

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Flurablastin, injektionsvæske, opløsning

**0. D.SP.NR.**  
6812

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Flurablastin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Fluoruracil 50 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Injektionsvæske, opløsning  
Klar til farveløs opløsning, og pH er 8,8-9,4. Densitet ca. 1,031.

#### **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
Flurablastin anvendes til behandling af en række neoplastiske tilstande inklusive:  
-Colon- og rektalcancer  
-Mammacancer  
-Gastrisk cancer  
-Pankreascancer

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**  
Der er flere behandlingsregimer med fluoruracil indenfor kombinationskemoterapi og strålebehandling afhængig af tumortype, udbredelse samt gældende rekommandationer. Fluoruracil indgives ved intravenøs injektion eller infusion. Dosering baseres på patientens overfladeareal ( $m^2$ ), og justeres i forhold til patientens almene tilstand samt eventuelle bivirkninger i forbindelse anden samtidig cytostatikabehandling. Ved svær overvægt eller væskeretention bør idealvægten anvendes som udgangspunkt for beregning af dosis.

#### Dosering

*Intravenøs injektion:* 425 mg/ $m^2$  – 600 mg/ $m^2$ .

Kan administreres dagligt, ugentligt eller månedligt. Daglig dosis må ikke overstige 1000 mg/dag.

*Kombinationsbehandling:* Behandlingscyklus med 14-28 dages pause.

*Intravenøs infusion:* 600mg/m<sup>2</sup>-1000 mg/m<sup>2</sup> dagligt.

Kan administreres i 1 til 5 dage i en behandlingscyklus. Der kan eventuelt indgives en bolus injektion af fluorouracil, som angivet ovenfor, før intravenøs infusion. Ved doser på mere end 1000 mg/m<sup>2</sup>/dag, bør patienterne monitoreres omhyggeligt for tegn på stigende toksicitet.

#### *Colon- og rektalcancer*

FOLFOX (oxaliplatin, leucovorin og fluorouracil): Oxaliplatin administreret som en 2-timers infusion på dag 1; leucovorin administreret som en 2-timers infusion på dag 1; efterfulgt af fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs støddosis på dag 1. Derefter fluorouracil 2400-3000 mg/m<sup>2</sup> administreret via dråbetæller over 46 timer hver 2. uge.

Højdosis folinsyre i.v. efterfulgt af fluorouracil intravenøs bolus (300 mg/m<sup>2</sup>) og intravenøs infusion (300 mg/m<sup>2</sup>) på dag 1 og 2 og derefter på dag 14 og 15 hver 4. uge. Hvis dette ikke fører til toksicitet kan dosis af fluorouracil øges til 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus og intravenøs infusion i behandlingscyklus 2 og til 500 mg/m<sup>2</sup> i behandlingscyklus 3 og 4.

Eller

Højdosis folinsyre givet som infusion efterfulgt af fluorouracil intravenøs bolus 400 mg/m<sup>2</sup>, derefter intravenøs infusion 600 mg/m<sup>2</sup> over 22 timer, på dag 1 og 2 hver 15. dag.

#### *Gastrisk cancer*

Højdosis folinsyre i.v., fluorouracil intravenøs bolus (400 mg/m<sup>2</sup>) og intravenøs infusion (600 mg/m<sup>2</sup>) i 2 på hinanden følgende dage hver 14. dag.

Fluoruracil administreres ofte i kombination med calciumfolinat (leucovorin), som kan øge den terapeutiske virkning af fluoruracil. Imidlertid kan dette øge risikoen for toksiske reaktioner, især gastrointestinale og hæmatologiske reaktioner. Patienterne observeres omhyggeligt og det kan være nødvendigt at nedsætte fluoruracildosis.

*Dosisjusteringer:* (se også pkt. 4.4)

#### *Hæmatologi*

Hvis leucocytaltallet er <2,5x10<sup>9</sup>/l og/eller trombocytaltallet er <75x10<sup>9</sup>/l bør behandlingen afbrydes i 1 uge. Hvis blodtallene normaliseres er i løbet af denne uge, kan behandlingen genoptages. I andre tilfælde er doseringen anført nedenfor:

<b>Leucocytter (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Trombocytter (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Dosering</b>
>3,5	>125	Anbefalet dosis
2,5-3,5	75-125	50% af anbefalet dosis
<2,5	<75	Afbryd behandling

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Hvis plasma-bilirubinkoncentrationen er >80 µmol/l skal behandling med fluoruracil seponeres. Hvis patienten har nedsat lever- eller nyrefunktion, skal dosis nedsættes med 30-50% (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Børn*

Der er ikke dokumentation for sikkerhed og effekt hos børn.

