

Samenvatting van de productkenmerken (SPC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 50 mg fluorouracil (als natriumzout gevormd *in situ*).

- Elke injectieflacon van 5 ml bevat 250 mg fluorouracil.
- Elke injectieflacon van 10 ml bevat 500 mg fluorouracil.
- Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1000 mg fluorouracil.
- Elke injectieflacon van 50 ml bevat 2500 mg fluorouracil.
- Elke injectieflacon van 100 ml bevat 5000 mg fluorouracil.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH tussen 8,6 en 9,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fluorouracil is geïndiceerd bij volwassenen.

Fluorouracil is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende maligniteiten en ziektebeelden:

- voor de behandeling van gemetastaseerde colorectaal kanker
- als adjuvante behandeling van colorectaal kanker
- voor de behandeling van gevorderde maagkanker
- voor de behandeling van gevorderde pancreaskanker
- voor de behandeling van gevorderd oesofaguscarcinoom
- voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker
- als adjuvante behandeling bij patiënten met operabele primaire invasieve borstkanker
- voor de behandeling van inoperabele, plaatselijk gevorderde plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals bij patiënten die nog niet eerder behandeld zijn
- voor de behandeling van plaatselijk recidiverende of gemetastaseerde plaveiselcelkanker van het hoofd en de hals

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

5-fluorouracil mag alleen worden toegediend onder supervisie van een bevoegd arts met ruime ervaring op het gebied van chemotherapeutica.

Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgvuldig en frequent worden gevolgd. De risico's en voordelen voor individuele patiënten moeten voor het begin van iedere behandeling zorgvuldig worden overwogen.

Wijze van toediening

5-fluorouracil kan worden toegediend door middel van intraveneuze injectie als bolus, infusie of continu infuus van maximaal enkele dagen.

“Er gelden algemene adviseringen. Raadpleeg de plaatselijke of internationale richtlijn voor een actuelere aanbeveling.”

Zie rubriek 6.6 voor de te nemen voorzorgsmaatregelen alvorens het geneesmiddel te hanteren of toe te dienen en voor instructies voor de verdunning van het geneesmiddel vóór de toediening.

Intraveneuze toediening:

De dosis en het behandelingsschema van 5-fluorouracil zal afhangen van het gekozen behandelingsregime, de indicatie en de algemene toestand van de patiënt en eerdere behandelingen die de patiënt heeft ondergaan. Behandelingen zijn afhankelijk van het feit of 5-fluorouracil met andere cytotoxica wordt gecombineerd of van de dosis van gelijktijdig toegediend folinezuur.

Het aantal behandelingscycli wordt bepaald door de behandelend arts, afhankelijk van plaatselijke behandelingsprotocollen en richtlijnen, waarbij rekening wordt gehouden met het aanslaan en de verdraagbaarheid van de behandeling bij de individuele patiënt.

De initiële behandeling dient in het ziekenhuis te worden toegediend.

Aangeraden wordt de dosis te verlagen bij patiënten met een van de volgende complicaties:

1. Cachexie
2. Grote operatie in de voorafgaande 30 dagen
3. Verminderde beenmergfunctie
4. Gestoorde lever- of nierfunctie

Volwassenen en ouderen die 5-fluorouracil krijgen, moeten voorafgaand aan elke dosis worden gevolgd om te controleren op hematologische (aantal bloedplaatjes, leukocyten en granulocyten), gastro-intestinale (stomatitis, diarree, bloeding in het maagdarmkanaal) en neurologische toxiciteit; indien nodig moet de dosis 5-fluorouracil worden verlaagd of opgeschort.

De noodzaak van dosisaanpassing of stopzetting van behandeling is afhankelijk van het optreden van bijwerkingen. Hematologische toxiciteit zoals vermindering van het aantal leukocyten ($\leq 3500/\text{mm}^3$) en/of het aantal bloedplaatjes ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) kan onderbreking van de behandeling noodzakelijk maken. De behandelend arts besluit op grond van het klinische beeld of de behandeling hervat kan worden.

Colorectaal kanker:

5-fluorouracil wordt gebruikt in de behandeling van kanker in het colon en het rectum in een aantal behandelingsregimes. 5-fluorouracil wordt bij voorkeur gebruikt in combinatie met folinezuur. In de meest gebruikte behandelingsregimes worden 5-fluorouracil en folinezuur ook gecombineerd met andere chemotherapeutica zoals irinotecan (FOLFIRI en FLIRI), oxaliplatine (FOLFOX) of zowel irinotecan als oxaliplatine (FOLFIRINOX).

Het meest gebruikte dosisbereik van 5-fluorouracil varieert van 200-600 mg/m² lichaamsoppervlak. De dosis is ook afhankelijk van het feit of het als intraveneuze bolus of als continu intraveneus infuus wordt toegediend.

De doseringsschema's zijn ook afhankelijk van het chemotherapeutische regime. De dosis 5-fluorouracil dient wekelijks, twee keer per maand of maandelijks te worden herhaald.

Het aantal cycli is afhankelijk van de gebruikte behandelingsregimes en van het klinische besluit op basis van het aanslaan en de verdraagbaarheid van de behandeling.

Borstkanker:

5-fluorouracil wordt doorgaans gebruikt in chemotherapeutische regimes in combinatie met cyclofosfamide en methotrexaat (CMF), of epirubicine, cyclofosfamide (FEC) of methotrexaat en leucovorine (MFL). Het gebruikelijke dosisbereik is 500-600 mg/m² lichaamsoppervlak als intraveneuze bolus, dat zo nodig om de 3-4 weken wordt herhaald. In de adjuvante behandeling van primaire, invasieve borstkanker zal de behandeling doorgaans 6 cycli lang worden voortgezet.

