluti skal nota bæði við undirbúning frumuskemmandi lyfja og lyfjagjöf.

(d) Þunguðu starfsfólki er ráðlagt að meðhöndla ekki krabbameinslyf.

(e) Athugið staðbundnar viðmiðunarreglur áður en byrjað er.

Förgun

Sprautur, ílát, ídræg efni, lausn og annað mengað efni skal setja í þykkastan plastpoka eða annað ógegndræpt ílát og merkja sem frumuskemmandi úrgang og brenna við minnst 700°C.

Óvirkja má lyfið efnafræðilega með 5% natríum hýpóklóríti í 24 klst.

Leiðbeiningar um notkun

Þynningarefni

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 25°C ásamt glúkósa 5% eða natríumklóríði 0,9% til inndælingar eða vatni fyrir stungulyf við þéttni sem nemur 0,98 mg/ml af flúoróúracíli.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Farga skal lyfinu ef það virðist brúnt eða dökkgult í lausninni.

Farga skal því sem eftir er af lausninni eftir notkun: ekki skal útbúa lyf í marga skammta.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/13/080/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 2013.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. febrúar 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

31. janúar 2024.