### **4.3 Kontraindikationer**

Følgende er kontraindiceret ved anvendelse af fluoruracil:

- Overfølsomhed over for fluoruracil eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Graviditet.
- Amning.
- Svær knoglemarvssuppression.
- Alvorligt svækkede patienter.
- Ubehandlede alvorlige infektioner.
- Patienter med kendt fuldstændig mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-aktivitet (se pkt. 4.4).

Fluoruracil må ikke anvendes indenfor 4 uger efter behandling med brivudin, sorivudin og kemisk relaterede analoger heraf. Brivudin, sorivudin og analoger heraf er potente inhibitorer af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD), som degraderer fluoruracil (se pkt 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med fluoruracil bør kun forestås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling. På grund af risiko for alvorlige toksiske reaktioner bør patienten observeres på hospitalet i en periode efter administration af lægemidlet.

Fluoruracil har en snæver sikkerhedsmargin, og det er et højtoksisk lægemiddel. Seponering af behandlingen bør overvejes, hvis følgende bivirkninger opstår:

- Leukopeni, trombocytopeni.
- Oral ulceration, stomatit, intraktabel opkastning, diarré, melæna, gastrointestinal ulceration og blødning, eller blødninger fra ethvert område.

#### *Særlige risikopatienter*

Hos patienter der tidligere har fået højdosis strålebehandling i pelvis eller alkylerende stoffer, samt hos patienter med metastaser i knoglemarven, skal fluoruracil anvendes med særlig forsigtighed.

Patienter, der får phenytoin samtidig med fluorouracil, bør jævnligt testes på grund af risiko for forhøjede plasmaniveauer af phenytoin (se pkt. 4.5).

#### *Hæmatologiske virkninger*

Leukopeni og trombocytopeni er almindeligt forekommende bivirkninger efter behandling med fluoruracil. Adækvat behandling med fluoruracil efterfølges sædvanligvis af leukopeni. Leukocytaltallet når sædvanligvis nadir under anden eller tredje behandlingsuge. Daglig monitorering af trombocytter og leukocytter anbefales. Hvis antallet af leukocytter og/eller antallet af trombocytter falder, bør dosis reduceres, eller behandlingen seponeres (se pkt. 4.2 og 4.3).

Den kliniske konsekvens af knoglemarvssuppression omfatter infektioner. Virale, bakterielle, svampe- og/eller parasitære infektioner, enten lokale eller systemiske, kan ses ved brug af fluoruracil alene eller i kombination med andre knoglemarvssupprimerende lægemidler. Disse infektioner kan være milde, men af og til alvorlige og dødelige.

#### *Strålebehandling*

Behandling med fluoruracil kan potentielt forårsage nekroser, der er opstået ved strålebehandling.

#### *Dihydropyrimidindehydrogenase- (DPD-)mangel*

Sjældent, uventet, svær toksicitet (f.eks. stomatitis, diarré, slimhindeinflammation, neutropeni og neurotoksicitet) i forbindelse med 5-fluorouracil er tilskrevet manglende DPD-aktivitet.

Patienter med lav eller manglende DPD-aktivitet, et enzym, der er involveret i nedbrydningen af fluorouracil, har en højere risiko for svære, livstruende eller dødelige bivirkninger forårsaget af fluorouracil. Selvom DPD-mangel ikke kan defineres præcist, så er det kendt, at patienter med visse homozygote eller visse sammensatte heterozygote mutationer i DPYD-genlocuset (f.eks. DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter), som kan forårsage fuldstændigt eller næsten fuldstændigt fravær af DPD-enzymaktivitet (bestemt ved laboratorieprøver), har den højeste risiko for livstruende eller dødelig toksicitet, og disse patienter bør ikke behandles med 5-fluorouracil (se pkt. 4.3). Der er ikke nogen dosis, der er påvist sikker hos patienter med fuldstændig mangel på DPD-aktivitet.

