

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flurablastin 50 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 50 mg fluorourasiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ruuansulatuskanavan ja rintojen adenokarsinooma. Flurablastin-valmistetta voidaan käyttää myös muualla sijaitsevien adenokarsinoomien hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy yleisreaktioiden ja veriarvojen perusteella. Fluorourasiili annetaan laskimonsisäisesti. Aineen ekstravasaatiota on varottava.

Annostuksen suuntaviivat

Infuusio: 15 mg/kg/vrk, kuitenkin yhteensä enintään 1 000 mg, 300–500 ml:ssa 50 mg/ml glukoosi-infusionestettä. Liuos infusoidaan laskimoon neljän tunnin aikana. Hoitoa jatketaan, kunnes potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, tavallisesti suutulehdus tai ripuli. Yleensä hoitoa voidaan jatkaa 8–15 vuorokautta.

Injektio: 15 mg/kg (0,3 ml/kg), kuitenkin yhteensä enintään 1 000 mg, laskimoon kerran vuorokaudessa neljänä peräkkäisenä päivänä. Jos merkkejä toksisista vaikutuksista ei havaita, annetaan 7,5 mg/kg (0,15 ml/kg) 6., 8., 10. ja 12. päivänä.

Ylläpitohoito: Noin 15 mg/kg (750–1 000 mg) laskimonsisäisenä injektiona kerran viikossa.

Annostuksen muuttaminen (ks. myös kohta 4.4)

Veriarvot

Jos leukosyyttejä on $< 2,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttejä $< 75 \times 10^9/l$, hoito on keskeytettävä viikoksi. Jos verenkuva normalisoituu viikon aikana, voidaan hoito aloittaa uudelleen. Muussa tapauksessa annostus on seuraava:

<i>Leukosyytit ($\times 10^9/l$)</i>	<i>Trombosyytit ($\times 10^9/l$)</i>	<i>Annostus</i>
> 3,5	> 125	normaaliannos
2,5–3,5	75–125	50 % normaaliannoksesta
< 2,5	< 75	ei voida antaa

Heikentynyt maksan ja munuaisten toiminta

Jos plasman bilirubiinipitoisuus on > 80 mikromol/l, Flurablastin-hoito on keskeytettävä. Jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, suositusannosta voidaan pienentää 30–50 % (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Lapset

Tehoa ja turvallisuutta lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

- Huono ravitsemustila.
- Heikentynyt luuytimen toiminta ja heikentynyt haavojen paraneminen.
- Mahdollinen vakava infektio.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (fluorourasiilille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fluorourasiilia ei pidä käyttää 4 viikkoon brivudiinin, sorivudiinin tai näille kemiallisesti sukua olevien analogien annon jälkeen. Brivudiini, sorivudiini ja niiden analogit ovat voimakkaita fluorourasiilia hajottavan dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymin (DPD) estäjiä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fluorourasiili suositellaan annettavaksi ainoastaan sellaisen syövän kemoterapiaan erikoistuneen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt tehokkaiden antimetaboliittien käyttöön. Mahdollisten vakavien toksisuusreaktioiden vuoksi potilasta on tarkkailtava sairaalassa jonkin aikaa annon jälkeen.

Jos seuraavia haittavaikutuksia ilmenee, hoidon keskeyttämistä on harkittava: leukopenia, trombositopenia, suutulehdus, hellittämätön oksentelu, ripuli, veriripuli, ruuansulatuskanavan haavauma ja verenvuoto tai verenvuoto yleensä.

Erityisryhmät

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava fluorourasiilin käytössä potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin suuriannoksista sädehoitoa lantion alueelle tai alkyloivia lääkkeitä, sekä potilaille, joiden metastasoivat kasvaimet ovat levinneet laajalle luuytimeen.