Maagkanker en cardiacarcinoom:

De huidige aanbeveling is peri-operatieve chemotherapie met ECF (epirubicine, cisplatine, 5-fluorouracil). De aanbevolen dosis 5-fluorouracil is 200 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als continu intraveneus infuus gedurende 3 weken. Er worden 6 cycli aanbevolen, maar dit is afhankelijk van het aanslaan en de verdraagzaamheid van de behandeling met het geneesmiddel.

Oesofaguscarcinoom

5-fluorouracil wordt doorgaans gebruikt in combinatie met cisplatine; of cisplatine en epirubicine; of epirubicine en oxaliplatine. De dosis varieert van 200-1000 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als continu intraveneus infuus gedurende enkele dagen, die afhankelijk van het behandelingsregime in cycli wordt herhaald.

Voor carcinomen in het onderste deel van de oesofagus wordt doorgaans peri-operatieve chemotherapie met ECF (epirubicine, cisplatine, 5-fluorouracil) aanbevolen. De aanbevolen dosis 5-fluorouracil is 200 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als continu intraveneus infuus gedurende 3 weken, die in cycli wordt herhaald.

Raadpleeg de literatuur over de toediening van 5-fluorouracil/cisplatine in combinatie met radiotherapie.

Pancreaskanker:

5-fluorouracil wordt bij voorkeur gebruikt in combinatie met folinezuur of gemcitabine. De dosis varieert van 200-500 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als intraveneuze bolusinjectie of intraveneus infuus, afhankelijk van het behandelingsregime, die in cycli wordt herhaald.

Hoofd- en halskanker:

5-fluorouracil wordt bij voorkeur gebruikt in combinatie met cisplatine of carboplatine. De dosis varieert van 600-1200 mg/m² lichaamsoppervlak per dag als continu intraveneus infuus gedurende enkele dagen, die afhankelijk van het behandelingsregime in cycli wordt herhaald.

Raadpleeg de literatuur over de toediening van 5-fluorouracil/cisplatine of carboplatine in combinatie met radiotherapie.

Bijzondere populaties

Patiënten met verminderde nier- of leverwerking.

Bij patiënten met verminderde nier- of leverwerking dient voorzichtigheid te worden betracht en kan het nodig zijn om de dosis te verlagen.

Pediatrische patiënten

Vanwege het gebrek aan gegevens over de veiligheid en de werking van fluorouracil wordt dit middel niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Ouderen

Er worden geen dosisaanpassingen bij ouderen aanbevolen, maar zorgvuldigheid moet betracht worden om gelijktijdige aandoeningen in aanmerking te nemen bij het bepalen van de dosis.

4.3 Contra-indicaties

Fluorouracil is gecontraïndiceerd bij patiënten die:

- overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- lijden aan mogelijk ernstige infecties (bijv. herpes zoster, waterpokken).
- ernstig verzwakt zijn.
- lijden aan beenmergdepressie na radiotherapie of behandeling met andere antineoplastische middelen.
- behandeling van non-maligne aandoeningen.
- ernstige leverinsufficiëntie hebben.
- zijn behandeld met brivudine, sorivudine of chemisch daaraan gerelateerde analogen, die krachtige remmers zijn van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), het enzym waardoor 5-FU gemetaboliseerd wordt. Zie rubriek 4.5. Fluorouracil mag niet binnen 4 weken van een behandeling met brivudine, sorivudine of chemisch daaraan gerelateerde analogen.
- fluorouracil (5-FU) mag niet worden toegediend aan patiënten die homozygoot zijn voor dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).
- vrouwen zijn die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).
- een bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie hebben (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aanbevolen wordt dat fluorouracil alleen wordt toegediend door, of onder strikte supervisie van, een ervaren arts die bekend is met het gebruik van krachtige antimetaboliëten en de faciliteiten heeft voor regelmatige controle van klinische, biochemische en hematologische effecten tijdens en na de toediening.

Alle patiënten dienen voor de initiële behandeling te worden opgenomen in het ziekenhuis.

Hematologische effecten

Fluorouracil kan beenmergdepressie veroorzaken (inclusief, maar niet beperkt tot leukopenie, granulocytopenie, pancytopenie en trombocytopenie).

Adequate behandeling met fluorouracil wordt meestal gevolgd door leukopenie, waarbij het laagste aantal witte bloedcellen gewoonlijk tussen dag 7 en 14 van de eerste kuur wordt waargenomen, maar soms pas na 20 dagen. Het aantal witte bloedcellen is gewoonlijk tegen dag 30 weer normaal. Dagelijkse controle van het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen wordt aanbevolen en de behandeling dient te worden onderbroken als het aantal bloedplaatjes beneden $100.000/\text{mm}^3$ daalt of het aantal witte bloedcellen beneden $3500/\text{mm}^3$. Als het totale aantal bloedcellen minder dan $2000/\text{mm}^3$ bedraagt, en in het bijzonder in geval van granulocytopenie, wordt aanbevolen dat de patiënt in het ziekenhuis in beschermende isolatie wordt geplaatst en op de juiste wijze wordt behandeld om systemische infectie te voorkomen.

De klinische gevolgen van ernstige beenmergdepressie zijn onder meer infecties. Deze infecties kunnen mild van aard zijn, maar ook ernstig en soms fataal.