Patienter med visse heterozygote DPYD-varianter (herunder DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter) har vist sig at have øget risiko for svær toksicitet, når de behandles med fluoropyrimidiner.

Hyppigheden af den heterozygote DPYD\*2A-genotype i DPYD-genet hos kaukasiske patienter er ca. 1%, 1,1% for c.2846A>T, 2,6-6,3% for c.1236G>A/HapB3-varianter og 0,07 til 0,1% for c.1679T>G. Genotypebestemmelse af disse alleler anbefales for at identificere patienter med øget risiko for svær toksicitet. Data om hyppigheden af disse DPYD-varianter hos andre end kaukasiske populationer er begrænset. Det kan ikke udelukkes, at andre sjældne varianter også kan være forbundet med en øget risiko for svær toksicitet.

For patienter med delvis DPD-mangel (f.eks. patienter med heterozygote mutationer i DPYD-genet), og hvor fordelene ved 5-fluorouracil anses for at opveje risici (under hensyntagen til egnetheden af et alternativt non-fluoropyrimidin kemoterapeutisk regime), gælder, at de skal behandles med yderste forsigtighed og hyppig monitorering med dosisjustering i henhold til toksicitet. Reduktion af initialdosis kan overvejes til disse patienter for at undgå svær toksicitet. Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale en bestemt dosis til patienter med delvis DPD-aktivitet, målt ved en specifik test. Det er blevet rapporteret, at DPYD\*2A, c.1679T>G-varianterne fører til en større reduktion i enzymatisk aktivitet sammenlignet med andre varianter med en højere risiko for bivirkninger. Konsekvenserne af en reduceret dosis er i øjeblikket usikker i relation til effektivitet. Dosis kan derfor øges, under nøje overvågning af patienten, hvis der ikke foreligger svær toksicitet.

Patienter, der testes negative for de ovennævnte alleler, kan stadig have risiko for alvorlige bivirkninger.

Livstruende toksiciteter, der manifesterer sig som akut overdosis, kan forekomme hos patienter med uopdaget DPD-mangel behandlet med 5-fluorouracil såvel som hos patienter testet negative for specifikke DPYD variationer (se pkt. 4.9). I tilfælde af akut toksicitet af grad 2-4 bør behandlingen straks afbrydes. Permanent seponering bør overvejes på baggrund af klinisk vurdering af debut, varighed og sværhedsgrad af de observerede toksiciteter.

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Fluoruracil skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2. og 5.2).

#### *Kardiotoksicitet*

Kardiotoksicitet er blevet forbundet med fluoropyrimidin-behandling, herunder myokardieinfarkt, angina, arytmier, myokarditis, kardiogent chok, pludselig død og elektrokardiografiske ændringer (herunder meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse). Disse bivirkninger er mere almindelige hos patienter, der får kontinuerlig infusion af 5-fluorouracil frem for bolusinjektion. Koronararteriesygdomme i anamnesen kan være en risikofaktor for hjertelaterede bivirkninger. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har haft brystsmertesmerter under behandlingsforløb og hos patienter med hjertesygdomme. Hjertefunktionen bør overvåges regelmæssigt under behandling med fluorouracil. I tilfælde af svær kardiotoksicitet skal behandlingen seponeres.

#### *Gastrointestinale påvirkninger*

Manglende appetit, kvalme og opkastning er almindelige bivirkninger, som ses under den første behandlingsuge. Disse bivirkninger kan lindres med antiemetika, og aftager normalt i løbet af 2-3 dage.

Stomatit er en af de mest almindelige bivirkninger, og er ofte det første tegn på specifik toksicitet. Stomatit kan forekomme allerede på behandlingens 4. dag, men er mere almindeligt på behandlingens 5.-8. dag. Diarré er også en almindelig bivirkning. Den er sædvanligvis mild og forekommer som regel senere i behandlingen. Alvorlig diarré kan ledsages af dehydrering og melæna.