Vaikutukset vereen

Sytotoksiset aineet, myös fluorourasiili, voivat aiheuttaa myelosuppressiota (mm. leukopeniaa, granulositytopeniaa, pansytopeniaa ja trombositopeniaa). Veren kuvassa ilmenevät haittavaikutukset riippuvat annoksesta. Fluorourasiilihoidosta seuraa yleisesti leukopeniaa ja trombositopeniaa. Leukopenia ilmenee lähes jokaisen tehokkaalla annoksella toteutetun hoitojakson jälkeen. Leukosyyttiarvot ovat pienimmillään yleensä toisella tai kolmannella hoitoviikolla. Trombosyytti- ja valkosolumääriä on seurattava säännöllisesti. Jos leukosyyttimäärä laskee alle arvon $2 \times 10^9/l$, on ryhdyttävä tarpeellisiin varotoimiin ja seurattava veriarvoja tarkoin, koska vaikea luuydinsuppressio saattaa johtaa superinfektioihin tai verenvuotoihin (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Infektiot ovat vaikean myelosuppression klinisiä seurauksia. Fluorourasiilin käyttöön joko yksin tai yhdistelmähoidossa muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa voi liittyä paikallisia tai systeemisiä virus-, bakteeri-, sieni- ja/tai loisinfektioita. Infektiot voivat olla lieviä, vaikeita tai toisinaan jopa kuolemaan johtavia.

Sädehoito

Flurablastin-hoito voi vahvistaa säteilykuoliota.

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin vajuus

Joissakin harvinaisissa tapauksissa fluorourasiiliin liittyvän vaikean toksisuuden (esim. suutulehdus, ripuli, neutropenia ja neurotoksisuus) on katsottu johtuvan dihydropyrimidiinidehydrogenaasin vajavaisesta aktiivisuudesta. Joissakin tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Tämän katabolisen entsyymin puuttuminen näyttäisi pitkittävän fluorourasiilin puhdistumaa. Arvioitaessa potilasta, jolla on fluorourasiiliin liittyvää toksisuutta, olisi erityisesti tutkittava dihydropyrimidiinidehydrogenaasin status.

Heikentynyt maksan ja munuaisten toiminta

Varovaisuutta on noudatettava, kun fluorourasiilia annetaan potilaille, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikutukset sydämeen

Fluorourasiilin annon jälkeen on ilmoitettu rintakipua, EKG-poikkeamia ja sydäninfarkteja. Siksi varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla ilmenee kipua hoidon aikana tai jos potilaalla on aiemmin ollut jokin sydänsairaus.

Vaikutukset ruuansulatuselimistöön

Ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja oksentelu ovat yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy tavallisesti ensimmäisen hoitoviikon aikana. Näitä haittavaikutuksia voidaan usein lievittää antiemeeteillä ja ne menevät yleensä ohi 2–3 vuorokaudessa. Ilman antiemeettejä oksentelua esiintyy 30–50 prosentilla potilaista valmisteiden antotavasta ja annoksesta riippuen. Suutulehdus on yksi tavallisimmista haittavaikutuksista ja usein spesifisen toksisuuden ensimmäinen merkki. Se voi ilmetä jo hoidon neljäntenä päivänä, mutta useimmiten hoidon 5.–8. päivänä. Suutulehdus voi ilmetä samanaikaisesti nielutulehduksen ja ruokatorvitulehduksen kanssa. Ripuli on myös yleinen haittavaikutus. Se on yleensä lievä ja ilmenee vasta myöhemmin hoidon aikana. Vaikeaan ripuliin voi liittyä myös nestehukkaa ja mustia veriulosteita.

Vaikutukset ihoon

Dermatiitti ilmenee usein kutiavana makulopapulaarisena ihottumana raajoissa. Dermatiitti on yleensä korjaantuva ja lievittyy oireenmukaisella hoidolla.

Käsi-jalkaoireyhtymä

Fluorourasiilin antoon on yhdistetty ns. käsi-jalkaoireyhtymä. Fluorourasiilin jatkuva infuusio saattaa lisätä käsi-jalkaoireyhtymän esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Tässä oireyhtymässä ilmenee käsien ja jalkojen kihelmöintiä, joka voi muutamassa päivässä pahentua esineitä pidellessä tai kävellessä tuntuvaksi kivuksi. Kämmenet ja jalkapohjat turpoavat ja punoittavat symmetrisesti ja uloimmat sormi- ja varvasluut ovat kosketusarkoja ja niiden iho saattaa hilseillä. Oireet häviävät yleensä 5–7 vuorokauden kuluessa, kun lääkehoito lopetetaan. Oireiden on ilmoitettu estyvän tai paranevan, kun kemoterapiaa täydennetään suun kautta annettavalla pyridoksiinilla.