Gastro-intestinale effecten

De behandeling dient ook te worden onderbroken bij de eerste aanwijzingen voor orale ulceratie of bij gastro-intestinale bijwerkingen zoals stomatitis, diarree, gastro-intestinale bloeding of hemorragieën van verschillende lokalisatie. De ratio tussen effectieve en toxische dosis is klein en therapeutische respons is onwaarschijnlijk zonder enige mate van toxiciteit. Daarom moet bij de selectie van de patiënten en aanpassing van de dosis zorgvuldigheid worden betracht. De behandeling moet worden gestaakt in gevallen van ernstige toxiciteit.

Patiënten met specifieke risicofactoren

Fluorouracil moet met extreme voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die hooggedoseerde bekkenbestraling hebben gehad of behandeld zijn met alkylerende middelen, en bij patiënten met uitgebreide metastasen naar het beenmerg. Behandeling met fluorouracil kan necrose als gevolg van bestraling verergeren.

Patiënten die fenytoïne tegelijk met fluorouracil innemen, dienen regelmatig getest te worden vanwege de mogelijkheid van een verhoogde plasmaspiegel van fenytoïne (zie rubriek 4.5).

Bijzondere voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van oudere of verzwakte patiënten, omdat deze patiënten een hoger risico hebben op ernstige toxiciteit.

Nier- en leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toepassing van fluorouracil bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie of geelzucht.

Cardiotoxiciteit

De behandeling met fluoropyrimidine is in verband gebracht met cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfarct, angina, aritmieën, myocarditis, cardiogene shock, plotselinge dood stresscardiomyopathie (takotsubosyndroom) en ECG-veranderingen (waaronder zeer zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij patiënten die 5-fluorouracil als continu infuus krijgen dan bij patiënten die een bolusinjectie krijgen. Een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte kan een risicofactor zijn voor sommige cardiale bijwerkingen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het behandelen van patiënten die tijdens de behandelingskuren pijn op de borst kregen of van patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten. Tijdens de behandeling met fluorouracil moet de hartfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Bij ernstige cardiotoxiciteit moet de behandeling worden stopgezet.

Immunosuppressieve effecten

In verband met de kans op ernstige of fatale infecties dienen vaccins met levend virus te worden vermeden bij patiënten die 5-fluorouracil krijgen toegediend. Contact met mensen die onlangs zijn

ingeënt met het poliovaccin dient te worden vermeden. Dode of inactieve vaccins mogen worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Hand- en voetsyndroom

De behandeling met fluorouracil is in verband gebracht met palmoplantaire erythrodysesthesie, ook wel het hand- en voetsyndroom genoemd. Fluorouracil toegediend als continu infuus kan de incidentie en ernst van palmoplantaire erythrodysesthesie vergroten. Deze verschijnselen nemen geleidelijk af binnen 5 tot 7 dagen na het stopzetten van de behandeling.

Encefalopathie

Uit postmarketing-gegevensbronnen zijn in verband met de behandeling met 5-fluorouracil gevallen bekend van encefalopathieën (waaronder hyperammoniëmische encefalopathie en leuko-encefalopathie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), Wernicke's encefalopathie). Tekenen of symptomen van encefalopathie zijn veranderde mentale toestand, verwardheid, disoriëntatie, coma of ataxie. Als een patiënt een of meerdere van deze symptomen krijgt, moet de behandeling worden gestaakt en onmiddellijk de serum-ammoniakconcentratie en vitamine B1 worden getest. Als de ammoniakconcentratie of vitamine B1 tekort verhoogd zijn, moet een gepaste behandeling worden ingesteld. Hyperammoniëmische encefalopathie treedt vaak samen met melkzuuracidose op.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van fluorouracil aan patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornissen. Patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornissen kunnen een verhoogd risico hebben op hyperammoniëmie en hyperammoniëmische encefalopathie.

Tumorlyssyndroom

Gevalen van tumorlyssyndroom die verband houden met behandeling met fluorouracil zijn gemeld uit postmarketingbronnen. Patiënten met een verhoogd risico van tumorlyssyndroom (bijv. met nierfunctiestoornis, hyperurikemie, hoge tumorlast, snelle progressie) dienen nauwlettend gecontroleerd te worden. Preventieve maatregelen (bijv. hydratatie, correctie van hoge urinezuurspiegels) dienen overwogen te worden.

Een verminderde nierfunctie kan leiden tot verhoogde uracilspiegels in het bloed, wat resulteert in een verhoogd risico op een verkeerde diagnose bij patiënten met DPD-deficiëntie met matige of ernstige nierinsufficiëntie.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie:

DPD-activiteit is snelheidsbeperkend in het katabolisme van 5-fluorouracil (zie rubriek 5.2). Patiënten met DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op fluoropyrimidinegerelateerde toxiciteit, waaronder bijvoorbeeld stomatitis, diarree, slijmvliesontsteking, neutropenie en neurotoxiciteit.

DPD-deficiëntiegerelateerde toxiciteit treedt meestal op gedurende de eerste cyclus van de behandeling of na een verhoging van de dosis.

Totale DPD-deficiëntie

Totale DPD-deficiëntie komt zelden voor (0,01-0,5% van de Kaukasische populatie). Patiënten met totale DPD-deficiëntie hebben een groot risico op levensbedreigende of fatale toxiciteit en mogen niet worden behandeld met fluorouracil voor injectie (zie rubriek 4.3).