#### *Hånd-fod-syndrom*

Administration af fluoruracil har været forbundet med palmar-plantar erytrodysæstesi (PPE) syndrom, også kendt som hånd-fod-syndrom. Fortsat infusion af fluoruracil kan øge hyppighed og alvorlighed af PPE. Dette syndrom er karakteriseret ved en prikkende fornemmelse i hænder og fødder, og udvikler sig over dage til smerter, når patienten holder om noget eller går. Håndflader og fodsåler opsvulmer symmetrisk og bliver erytematøse med ømhed på de distale dele af fingrene, undertiden ledsaget af afskalning af huden. Afbrydelse af behandling er efterfulgt af gradvis aftagen over 5-7 dage. Supplement til kemoterapi med oral pyridoxin kan forebygge eller sørge for at sådanne symptomer kan svinde.

#### *Immunsuppressiv effekt/øget modtagelighed over for infektioner*

Patienter, som har svækket immunforsvar, kan udvikle alvorlige eller dødelige infektioner, hvis de vaccineres med levende vacciner til immunisering. Vaccination med levende vacciner anbefales derfor ikke. Inaktiverede vacciner kan anvendes, men responset på disse kan være nedsat.

### *Lysfølsomhedsreaktioner*

Nogle patienter kan opleve lysfølsomhedsreaktioner efter behandling med fluorouracil. Det anbefales, at patienter advares mod langvarig udsættelse for sollys (se pkt. 4.8).

### *Encefalopati*

Tilfælde af encefalopati (herunder hyperammonæmisk encefalopati, leukoencefalopati), der er forbundet med 5-fluorouracil-behandling, er blevet indberettet fra kilder efter markedsføring. Tegn eller symptomer på encefalopati er ændret mentaltilstand, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en patient udvikler nogen af disse symptomer, tilbageholdes behandlingen og der tages straks prøve af serumkoncentrationer af ammonium. I tilfælde af forhøjede serumkoncentrationer af ammonium initieres der straks ammoniumreducerende behandling.

Der skal udvises forsigtighed, når fluorouracil administreres til patienter med nedsat nyre- og/eller nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion kan have en øget risiko for hyperammonæmi og hyperammonæmisk encefalopati.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det er rapporteret, at forskellige stoffer modulerer antitumoreffekten eller toksiciteten af fluorouracil biokemisk.

### *Brivudin og sorivudin.*

Brivudin, sorivudin eller kemiske analoger heraf inhiberer DPD irreversibelt, hvilket kan medføre en sigifikant stigning i fluorouracil exponering. Dette kan føre til øget fluoropyrimidin-relateret toksicitet med risiko for død. Derfor skal der anvendes anden antiviral behandling eller et interval på mindst 4 uger efter behandling med brivudin, sorivudin eller kemiske analoger heraf, før behandlingen med fluorouracil iværksættes (se pkt. 4.3). Ved fejlagtig administration af nukleosidanaloger, som inhiberer DPD-aktiviteten, til patienter i behandling med fluorouracil, skal der iværksættes effektive foranstaltninger for at reducere fluorouracil-toksicitet. Det anbefales, at indlægge patienten omgående.

### *Cytotoksiske stoffer*

Alle knoglemarvssupprimerende stoffer (f.eks. cytotoksiske stoffer i kombination med kemoterapi) kan forstærke hæmatotoksiciteten af fluorouracil. Methotrexat medfører øget dannelse af fluorouracil nucleotider.

### *Calciumfolinat (leucovorin)*

Leucovorincalcium forstærker fluorouracils binding til thymidylatsyntase, som kan føre til en øget effekt og toksicitet af fluorouracil (se pkt. 4.2).

### *Strålebehandling*

Strålebehandling på knoglemarven, især området omkring bryst og mediastinum kan forstærke fluorouracils effekt på knoglemarven.

### *Cimetidin*

Behandling med cimetidin i flere uger før initiering af fluorouracil kan øge plasmakoncentrationen af fluorouracil. Denne påvirkning skyldes sandsynligvis både hæmning af leverenzymmer og reducere af blodgennemstrømning i leveren. Forsigtighed tilrådes, hvis patienten får cimetidin samtidigt med fluorouracil.

### *Metronidazol*

Metronidazol kan forstærke fluoruracils toksicitet. Det formodes at fluoruracils clearance nedsættes af metronidazol. Samtidig administration bør undgås.