Immuunisuppressio/Lisääntynyt alttius infektioille

Eläviä tai eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen potilaalle, jonka immuunivaste on heikentynyt solunsalpaajahoidon (esim. fluorourasiilihoidon) vuoksi, voi johtaa vakavaan tai kuolemaan johtavaan infektiin. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista fluorourasiilihoitoa saavalle potilaalle on vältettävä. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Brivudiini ja sorivudiini

Brivudiini, sorivudiini tai niille kemiallisesti sukua olevat analogit estävät irreversiibelisti dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymiä (DPD), mikä johtaa merkittävästi lisääntyneeseen altistukseen

fluorourasiilille. Seurauksena voi olla fluoropyrimidiiniin liittyvän toksisuuden lisääntyminen ja mahdollisesti kuolema. Siksi muuta viruslääkehoitoa tulee käyttää tai pitää vähintään 4 viikon väli ennen kuin fluorourasiilihoito aloitetaan brivudiinin, sorivudiinin tai näille kemiallisesti sukua olevien analogien annon jälkeen (ks. kohta 4.3). Jos fluorourasiililla hoidetulle potilaalle annetaan vahingossa DPD:n aktiivisuutta estävää nukleosidianalogia, tehokkaat toimenpiteet fluorourasiilin toksisuuden vähentämiseksi on aloitettava. Välitöntä sairaalahoitoa suositellaan.

Sytotoksiset aineet

Luuytimen suppressiota aiheuttavat lääkeaineet (esim. yhdistelmäkemoterapiassa käytettävät sytotoksiset aineet) voivat lisätä fluorourasiilin hematologista toksisuutta.

Kalsiumfolinaatti (leukovoriini)

Leukovoriinikalsium voimistaa fluorourasiilin sitoutumista tymidylaattisyntaasiin, mikä voi lisätä fluorourasiilin tehoa ja toksisuutta. Fluorourasiilin annosta on pienennettävä samanaikaisessa annossa leukovoriinikalsiumin kanssa.

Sädehoito

Luuytimeen, etenkin rinnan ja välikarsinan alueelle, annettu sädehoito voi voimistaa fluorourasiilin luuydinvaikutuksia.

Simetidiini

Flurablastin-hoitoa edeltävä usean viikon simetidiinihoito saattaa suurentaa fluorourasiilin pitoisuutta plasmassa. Tämä johtunee maksaentsyymien estosta ja maksan verenkierron vähenemisestä. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti fluorourasiilia ja simetidiiniä.

Metronidatsoli

Metronidatsoli voi lisätä fluorourasiilin toksisuutta, koska se ilmeisesti pienentää fluorourasiilin puhdistumaa. Samanaikaista antoa on vältettävä.

Fenytoiini

Fenytoiinipitoisuus on mitattava säännöllisesti fluorourasiilia saavalta potilaalta, ja tulosten mukaan fenytoiiniannostusta on ehkä pienennettävä. Plasman suurentuneisiin fenytoiinipitoisuuksiin liittyvää toksisuutta on ilmoitettu fenytoiinin ja fluorourasiilin tai sen analogien samanaikaisessa käytössä. Fenytoiinin yhteisvaikutuksia fluorourasiilin kanssa ei ole tutkittu virallisesti, mutta yhteisvaikutusmekanismien arvellaan liittyvän fluorourasiilin aikaansaamaan CYP2C9-isoentsyymien estoon.

Varfariini

Varfariinin ja fluorourasiilin tai sen analogien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu INR-arvon nousua ja yksittäisiä verenvuotoja. Näissä tapauksissa fluorourasiilia on tavallisesti annettu yhtenä yhdistelmäkemoterapian yhdisteenä. Antikoagulanttivastetta varfariinille ja muille kumariinijohdoksille on seurattava säännöllisesti, jos potilasta hoidetaan fluorourasiililla.

Laboratorioarvot

Fluorourasiilihoito saattaa häiritä joitakin laboratoriokokeita seuraavasti:

- a) se voi suurentaa seerumin kokonaistyroksiinipitoisuutta (koska globuliiniin sitoutuminen lisääntyy)
- b) se voi suurentaa seerumin bilirubiinipitoisuutta (väärä positiivinen tulos)
- c) se voi lisätä 5-hydroksi-indolietikkahapon erittymistä virtsaan
- d) se voi laskea plasman albumiinitasoa (johtuu fluorourasiilin aiheuttamasta proteiinien imeytymishäiriöstä).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fluorourasiili voi olla haitallista sikiölle, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Fluorourasiilin teratogeenisuudesta ihmisellä on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa (joissa käytetyt annokset ovat olleet 1–3 kertaa suurempia kuin ihmiselle suositeltu enimmäisannos) ilmenneiden teratogeenisten vaikutusten perusteella fluorourasiilia voidaan kuitenkin pitää aineena, joka voi aiheuttaa sikiölle epämuodostumia (ks. kohta 5.3).

Fluorourasiilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Fluorourasiilia saa käyttää raskausaikana vasta, kun äidin hoidon tarvetta on punnittu tarkoin suhteessa sikiölle aiheutuviin vaaroihin. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava välttämään raskautta fluorourasiilihoidon aikana. Jos potilas saa fluorourasiilia raskausaikana tai jos hän tulee raskaaksi fluorourasiilihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista vaaroista. Vaikka onnistuneitakin raskauksia on raportoitu potilailta, jotka ovat saaneet kemoterapiaa toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana, fluorourasiilihoitoa on vältettävä erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Fluorourasiilin mahdollisia vaikutuksia perinataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen ei ole tutkittu eläinkokein. Rotilla sen on kuitenkin todettu läpäisevän istukan ja aiheuttavan sikiökuolleisuutta.

Hedelmällisyys

Fluorourasiilin vaikutusta sukupuolirauhasiin ja ihmisen lisääntymiskykyyn ei ole täysin selvitetty. DNA:n, RNA:n ja proteiinien synteesiä estävät lääkeaineet (kuten fluorourasiili) oletettavasti kuitenkin haittaavat sukusolujen muodostumista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö fluorourasiili rintamaitoon. Koska se on haitallinen sikiölle, ei myöskään imettämistä fluorourasiilihoidon aikana suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Systemaattisia tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ilmoitettujen haittavaikutusten perusteella (ks. kohta 4.8) voidaan kuitenkin olettaa, että se vaikuttaa näihin toimintoihin haitallisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Fluorourasiilin haittavaikutukset johtuvat pääosin sen vaikutuksista terveen kudoksen nopeasti jakautuviin soluihin, ruuansulatuskanavaan ja hematopoieettiseen järjestelmään (ks. kohta 4.4).

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Hyvin yleinen:	Infektio
Yleinen:	Sepsis
Tuntematon:	Septinen shokki, neutropeeninen sepsis, pneumonia, superinfektio, virtsatieinfektio, katetriin liittyvä infektio, selluliitti, nielutulehdus

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen:	Luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, trombositopenia
Tuntematon:	Granulosytopenia, pansytopenia

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon: Elimistön kuivuminen, ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt*

Tuntematon: Sekavuus, desorientaatio, euforia

Hermosto*

Tuntematon: Akuutti pikkuaivo-oireyhtymä, päänsärky, silmävärve

Silmät

Tuntematon: Valonarkuus, näkökyvyn heikkeneminen, liiallinen kyynelnesteen erityys, hankittu kyynelteiden ahtauma (dakryostenoosi)

Sydän

Yleinen: Sydäninfarkti, angina pectoris^a

Verisuonisto

Tuntematon: Verenvuoto, tromboflebiitti

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Ripuli, suutulehdus, oksentelu, pahoinvointi

Tuntematon: Ruoansulatuskanavan verenvuoto ja haavauma, esofagiitti, mustat veriulosteet (meleena)

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: Hiustenlähtö^b

Yleinen: Käsi-jalkaoireyhtymä^c

Tuntematon: Dermatiitti^d, valoherkkyysreaktio, ihon hyperpigmentaatio, ihon halkeilu, ihon kuivuminen, kynsimuutokset^e

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: Kuume, rintakipu, pistoskohdan reaktio

Tutkimukset

Yleinen: EKG-muutokset.

* Oireet voivat kestää useita viikkoja lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

^a Todettu potilailla, jotka saavat suuria annoksia leukovoriinia (LV) ja 5-fluorourasiilia (5-FU) boluksena ja jatkuvana infuusiona.

^b Korjaantuva.

^c Todettu potilailla, jotka saivat 5-FU:ta ja LV:ta boluksena.

^d Ilmenee usein kutisevana makulopapulaarisena ihottumana raajoissa.