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie treft naar schatting 3-9% van de Kaukasische populatie. Patiënten met

gedeeltelijke DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige en potentieel levensbedreigende toxiciteit. Een verlaagde aanvangsdosis moet worden overwogen om deze toxiciteit te beperken. DPD-deficiëntie moet als parameter worden meegewogen in combinatie met andere routinemetingen voor dosisverlaging. Een verlaging van de aanvangsdosis kan de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden. In afwezigheid van ernstige toxiciteit kunnen vervolgdoses worden verhoogd onder nauwlettende controle.

Testen op DPD-deficiëntie

Het wordt aanbevolen om vóór aanvang van de behandeling met fluorouracil voor injectie op fenotype en/of genotype te testen, ondanks onzekerheden over de optimale testmethodologie vóór de behandeling. Geldende klinische richtlijnen dienen in beschouwing te worden genomen.

Genotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Met testen op zeldzame mutaties van het DPYD-gen voorafgaand aan de behandeling kunnen patiënten met DPD-deficiëntie worden geïdentificeerd.

De vier DPYD-varianten c.1905+1G>A [ook bekend als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 kunnen totale afwezigheid of verlaging van de DPD-enzymactiviteit veroorzaken. Andere zeldzame varianten kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit.

Van bepaalde homozygote en *compound* (samengestelde) heterozygote mutaties in het DPYD-genlocus (bijvoorbeeld combinaties van de vier varianten met ten minste één allel van c.1905+1G>A of c.1679T>G) is bekend dat zij totale of bijna totale afwezigheid van DPD-enzymactiviteit veroorzaken.

Patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3-varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit wanneer zij worden behandeld met fluoropyrimidines.

De frequentie van het heterozygote c.1905+1G>A-genotype in het DPYD-gen bij Kaukasische patiënten is ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/HapB3-varianten en 0,07 tot 0,1% voor c.1679T>G.

Gegevens over de frequentie van de vier DPYD-varianten in andere dan de Kaukasische populatie zijn beperkt. Momenteel worden de vier DPYD-varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) beschouwd als vrijwel afwezig in populaties van Afrikaanse (Afro-Amerikaanse) of Aziatische origine.

Fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Voor fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie wordt aanbevolen de pretherapeutische bloedconcentraties van het endogene DPD-substraat uracil (U) in plasma te meten.

Verhoogde uracilconcentraties vóór de behandeling worden in verband gebracht met een verhoogd risico op toxiciteit. Ondanks onzekerheden over de uracildrempels die totale en gedeeltelijke DPD-deficiëntie definiëren, moet een uracilconcentratie in het bloed ≥ 16 ng/ml en < 150 ng/ml worden beschouwd als kenmerkend voor gedeeltelijke DPD-deficiëntie en geassocieerd met een verhoogd risico op fluoropyrimidinetoxiciteit. Een uracilconcentratie in het bloed ≥ 150 ng/ml moet worden beschouwd als kenmerkend voor totale DPD-deficiëntie en geassocieerd met een risico op levensbedreigende of fatale fluoropyrimidinetoxiciteit. De bloeduracilspiegels moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie 'Testen op DPD-deficiëntie' hierboven).

Therapeutische geneesmiddelmonitoring (TDM, therapeutic drug monitoring) van 5-fluorouracil

TDM van 5-fluorouracil verbetert mogelijk de klinische resultaten bij patiënten die continue infusies met 5-fluorouracil krijgen, door afname van toxiciteiten en verbetering van de werkzaamheid. De AUC wordt verondersteld te liggen tussen 20 en 30mg x uur/l.

Lichtgevoeligheidsreacties

Sommige patiënten kunnen na toediening van fluorouracil lichtgevoeligheidsreacties krijgen. Het verdient aanbeveling om patiënten te waarschuwen om langdurige blootstelling aan zonlicht te vermijden (zie rubriek 4.8).

Combinatie van 5-fluorouracil en folinezuur

Het toxiciteitsprofiel van 5-fluorouracil kan worden versterkt of veranderd door folinezuur. De meest voorkomende verschijnselen zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree, die dosisbeperkend kunnen zijn. Als de combinatie van 5-fluorouracil en folinezuur wordt gebruikt, moet in gevallen van toxiciteit de dosis fluorouracil verder worden verlaagd dan wanneer fluorouracil als monotherapie wordt gebruikt. In kwalitatief opzicht zijn de toxiciteiten die zijn waargenomen bij patiënten die de combinatie kregen, vergelijkbaar met de toxiciteiten die zijn waargenomen bij patiënten die alleen 5-fluorouracil kregen.

Gastrointestinale toxiciteiten komen vaker voor en kunnen ernstiger of zelfs levensbedreigend zijn (met name stomatitis en diarree). In ernstige gevallen moet de behandeling met 5-fluorouracil en folinezuur worden gestaakt en ondersteunende intraveneuze behandeling worden ingesteld. Patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk hun behandelend arts te waarschuwen in het geval er stomatitis (lichte tot matige zweren) en/of twee keer per dag diarree (waterige ontlasting of stoelgang) optreedt.