### *Phenytoin*

Samtidig administration af phenytoin og fluoruracil kan medføre øgede plasmakoncentrationer af phenytoin. Dette kan give symptomer på phenytoin-toksicitet hos patienter, der tidligere har været velkontrolleret på en stabil phenytoin-dosis.

Patienter i samtidig behandling med phenytoin bør regelmæssigt få kontrolleret plasmaniveauet af phenytoin. Dosisjustering af phenytoin kan være nødvendig.

Formelle interaktionsforsøg med phenytoin er ikke udført, men mekanismen for interaktion formodes at være en hæmning af CYP2C9-isoenzymet forårsaget af fluorouracil (se pkt. 4.4).

### *Warfarin*

Fluoruracil kan øge effekten af warfarin og medføre markante stigninger i protrombintid og INR. Dosisreduktion ved indledning og dosisøgning ved ophør af behandlingen med fluoruracil kan blive nødvendigt. Der anbefales hyppig kontrol af INR ved indledning og ophør af kombinationsbehandlingen.

### *Allopurinol*

Kombination af højdosis fluoruracil og allopurinol kan muligvis potentiere effekten af fluoruracil uden øgning af toxiciteten.

### *Cisplatin*

Der er rapporteret øget forekomst af cerebralt infarkt hos patienter med planocellulær hoved-hals-cancer, der er behandlet med fluoruracil og cisplatin.

Der skal udvises forsigtighed, når fluoruracil anvendes sammen med lægemidler (f.eks. platinkomplekser), der kan påvirke dihydroypyrimidin dehydrogenaseaktiviteten.

### *Laboratorieværdier*

Der er rapporteret stigning i total serum-thyroxinkoncentration (på grund af øget binding til globulin).

## **4.6 Graviditet og amning**

### *Graviditet:*

Fluoruracil er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen.

Fluoruracil kan forårsage fosterbeskadigelse ved indgivelse under graviditet. Der foreligger kun begrænsede data om fluoruracils teratogenicitet hos mennesker. Fluoruracil er teratogent i dyreforsøg. Fluoruracil må betragtes som en substans, der forårsager fostermisdannelser (se pkt. 5.3).

### *Fertilitet:*

Fluoruracils virkning på gonaderne og reproduktionskapaciteten hos mennesker er ikke fuldt ud kendt. Lægemidler, der hæmmer DNA, RNA og proteinsyntesen (såsom fluoruracil), påvirker formodentlig gametogenesisen.

*Amning:*

Fluoruracil er kontraindiceret i ammeperioden (se pkt. 4.3).

Det er uvist, om fluoruracil udskilles i modermælk.

#### 4.7 **Virksomheder på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Flurablastin kan på grund af bivirkninger (f.eks. synsforstyrrelser) påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

#### 4.8 **Bivirkninger**

Mere end 1 % af de behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er fra mave-tarmkanalen.

Bivirkninger ved behandlingen med fluoruracil skyldes primært effekten på væv med hurtig celledeling, samt på gastrointestinalkanal og det hæmatopoietiske system (se pkt. 4.4).

Fluoruracilbehandling er blevet forbundet med forskellige typer af oculartoksicitet.

Infektiøse komplikationer med knoglemarvs/hæmatologisk toksicitet kan omfatte feber og sepsis.

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Infektioner.  Sepsis.  Septisk shock, svær febril neutropeni, pneumonitis, superinfektion, urinvejsinfektion, infektioner relateret til udstyr, cellulitis, faryngitis.
<b>Blod og lymfesystem</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Knoglemarvssuppression, leukopeni, trombocytopeni.  Febril neutropeni  Neutropeni, anæmi, agranulocytose, hæmolytisk anæmi.  Granulocytopeni, pancytopeni.
<b>Immunsystemet</b> Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Hypersensitivitet, generaliseret allergisk reaktion.
<b>Metabolisme og ernæring</b>	



Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Dehydrering <sup>1</sup> , appetitløshed.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Konfusion <sup>2</sup> , desorientering, eufori.
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Ataksi.
Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Leukoencefalopati, inklusive ataksi, akut cerebellært syndrom, dysartri, konfusion, disorientering, myasteni, afasi, konvulsioner eller koma <sup>3</sup> , neuropati, inklusive perifer neuropati.
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Reversibelt cerebellært syndrom <sup>4</sup> , hovedpine, nystagmus, hyperammonæmisk encefalopati.
<b>Øjne</b>	
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Fotofobi, nedsat syn, øget tåreflåd, dakryostenose.
<b>Hjerte</b>	
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Myokardieinfarkt, angina pectoris <sup>4</sup> .
Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Takykardi.
Sjælden til meget sjælden ( $< 1/1.000$ )	Hjerteinsufficiens.
Meget sjælden ( $< 1/10.000$ )	Hjertestop.
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Kardiogent shock, kardiomyopati, myokarditis, pericarditis.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Blødning <sup>6</sup> , tromboflebitis.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Dyspnø.
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Diarré, stomatitis, mucositis <sup>5,6</sup> , opkastning, kvalme.
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres)	Gastrointestinal ulceration og blødning <sup>6</sup> ,

fra tilgængelige data)	øsofagitis, melæna.
<b>Hud og subkutane væv</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Reversibel alopeci.
Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Palmar-plantar erytrodysæstesi (hånd-fod-syndrom) <sup>7</sup> .
Almindelig til meget almindelig ( $\geq 1/100$ )	Udslæt.
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Dermatitis (oftest manifesteret ved kløende makulo-papuløst udslæt på ekstremiteterne), fotosensivitet, hyperpigmentering af huden, fissurer, tør hud, negleforandringer (såsom delvis eller fuldstændig løsning af neglen).
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Træthed.
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Feber, prækordialsmerter, reaktioner på administrationsstedet.
<b>Undersøgelser</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	EKG-ændringer.

<sup>1</sup> Der er rapporteret episoder med dehydrering, der generelt er forbundet med diarré og/eller opkastning.

<sup>2</sup> Der kan opstå et forbigående reversibelt cerebellært syndrom efter anvendelse af fluoruracil. Det er sjældent, at der opstår en konfus tilstand. Begge neurologiske tilstande responderer sædvanligvis på ophør af fluoruracil.

<sup>3</sup> Der er rapporteret tilfælde af leukoencefalopati manifesteret som irritabilitet, svimmelhed, konfusion, afasi, hukommelsestab, kramper, dødsghed, koma og ændringer af den hvide substans på Magnetic Resonance Imaging (MRI), som er reversible ved ophør med behandlingen.

<sup>4</sup> Er blevet rapporteret efter højdosis leukovorin og fluoruracil bolus eller langvarig kontinuerlig behandling med fluoruracil.

<sup>5</sup> Appetitløshed, kvalme og opkastning er almindelige bivirkninger, som ses under den første behandlingsuge. Disse bivirkninger kan lindres med antiemetika, og de aftager i løbet af 2-3 dage. Stomatit er en af de mest almindelige bivirkninger, og er ofte det første tegn på specifik toksicitet. Stomatit kan forekomme allerede på behandlingens 4. dag, men er mere almindeligt på behandlingens 5.-8. dag. Diarré er også en almindelig bivirkning. Den er sædvanligvis mild og forekommer som regel senere i behandlingen. Alvorlig diarré kan ledsages af dehydrering og melæna.

<sup>6</sup> Gastrointestinale bivirkninger så som stomatit/mucositis, diarré, blødning fra gastrointestinalkanalen og enhver form for hæmorrhagi er tegn, som indikerer, at behandlingen skal stoppes.

<sup>7</sup> Palmar-plantar erytrodysæsthesisyndrom (hånd- og fodsyndrom) er blevet rapporteret som en usædvanlig komplikation efter højdosis leukovorin og fluoruracil bolus eller langvarig kontinuerlig behandling med fluoruracil.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

### **4.9 Overdosering**

Mulighed for overdosering er mindre sandsynlig i betragtning af administrationsmåde.

Symptomer:

Høje doser eller langtidsbehandling med fluoruracil kan føre til livstruende forgiftningssymptomer. Disse manifesterer sig ved kvalme, opkastning, diarré, gastrointestinale sår og blødning, knoglemarvssuppression, herunder trombocytopeni, leukopeni og granulocytopeni.

Behandling:

Symptomatisk og understøttende behandling. Patienter, der har været udsat for en overdosering med fluoruracil, bør kontrolleres hæmatologisk i mindst 4 uger.