^e Kuten kynsien osittainen tai täydellinen irtoaminen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Fluorourasiilin yliannostustapauksia ei tunneta, mutta liian suuri annostus tai liian pitkä hoito voivat aiheuttaa hengenvaarallisia myrkytysoireita, jotka ovat oletettavasti laadultaan samankaltaisia kuin fluorourasiilin tunnetut haittavaikutukset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruuansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, luuytimen suppressio, mukaan lukien trombosytopenia, leukopenia ja granulositytopenia. Fluorourasiilille ei ole erityistä antidootia. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Fluorourasiilin yliannostukselle altistuneiden potilaiden veriarvoja on tarkkailtava ainakin 4 viikon ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pyrimidiinianalogit, ATC-koodi: L01BC02

Fluorourasiili, pyrimidiinianalogi, on antineoplastinen aine, joka toimii urasiilin antimetaboliittina. Fluorourasiili on inaktiivinen nisäkässoluissa, mutta muuttuu aktiiviseksi 5-fluoro-deoksiuridiini-monofosfaatiksi (FdUMP) eri aineenvaihduntateitä. FdUMP estää tymidylaattisyntaasi-entsyymiä, mikä vähentää tymidiinin muodostumista ja vaikuttaa siten DNA:n synteesiin. Fluorourasiili voi myös inkorporoitua RNA:han, jolloin muodostuu viallista RNA:ta. Edellä kuvatun mekanismin kautta fluorourasiili häiritsee solunjakautumista ja -kasvua, joten sen vaikutus kohdistuu pääasiassa nopeasti jakautuviin kudoksiin, kuten luuytimeen, ruuansulatuskanavan epiteeliin ja suun limakalvoon. Fluorourasiililla on myös immunosuppressiivisia ominaisuuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Fluorourasiilin imeytymistä ruuansulatuskanavasta on hyvin vaikea arvioida ennalta. Siksi se annetaan tavallisesti laskimonsisäisesti. Nopean laskimonsisäisen annon (10–15 mg/kg) jälkeen huippupitoisuudet plasmassa (24–125 mikrog/ml) saavutetaan muutamassa minuutissa.

Jakautuminen

Fluorourasiili sitoutuu proteiineihin vain vähäisessä määrin (8–12 %), häviää plasmasta noin 3 tunnissa ja jakautuu nopeasti eri puolille elimistöä. Jakautumistilavuus on sama kuin elimistön nestetilavuus (0,25 l/kg). Fluorourasiili jakautuu suolen limakalvoon, luuytimeen, maksaan ja muihin elimiin eri puolille elimistöä. Vaikka sen rasvaliukoisuus on huono, se läpäisee helposti veri-aivoesteen ja kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen ja aivoihin. Nopean laskimonsisäisen injektion jälkeen huippupitoisuudet saavutetaan 2 tunnissa. Jakautumistutkimuksissa on havaittu, että fluorourasiilin ja sen metaboliittien pitoisuudet kasvaimessa ovat suuremmat kuin ympäröivissä kudoksissa tai vastaavassa terveessä kudoksessa.

Biotransformaatio

Fluorourasiilin metabolia on sekä anabolista että katabolista. Pieni määrä fluorourasiilia muuttuu kudoksissa ensin 5-fluorodeoksiuridiiniksi ja sitten sen 5-monofosfaatiksi (fluorourasiilin aktiivinen metaboliitti). Pääosa fluorourasiilista metaboloituu nopeasti maksassa biologisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka muuttuvat edelleen hiilidioksidiksi ja poistuvat elimistöstä keuhkojen kautta.

Eliminaatio

Laskimoon annetun fluorourasiilin puoliintumisaika plasmassa on hyvin lyhyt (10–20 min) ja kokonaispuhdistuma 63 l/h. Fluorourasiili eliminoiduu pääasiassa keuhkojen kautta: noin 80 % siitä muuttuu uloshengitysilman hiilidioksidiksi 12 tunnissa annosta. Noin 15 % fluorourasiilista erittyy virtsaan.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa fluorourasiilin biotransformaatio ja/tai eliminaatio on hidastunut.

Erityisryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla fluorourasiilin metabolia ja/tai eliminaatio on viivästynyt (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annetun fluorourasiilin LD₅₀ oli hiirillä 268 mg/kg ja rotilla 328 mg/kg. Kerta-annostelussa pääasialliset kohde-elimet olivat ruuansulatusjärjestelmä, hemolymfopoieettinen järjestelmä ja maksa.