Natrium:

Fluorouracil Accord Healthcare bevat 7,78 mmol (178,2 mg) natrium per maximale dagelijkse dosis (600 mg/m²). Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten op een natriumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Brivudine en sorivudine

Brivudine, sorivudine of chemisch daaraan gerelateerde analogen remmen DPD op irreversibele wijze, wat resulteert in een significante stijging van de blootstelling aan fluorouracil. Dit kan leiden tot grotere aan fluorpyrimidine gerelateerde toxiciteiten met mogelijk fatale afloop. Daarom moet er ofwel een alternatieve antivirale therapie worden gebruikt, of moet er ten minste 4 weken tijd zitten tussen de toediening van brivudine, sorivudine of de analogen ervan, en het instellen van de behandeling met fluorouracil (zie rubriek 4.3). In het geval van accidentele toediening van nucleosideanalogen die de DPD-activiteit remmen aan patiënten die met fluorouracil worden behandeld, moeten effectieve maatregelen worden getroffen om de toxiciteit van fluorouracil te verminderen. Het wordt aanbevolen om de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis op te nemen.

Cytostatica

Van verschillende middelen is gemeld dat ze biochemisch van invloed zijn op de anti-tumorwerking of toxiciteit van fluorouracil. De meest gebruikelijke middelen zijn onder andere methotrexaat, metronidazol, folinezuur, interferon alfa en allopurinol.

Calciumfolinaat (folinezuur)

Folinezuur versterkt de binding van fluorouracil aan thymidylaatsynthase. Zowel de werkzaamheid als de toxiciteit van 5-fluorouracil kan toenemen als 5-fluorouracil wordt gebruikt in combinatie met folinezuur. De bijwerkingen kunnen ernstiger zijn en er kan ernstige diarree optreden.

Levensbedreigende diarree is opgetreden in gevallen waarin 600 mg/m² fluorouracil (i.v. bolus eenmaal per week) samen met folinezuur werd toegediend.

In combinatie met andere myelosuppressieve middelen is dosisaanpassing nodig. Bij gelijktijdige radiotherapie of radiotherapie in het verleden kan dosisreductie nodig zijn. De cardiotoxiciteit van anthracyclinen kan versterkt worden.

De combinatie van fluorouracil en clozapine dient te worden vermeden vanwege een verhoogd risico op agranulocytose.

Bij patiënten met orofarynxcarcinoom die worden behandeld met fluorouracil en cisplatine is een verhoogde incidentie van cerebrale infarcten gemeld.

Fenytoïne

Bij patiënten die fluorouracil gebruiken, moeten de fenytoïnespiegels regelmatig worden gecontroleerd en kan het nodig zijn om de dosis fenytoïne te verlagen. Toxiciteit in verband met verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne met fluorouracil of analogen daarvan. Formele geneesmiddelinteractiestudies met fenytoïne zijn niet uitgevoerd, maar vermoedelijk omvat het werkingsmechanisme de remming van isoenzymen CYP2C9 of CYP2C19 door fluorouracil (zie rubriek 4.4).

Warfarine

Bij enkele patiënten met een stabiel warfarine-regimen is na instelling van de behandeling met fluorouracil een duidelijke verhoging van de protrombintijd en de INR gemeld. Bij patiënten die fluorouracil gebruiken, moet de adequate respons op warfarine en andere cumarinederivaten regelmatig worden gecontroleerd.

Cimetidine, metronidazol en interferon kunnen de plasmaconcentratie en zodoende de toxiciteit van 5-fluorouracil verhogen.

Fluorouracil versterkt de werking van andere cytostatica en radiotherapie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluorouracil kregen, resulteerde de toevoeging van thiazide diuretica in een sterkere afname van het aantal granulocyten vergeleken met patiënten die geen thiaziden kregen.

Hepatotoxiciteit (verhoging van alkaline fosfatasen, transaminasen of bilirubine) werd vaak gezien bij patiënten die 5-fluorouracil in combinatie met levamisol kregen.

Bij patiënten met borstkanker is gemeld dat de combinatiebehandeling van cyclofosfamide, methotrexaat, 5-fluorouracil en tamoxifen het risico op trombo-embolische bijwerkingen verhoogde.

Ernstige, mogelijk levensbedreigende mucositis kan optreden na gelijktijdige toediening van vinorelbine en 5-fluorouracil/folinezuur.

Vaccins met levend virus dienen te worden vermeden bij patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet aangeraden worden om zwangerschap te voorkomen en tijdens en tot 6 maanden na de behandeling met fluorouracil zeer effectieve anticonceptie te gebruiken. Als het middel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt tijdens de behandeling met dit middel zwanger wordt, dient de patiënt volledig te worden ingelicht over het potentiële risico voor de foetus en verdient het aanbeveling om genetische counseling te geven, indien dit van toepassing en beschikbaar is.

Zwangerschap

Fluorouracil kan de foetus beschadigen als het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Er zijn geen adequate, goed-gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen beschikbaar. Er zijn echter meldingen geweest van foetale afwijkingen en miskramen. Op basis van teratogene effecten die tijdens dierstudies aan het licht zijn gekomen, kan fluorouracil als een stof worden beschouwd die foetale misvormingen kan veroorzaken (zie rubriek 5.3). Fluorouracil mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Er zijn succesvolle zwangerschappen gemeld bij patiënten die tijdens het tweede en derde trimester chemotherapie kregen.

Borstvoeding

Aangezien niet bekend is of fluorouracil wordt uitgescheiden in de moedermelk, dient borstvoeding te worden gestaakt als de moeder met fluorouracil wordt behandeld (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De effecten van fluorouracil op de gonaden en de reproductiecapaciteit bij mensen zijn niet volledig bekend. Dierstudies wijzen echter op negatieve effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3). Bovendien hebben geneesmiddelen die de synthese van DNA, RNA en eiwitten remmen (zoals fluorouracil) vermoedelijk een effect op de gametogenese.