### **4.10 Udlevering**

A

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

L 01 BC 02 – Antineoplastiske stoffer, pyrimidin analoger.

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

5-fluoruracil, en pyrimidinanalog, er en antineoplastisk substans, der virker som en antimetabolit til uracil. I pattedyrceller er 5-fluoruracil som sådan inaktivt, men det omdannes til det aktive 5-fluor-deoxyuridinmonophosphat (FdUMP) via forskellige metaboliske processer. FdUMP virker herefter ved at hæmme enzymet thymidylat syntetase. Dette medfører nedsat dannelse af thymidin og påvirker således DNA-syntesen. 5-fluoruracil kan også indbygges i RNA og derved danne et falsk RNA. 5-fluoruracil interfererer via ovennævnte mekanismer med celledeling og vækst. Det virker derfor hovedsageligt på væv, der er karakteriseret ved hurtig celleproliferation som f.eks. knoglemarv, mavetarmepitel og mundslimhinde. 5-fluoruracil har også immunsupprimerende egenskaber.

## 5.2. Farmakokinetiske egenskaber

### Absorbtion

Absorbtion af 5-fluoruracil fra mavetarmkanalen er meget uforudsigelig, hvorfor substansen sædvanligvis gives intravenøst. Efter hurtig intravenøs administration af 10-15 mg/kg, opnås maksimale plasmaniveauer på 24-125 mcg/ml inden for minutter.

### Fordeling

5-fluoruracil har en lav proteinbindingsgrad (8-12%) og forsvinder fra plasma inden for 3 timer og diffunderer hurtigt til alle compartments i et volumen svarende til legemsvæskevolumenet (ca. 0,25 l/kg). 5-fluoruracil fordeles til tarmmucosa, knoglemarv, lever og andre væv overalt i kroppen. Til trods for substansens begrænsede fedtopløselighed, passerer den nemt blod-hjernebarrieren og trænger ind i cerebrospinalvæske og hjerne. Maksimale niveauer opnås inden for 2 timer efter hurtig intravenøs injektion. Fordelingsforsøg har normalt vist en højere koncentration af stoffet og dets metabolitter i tumoren end i det omgivende væv eller i tilsvarende normalt væv.

### Biotransformation

5-fluoruracil undergår både anabol og katabol omdannelse. En mindre del anaboliseres i vævene til 5-fluor-deoxyuridin og derefter til dets 5-monophosphat, som er substansens aktive metabolit. Størstedelen af stoffet bliver hurtigt nedbrudt i leveren til biologisk inaktive metabolitter, der til slut omdannes til kuldioxid og udskilles via lungerne.

5-fluoruracil kataboliseres af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det meget mindre toksiske dihydro-5-fluoruracil (FUH<sub>2</sub>). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen til 5-fluoroureidopropionsyre (FUPA). Endeligt spalter β-ureido-propionase FUPA til α-fluoro-β-alanin (FBAL), som udskilles i urinen. Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-aktiviteten er det hastighedsbestemmende trin. DPD-deficit kan medføre øget toksicitet af 5-fluoruracil (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Elimination

Plasmahalveringstiden efter intravenøs indgift er meget kort (10-20 minutter), mens total bodyclearance er 63 l/time. Den primære eliminationsvej er via lungerne, og ca. 80% af den indgivne dosis omdannes til respiratorisk kuldioxid inden for 12 timer. Udskillelse via urinen udgør ca. 15% af den totale udskillelse.

Hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion er hhv. biotransformation eller elimination af 5-fluoruracil nedsat.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

5-fluoruracils intravenøse LD<sub>50</sub> er 268 og 328 mg/kg for hhv. mus og rotte. De væsentligste målorganer efter enkeltdosisindgift er mavetarmkanalen, det hæmolymfopoietiske system og leveren.

De toksiske virkninger efter gentagen indgift er undersøgt hos rotte og hos katte og hunde med tumorer. De væsentligste målorganer hos ovennævnte dyrearter er mavetarmkanal, det hæmolymfopoietiske system, lever, nyrer og testikler. Der er kardiotoksiske og neurotoksiske virkninger hos hhv. rotte og hund.