Toksisia vaikutuksia jatkuvassa annostelussa on tutkittu rotilla, kissoilla ja koirilla, joilla oli kasvaimia. Fluorourasiilin pääasialliset kohde-elimet näillä eläinlajeilla olivat ruuansulatuskanava, hemolymfopoieettinen järjestelmä, maksa, munuaiset ja kivekset. Rotissa havaittiin sydämeen ja koirissa hermostoon kohdistuvaa toksisuutta.

Mutageenisuus

Fluorourasiili oli genotoksinen useimmissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa, toksinen koiraiden lisääntymiselimille sekä sikiötoksinen ja teratogeeninen hiirille, rotille ja hamstereille. Tutkimustietoa fluorourasiilin annosta eläimille peri- ja postnataalisessa vaiheessa ei ole. Ei myöskään tiedetä, kulkeutuuko fluorourasiili rintamaitoon.

Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei saatu viitteitä karsinogeenisuudesta. Karsinogeenisuuden riskiä ei kuitenkaan voida kokonaan poissulkea.

Teratogeenisuus

Sikiön epämuodostumia ovat olleet suulaen halkio, luustohäiriöt, epämuodostuneet ulokkeet ja hännät. Fluorourasiilin mahdollisia vaikutuksia perinataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen ei ole tutkittu eläinkokein. Rotilla fluorourasiilin on havaittu läpäisevän veri-istukkaesteen ja aiheuttavan sikiökuolleisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vältä fluorourasiilin sekoittamista happamien lääkkeiden tai emäksen läsnäollessa epästabiilien lääkkeiden kanssa. Fluorourasiilin ilmoitetaan olevan yhteensopimaton sytarabiinin, diatsepaamin, metotreksaatin, platinayhdisteiden, doksorubisiinin (ja oletettavasti muiden sellaisten antrasykliinien kanssa, jotka ovat epästabiileja emäksisessä pH:ssa) ja kalsiumfolinaatin (leukovoriinin) tai kalsiumlevofolinaatin kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

Avattu pakkaus: Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Laimennettu liuos: Käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaasta tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on sininen klorobutylikumikorkki ja alumiinisuojaus.

Pakkauskoot: 10 x 5 ml, 10 x 10 ml ja 10 x 20 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkasta jokainen injektiopullo ennen käyttöä. Jos valmistetta on säilytetty liian kylmässä, liuokseen on saattanut muodostua sakkaa. Liuota sakka lämmittämällä injektioneeste (enintään 60 °C:een) ja ravistamalla pulloa. Anna liuoksen jäähtyä ruumiinlämpöiseksi ennen antoa.

Laimennusohje laskimoinfuusiota varten

Laskettu määrä Flurablastin 50 mg/ml injektioneestettä sekoitetaan 300–500 ml:aan 9 mg/ml natriumkloridi-infuusionestettä tai 50 mg/ml glukoosi-infuusionestettä aseptisissä olosuhteissa.

Lääkkeen käsittelyssä on noudatettava erityisiä varotoimenpiteitä:

- Henkilökunnalle on annettava koulutusta lääkkeen oikeasta käsittelystä.
- Raskaana olevien työntekijöiden ei pidä käsitellä fluorourasiilia.
- Lääkkeen käsittelyyn on varattava erillinen työskentelytila, mieluiten pystyvirtausvetokaappi (luokan II suojakaappi), jonka pöytäpinnat on suojattu kertakäyttöisellä, muovitetulla imupaperilla.
- Fluorourasiili ei saa joutua kosketuksiin ihon kanssa. Sitä käsiteltäessä on käytettävä asianmukaista suojavaatetusta, kuten PVC-suojakäsineitä, suojalaseja, -takkia ja hengityssuojainta.
- Luer-lock ruiskujen ja kanyylien käyttöä suositellaan ekstravasaation estämiseksi.

Jos ainetta joutuu silmiin tai iholle, saastunut alue on huuhdeltava heti runsaalla vedellä ja otettava yhteys lääkäriin. Jos ainetta vahingossa niellään tai hengitetään, on hakeuduttava heti lääkärin hoitoon.

Saastuneet pinnat on huuhdeltava runsaalla vedellä.

Kaikkia sytotoksisen aineen kanssa kosketuksissa olleita tarvikkeita, injektioneuloja, -ruiskuja, -pulloja ja työvälineitä on käsiteltävä ongelmajätteinä ja ne on hävitettävä asianmukaisesti. Käyttämättä jäänyt injektiopullon sisältö on hävitettävä samalla tavalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10078

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.9.1989

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2014