Mannen die met fluorouracil worden behandeld, worden aangeraden om geen kinderen te verwekken tijdens en tot 3 maanden na de beëindiging van de behandeling, en zowel mannen als vrouwen dienen vóór de behandeling advies in te winnen over het behoud van de vruchtbaarheid, omdat de behandeling met fluorouracil blijvende onvruchtbaarheid kan veroorzaken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te beoordelen.

Fluorouracil kan bijwerkingen als misselijkheid en braken veroorzaken. Het kan ook bijwerkingen op het zenuwstelsel en visusveranderingen veroorzaken, welke invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met fluorouracil voor injectie, met de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

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

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$),

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Myelosuppressie Neutropenie Trombocytopenie Leukopenie Agranulocytose Anemie Pancytopenie
Vaak	Febriële neutropenie
Niet bekend	Granulocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer vaak	Bronchospasme Immunosuppressie

Zelden	Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactische shock
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Infecties, faryngitis
Vaak	Sepsis
Niet bekend	Septische shock, neutropene sepsis, pneumonie, urineweginfectie, cellulitis
Onderzoeken	
Vaak	ECG-veranderingen
Endocriene aandoeningen	
Zelden	Thyroxine verhoogd Tri-joodthyronine verhoogd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hyperurikemie
Soms	Dehydratie
Niet bekend	Verminderde eetlust Melkzuuracidose Tumorlyssyndroom, Hypertriglyceridemie, vitamine B1-tekort
Psychische stoornissen	
Soms	Euforie
Zelden	Verwarde toestand
Zeer zelden	Desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Nystagmus Hoofdpijn Duizeligheid Symptomen van ziekte van Parkinson Piramidale verschijnselen Somnolentie
Zeer zelden	Leuko-encefalopathie Cerebellair syndroom Dysartrie Myasthenie Afasie Convulsie Coma
Niet bekend	Perifere neuropathie Epilepsie Hyperammoniëmiscie encefalopathie Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), Wernicke's encefalopathie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden	Nierfalen
Oogaandoeningen	
Soms	Overmatige tranenvloed Wazig zien Verstoring van de oogbeweging Optische neuritis Diplopie Verminderde gezichtsscherpte Fotofobie Conjunctivitis Blefaritis Ectropion Dacryostenose
Hartaandoeningen	

Zeer vaak	ECG-tekenen van myocardischeemie
Vaak	Myocardinfarct Angina pectoris
Soms	Aritmie Myocardischeemie Myocarditis Hartfalen Congestieve cardiomyopathie Cardiogene shock
Zeer zelden	Harstilstand Plotse cardiale dood
Niet bekend	Intracardiale trombus Pericarditis Stresscardiomyopathie (takotsubosyndroom)
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie
Zelden	Cerebrale ischemie Intestinale ischemie Perifere ischemie Syndroom van Raynaud Trombo-embolie Tromboflebitis
Niet bekend	Bloeding
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Ontsteking van de mucosa (stomatitis, oesofagitis, proctitis) Anorexie Diarree Misselijkheid Braken
Soms	Gastro-intestinale ulceratie Gastro-intestinale bloeding Gastro-intestinale slijmvliesexfoliatie
Niet bekend	Melaena Pneumotosis intestinalis, Enterocolitis, colitis (inclusief necrotiserende colitis)
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Hepatocellulair letsel
Zeer zelden	Levernecrose Biliaire sclerose Cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Alopecia Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (hand-voetsyndroom)
Soms	Dermatitis Droge huid Fissuurerosie Erytheem Pruritische maculo-papulaire rash Exantheem Urticaria Fotosensitiviteit Hyperpigmentatie van de huid Hyperpigmentatie of depigmentatie bij de venen Nagelpigmentatie Nageldystrofie Nagelbedstoornis Paronychia

	Onycholyse
Niet bekend	Cutane lupus erythematosus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Azoöspermie Ovulatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vertraagde wondgenezing Epistaxis Malaise Asthenie Vermoeidheid
Niet bekend	Pyrexie Pijn op de borst Verkleuring van de injectieplaats, Lokale reactie veroorzaakt door extravasatie (pijn, zwelling, erytheem)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myelosuppressie

De waargenomen aanvang van myelosuppressie varieerde tussen 7 en 10 dagen, nadir tussen 9 en 14 dagen en herstel trad tussen 21 en 28 dagen op.

Hartaandoeningen

Cardiotoxische bijwerkingen traden meestal gedurende of binnen enkele uren na de eerste behandelingscyclus op. Er is een verhoogd risico van cardiotoxiciteit bij patiënten met eerdere coronaire hartziekte of cardiomyopathie (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Er zijn fatale gevallen van levernecrose gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. **Beroepsbeoefenaren** in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	--

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Hoge doseringen of langdurige behandeling met fluorouracil kan levensbedreigende vergiftigingsverschijnselen veroorzaken, zoals misselijkheid, braken, diarree, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen, beenmergdepressie (waaronder trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose).

De behandeling bestaat uit het staken van de toediening van het geneesmiddel en ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.4).

Patiënten die zijn blootgesteld aan een overdosis fluorouracil dienen minstens vier weken lang hematologisch te worden gecontroleerd. Mochten er afwijkingen worden gevonden, dan dient daarvoor de gepaste behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antineoplastische middelen, antimetaboliëten, pyrimidine-analogen
ATC code: L01BC02.