### *Mutagenicitet*

5-fluoruracil er genotoksisk i de fleste af de udførte in vitro og in vivo forsøg, toksisk for de hanlige reproduktionsorganer og embryotoksisk og teratogent hos mus, rotte og

hamster. Der er ingen information om indgift af 5-fluoruracil til dyr under peri- og postnatal perioden, og det vides ikke, hvorvidt stoffet udskilles i modermælken.

#### *Carcinogenicitet*

Der er ikke set tegn på carcinogenicitet i langtidsforsøg med rotte. Det kan dog ikke udelukkes, at stoffet kan være carcinogent.

#### *Teratogenicitet*

Fosterbeskadigelser omfatter ganespalte, knogledefekter og deformeret lemmer og hale. Fluoracils potentielle virkninger på peri- og postnatal udvikling er ikke undersøgt hos dyr. Hos rotter krydser fluoracil placentabarrieren og forårsager føtal mortalitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

### **6.2 Uforligeligheder**

Opløsninger med 5-fluoruracil er alkaliske. Blandinger med sure præparater eller præparater, der nedbrydes i alkalisk miljø bør undgås. 5-fluoruracil er rapporteret uforligelig med cytarabine, diazepam, methotrexat, platiniumforbindelser, doxorubicin og andre anthracycliner, som er ustabile ved alkalisk pH samt calciumfolinat (leucovorin) eller levoleucovorincalcium.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved 15°-25 °C.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hætteglas.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Flurablastin gives sædvanligvis intravenøst med særlig forsigtighed for at undgå ekstravasal injektion.

Hvert hætteglas bør undersøges før brug. Skulle udkrystallisering af substans være indtruffet pga. for kold opbevaring, opløses denne igen ved opvarmning til maksimalt 60°C og omrystning. Herefter skal opløsningen køle ned til legemstemperatur og anvendes umiddelbart herefter.

#### Håndtering

Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges.

- Flurablastin må kun håndteres af personer, som er trænet i håndtering af cytostatika.
- Flurablastin bør ikke håndteres af gravide.
- Flurablastin bør tilberedes i en LAF-bænk (med vertikal luftstrøm).
- Bordet beskyttes med et plastbehandlet, absorberende papir til engangsbrug.
- Beskyttelseshandsker af PVC og overtrækstøj bør anvendes. Såfremt LAF-bænk ikke findes, suppleres med næsemundbind, ansigtsskærm eller beskyttelsesbriller.

- Det anbefales at bruge ”Luer lock” sprøjter og kanyler for at undgå ekstravasation.
- Eventuel luft og overskudsvæske i sprøjten kan forsigtigt sprøjtes ud i et sterilt kompres inden injektion.
- Ved stænk og lækage opsuges væsken med inert absorberende materiale, så som vermiculit, sand eller andet. Området rengøres med rigelige mængder vand. Alle rengøringsmaterialer, som har været i kontakt med væsken, skal håndteres som risikoaffald (se Destruktion).
- Kommer injektionsvæsken i kontakt med huden, vaskes med rigelige mængder vand. Flurablastin er stærkt vævstoksisk og kan give skader på ubeskyttet hud.
- Kommer opløsningen i øjnene, holdes øjenlågene åbne, der skylles med rigelige mængder vand eller steril natriumchloridopløsning, hvorefter øjenlæge kontaktes.

#### Ekstravasal injektion

Flurablastin er stærkt vævstoksisk og kan give nekroser, som er vanskelige at behandle og med stor risiko for infektion. Hvis patienter klager over en let smerte på injektionsstedet, skal injektionen afbrydes. Man har forsøgt at lindre patientens smerter ved at nedkøle området, og holde det nedkølet i 24 timer. Man bør overveje akut ekscidering af det Flurablastin-infiltrerede område – kontakt umiddelbart en kirurg for sammen at bedømme en eventuel kirurgisk forholdsregel. Patienten bør følges nøje, da nekroser kan opstå flere uger efter. Nekrotiske sår bør ekscideres.

#### *Destruktion:*

Alt udstyr, som har været i kontakt med injektionsvæsken (beskyttelseshandsker, hætteglas og lignende), håndteres som risikoaffald og skal bortskaffes efter gældende praksis for cytostatika.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer ApS  
Lautrupvang 8  
2750 Ballerup

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

13103

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. august 1989

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. februar 2019