Werkingsmechanisme

Fluorouracil is een analoog van uracil, een onderdeel van ribonucleïnezuur. Aangenomen wordt dat het middel werkzaam is als antimetaboliëet. Na de intracellulaire omzetting tot het actieve deoxynucleotide stoort het de synthese van DNA door de omzetting van deoxyuridinemonofosfaat tot deoxythymidinemonofosfaat te blokkeren met het cellulair enzym thymidylaat synthetase. Fluorouracil kan ook worden opgenomen in het RNA en zo de RNA-synthese storen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na snelle intraveneuze toediening (10 – 15 mg/kg) worden piekplasmaconcentraties (24 – 125 microgram/ml) na enkele minuten bereikt.

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt fluorouracil over de lichaamsvloeistoffen verdeeld en verdwijnt het binnen 3 uur uit het bloed. Na omzetting tot de nucleotide wordt het met name opgenomen door snel profilerende weefsels en tumoren. Fluorouracil dringt door in de cerebrospinale vloeistof en in hersenweefsel.

Biotransformatie

5-fluorouracil wordt door het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) afgebroken tot het veel minder toxische dihydro-5-fluorouracil (FUH2). De pyrimidinering wordt door dihydropyrimidinase in 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) gesplitst. Ten slotte wordt FUPA door β -ureido-propionase in α -fluoro- β -alanine (FBAL) gesplitst, dat via de urine wordt uitgescheiden. De dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-activiteit is de snelheidsbeperkende stap. DPD-deficiëntie kan leiden tot verhoogde toxiciteit van 5-fluorouracil (zie rubriek 4.3 en 4.4). Het grootste deel van de fluorouracildosis wordt in de lever snel gemetaboliseerd tot farmacologisch inactieve metaboliëten.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening is de plasma-eliminatiehalfwaardetijd gemiddeld ongeveer 16 minuten en is deze dosisafhankelijk. Na één enkele intraveneuze dosis fluorouracil wordt ongeveer 15% van de dosis binnen 6 uur onveranderd in de urine uitgescheiden; ruim 90% hiervan wordt binnen het eerste uur uitgescheiden. De rest wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door de gebruikelijke mechanismen voor uracil.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie kunnen de biotransformatie en/of eliminatie van fluorouracil verminderd zijn en kan dosisverlaging aangewezen zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken met herhaalde doses bij ratten, katten en honden zijn bijwerkingen van fluorouracil gemeld. De organen die voornamelijk werden aangetast waren bij ratten het maagdarmkanaal, het

hemolymfopoëtische systeem, de lever, nieren en testes. Bij ratten werd cardiotoxiciteit gezien en bij katten en honden neurotoxiciteit.

Fluorouracil was in de meerderheid van de *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken genotoxisch.

Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek zijn niet doorslaggevend wat betreft carcinogeniteit. Desondanks kan het risico op carcinogeniteit niet worden uitgesloten.

Uit gegevens uit toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses blijkt dat fluorouracil bij mannelijke ratten invloed kan hebben op de voortplantingsfunctie en vruchtbaarheid. Fluorouracil was toxisch voor de mannelijke geslachtsorganen en veroorzaakte bij mannelijke ratten veranderingen in de chromosomale organisatie van de spermatogonia, remming van spermatogonale differentiatie en tijdelijke onvruchtbaarheid. Toediening van ≥ 25 mg/kg (0,33 x een humane dosis van 12 mg/kg op basis van lichaamsoppervlak) wekelijks voor drie weken aan vrouwelijke ratten resulteerde in verminderde vruchtbaarheid, verlies voor de implantatie en verhoogde chromosomale anomalieën in embryo's.

Fluorouracil was foetotoxisch en teratogeen in muizen, ratten en hamsters. Op basis van de teratogene effecten die in dierstudies zijn waargenomen (bij doses van 1 tot 3 keer de maximum aanbevolen doses voor mensen), kan worden gesteld dat fluorouracil een middel is dat foetale misvormingen kan veroorzaken. Foetale misvormingen zijn onder andere gespleten gehemelte, skeletafwijkingen en misvormde poten en staarten. De mogelijke effecten van fluorouracil op de perin- en postnatale ontwikkeling zijn niet onderzocht bij dieren. Bij ratten is echter waargenomen dat fluorouracil de placenta passeert en foetale mortaliteit veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)

Zoutzuur (om de pH te corrigeren)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Fluorouracil is onverenigbaar met folinezuur, carboplatine, cisplatine, cytarabine, diazepam, doxorubicine, droperidol, filgrastim, galliumnitraat, methotrexaat, metoclopramide, morfine, ondansetron, parenterale voeding, vinorelbine, andere anthracyclinen.

Bereide oplossingen zijn basisch; aanbevolen wordt om vermenging met zure geneesmiddelen of preparaten te vermijden.

Vanwege het gebrek aan onderzoek met betrekking tot onverenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van de ongeopende injectieflacon:

2 jaar

Flacon na eerste opening:

Na het openen onmiddellijk gebruiken

Houdbaarheid na verdunning:

In gebruik: De chemische en fysische stabiliteit is gedurende 24 uur aangetoond bij 25°C in een 5% glucose-oplossing of 0,9% NaCl voor injectie of water voor injectie met een concentratie van 0,98 mg/ml fluorouracil.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De pH van Fluorouracil Accord Healthcare is 8,9 en het geneesmiddel heeft maximale stabiliteit bij een pH tussen 8,6 en 9,4.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

Wanneer er zich een neerslag heeft gevormd als resultaat van lage temperatuur, moet deze neerslag vóór gebruik in oplossing worden gebracht door de flacon te verwarmen tot 60°C en krachtig te schudden. De oplossing dient vóór gebruik te worden afgekoeld tot lichaamstemperatuur. Wanneer de oplossing bruin of donkergeel van kleur is dient deze niet te worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluorouracil Injectie 50 mg/ml, 5 ml vloeistof in injectieflacons van 5 ml van helder glas Type I, met een afsluiting van rubber.

Fluorouracil Injectie 50 mg/ml, 10 ml vloeistof in injectieflacons van 10 ml van helder glas Type I, met een afsluiting van rubber.

Fluorouracil Injectie 50 mg/ml, 20 ml vloeistof in injectieflacons van 20 ml van helder glas Type I, met een afsluiting van rubber.

Fluorouracil Injectie 50 mg/ml, 50 ml vloeistof in injectieflacons van 50 ml van helder glas Type I, met een afsluiting van rubber.

Fluorouracil Injectie 50 mg/ml, 100ml vloeistof in injectieflacons van 100 ml van helder glas Type I, met een afsluiting van rubber.

Verpakkingsgroottes:

Doos met 1 x injectieflacon van 5 ml

Doos met 1 x injectieflacon van 10 ml

Doos met 1 x injectieflacon van 20 ml

Doos met 1 x injectieflacon van 50 ml

Doos met 1 x injectieflacon van 100 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Richtlijnen voor de omgang met cytotoxische middelen

Fluorouracil mag uitsluitend worden toegediend door of onder supervisie van een bevoegd arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutische geneesmiddelen voor kanker.

Fluorouracil Accord Healthcare mag alleen worden bereid voor toediening door medisch personeel dat is opgeleid in het veilige gebruik van het preparaat. De oplossing mag alleen worden bereid in een aseptische kast of ruimte die speciaal bestemd is voor de bereiding van cytotoxica.

Als het middel wordt gemorst dient het personeel handschoenen, een gezichtsmasker, oogbescherming en een wegwerpschort te gebruiken en de gemorste vloeistof op te vegen met

absorberende middelen, die speciaal voor die doeleinden in die ruimte ter beschikking zijn gesteld. De ruimte dient dan te worden gereinigd en alle besmette materialen dienen in een zak voor cytotoxische materialen of afvalbak te worden gestopt, die daarna wordt afgesloten en verbrand.

Besmetting

Fluorouracil is een bijtend middel. Contact met de huid en de slijmvliezen dient te worden vermeden.

Als het middel in contact komt met de huid of ogen moeten deze grondig worden gereinigd met grote hoeveelheden water of normale fysiologische zoutoplossing. Een brandend gevoel van de huid is van voorbijgaande aard en kan worden behandeld met hydrocortison crème 1%. Als het product in contact komt met de ogen of wordt ingeademd of ingenomen, dient medisch advies te worden ingeroepen.

EHBO

Contact met de ogen: Spoel de ogen onmiddellijk uit met water en roep medische hulp in.

Contact met de huid: Was grondig met zeep en water, en verwijder besmette kleding.

Inademing, inname: Roep medische hulp in.

Bereiding (richtlijnen):

a) Chemotherapeutische middelen dienen alleen te worden bereid voor toediening door personeel dat training heeft ondergaan in het veilig omgaan met deze preparaten.

b) Handelingen zoals de reconstitutie van het poeder en het overbrengen naar injectienaalden dienen alleen te worden uitgevoerd in de daarvoor bestemde ruimte.

c) Personeelsleden die deze procedures uitvoeren, dienen adequaat te worden beschermd met speciale kleding, oogbescherming en twee paar handschoenen (een van latex, een van PVC, waarbij de latexhandschoenen onder de PVC-handschoenen worden gedragen). Zo wordt bescherming geboden tegen de verschillen in permeabiliteit van de verschillende antineoplastische middelen. Er dienen te allen tijde Luer-Lock injectienaalden en bevestigingen te worden gebruikt, zowel tijdens de bereiding van cytotoxische middelen als bij de toediening ervan.

d) Zwanger personeel wordt geadviseerd om niet met chemotherapeutische middelen om te gaan.

e) Raadpleeg de plaatselijke richtlijnen voordat u begint met de bereiding.

Afvalverwerking

Injectienaalden, flacons, absorberende materialen, de oplossing en eventuele andere besmette materialen moeten in een dikke plastic zak of in een andere, ondoorlatende bak worden geplaatst die gemarkeerd is als cytotoxisch afval, en op een temperatuur van minimaal 700°C worden verbrand.

Chemische inactiviteit kan worden bereikt door 24 uur in een natriumhypochloriet 5% oplossing te leggen.

Gebruiksaanwijzing

Oplosmiddelen

De chemische en fysische stabiliteit is gedurende 24 uur aangetoond bij 25°C in een 5% glucose-oplossing of 0,9% NaCl voor injectie of water voor injectie met een concentratie van 0,98 mg/ml fluorouracil.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Het product dient te worden afgevoerd als de oplossing er bruin of donkergeel uit ziet.

Restanten van de oplossingen dienen na gebruik te worden afgevoerd. Gebruik ze niet voor de bereiding van meerdere doses.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

(5 ml) BE345606
(10 ml) BE345597
(20 ml) BE345615
(50 ml) BE415712
(100 ml) BE345624

9. DATUM VAN EERSTE REGISTRATIE/HERNIEUWING VAN DE REGISTRATIE

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/08/2009

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Herziening: 12/2024
Goedkeuring: 02/2025