

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluracedyl 50 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: 5-fluorouracil.

1 ml oplossing bevat 50 mg 5-fluorouracil.

Hulpstof(fen) met bekend effect

1 ml oplossing bevat 8,22 mg natrium.

1000mg/20ml:

Dit geneesmiddel bevat 164 mg natrium per injectieflacon.

5000mg/100ml:

Dit geneesmiddel bevat 822 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie - intraveneus of intra-arterieel gebruik (i.v./i.a.)

Heldere, kleurloze tot licht gelige oplossing, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Fluracedyl is bestemd voor de palliatieve behandeling van maligne tumoren, in de eerste plaats van rectum-, colon- en mammatumoren. De preparaten kunnen bovendien bij de volgende maligniteiten worden toegepast: maagcarcinoom, pancreascarcinoom, primair levercarcinoom, ovariumcarcinomen en hoofd-halstumoren.

Fluracedyl vervangt noch chirurgische noch andere therapeutische maatregelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De 5-fluorouracil dosishoogte is afhankelijk van het gekozen schema, de aanwezigheid van andere cytostatica, de toepassing van de radiotherapie en de wijze van toediening.

De totale dagdosis zal meestal 1 gram niet overschrijden.

a) Colorectale tumoren

Als bolusinjectie tot 500 mg/m² per keer voor 3-5 dagen (iedere 4 weken), of met wekelijkse intervallen.

Als intraveneus continu infuus tot ongeveer 1000 mg/m² per 24 uur, gedurende 4-5 dagen.

De dosishoogte en duur van het infuus is afhankelijk van het gekozen schema, de aanwezigheid van

andere cytostatica en de toepassing van radiotherapie. Bij een dosering van 300 mg/m² per dag gedurende 30-60 opeenvolgende dagen, treedt nauwelijks toxiciteit op. Bij hogere doseringen is stomatitis de dosisbeperkende bijwerking.

b) Mammacarcinoom

Voor de behandeling van mammacarcinoom wordt 5-fluorouracil o.a. in combinatie met methotrexaat en cyclofosfamide of in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide toegepast. De gebruikelijke 5-fluorouracil-dosering bedraagt in genoemde schema's 400-600 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1 en 8, binnen een cyclus van 28 dagen.

In sommige schema's wordt 5-fluorouracil toegediend als continu infuus. De gebruikelijke dosis is 1 g/m²/24 uur gedurende 5 opeenvolgende dagen om de 3 tot 4 weken, of 300 mg/m²/24 uur gedurende 30 tot 60 opeenvolgende dagen met een interval van 30 tot 60 dagen tussen de kuren.

c) Maagcarcinoom

De gebruikelijke dosering, meestal in combinatie met doxorubicine en mitomycine, bedraagt 600 mg/m² als intraveneuze bolusinjectie op dag 1, 8, 28 en 35, om de 8 weken.

d) Levertumoren

5-Fluorouracil is toegepast in de vorm van een intra-arterieel 24 uur druppelinfuus in een dosering van 200-300 mg/m² per dag.

e) Hoofd-halstumoren

Over het algemeen, in combinatie met cisplatine, als continu infuus 1000 mg/m² per 24 uur gedurende 5 dagen.

Andere indicaties

500 mg/m² als intraveneuze bolusinjectie gedurende 1-3 dagen.

Dosisaanpassing

De dosis 5-fluorouracil dient te worden aangepast volgens onderstaand schema indien leukocyten of thrombocyten op de eerste dag van de behandeling zijn verlaagd; de laagste waarde bepaalt de hoogte van de dosis.

<u>% dosis</u>	<u>leukocyten</u>	<u>thrombocyten</u>
100	> 3500	> 125000
50	2500-3500	75000-125000
0	< 2500	< 75000

Indien het aantal leukocyten 2500-3500/mm³ en/of het aantal thrombocyten 75000-125000/mm³ bedraagt is het beter één week geen cytostatica toe te dienen.

Bij een hersteld bloedbeeld kan de kuur worden voortgezet; bij een nog niet hersteld bloedbeeld kan dosisreductie worden toegepast.

De toediening van 5-fluorouracil dient gestaakt te worden indien een bilirubine plasmaconcentratie hoger dan 85 µmol/l bereikt wordt. Voorts dient de aanbevolen dosis van het begin af aan met een derde tot de helft verminderd te worden indien de patiënt zich in een slechte voedingstoestand bevindt of binnen 30 dagen voorafgaand aan de toediening een grotere chirurgische ingreep heeft ondergaan.

Bij ernstige stoornissen van de lever- en nierfunctie dient de dosis eveneens gereduceerd te worden.

Wijze van toediening

Voor intraveneus of intra-arterieel gebruik (i.v./i.a.)

5-Fluorouracil wordt enkelvoudig en in combinatie met andere cytostatica toegepast.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Beenmergdepressie, veroorzaakt door tumoringroei, cytostatica of bestraling. Wanneer bij gestoorde beenmergfunctie toch een behandeling met Fluracedyl toegepast wordt, weliswaar aan een lagere dosering, moet men er toch op bedacht zijn dat de enige manier om een terugkeer naar een normale hematopoïese te bekomen erin bestaat de tumorcellen, die het normaal hematopoïetisch weefsel verstikken, te vernietigen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Algemene slechte conditie
- Slechte voedingstoestand
- Mogelijks ernstige infecties
- Een bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie (zie rubriek 4.4)
- Recente of gelijktijdige behandeling met brivudine (zie rubriek 4.4 en 4.5 voor geneesmiddelinteracties).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het cytostaticum 5-fluorouracil mag slechts worden gebruikt onder strenge controle van een specialist met ervaring op oncologisch gebied.

De behandeling dient te geschieden in een ziekenhuis waar men ervaring heeft met kankerchemotherapie.

Patienten met een voorgeschiedenis van bekkenbestraling met hoge doses of behandeling met alkylerende middelen, en deze met uitgebreide metastasen naar het beenmerg, dienen met extreme voorzichtigheid behandeld te worden.

Regelmatige controle van het bloedbeeld (tenminste voor aanvang van elke kuur) is noodzakelijk.

De behandeling dient gestopt te worden indien de volgende tekenen van toxiciteit optreden :

- leucopenie
- thrombocytopenie
- stomatitis, oesophagitis
- hardnekkig braken dat niet door anti-emetica te stoppen is
- diarree
- ulceraties en gastro-intestinale bloedingen
- andere bloedingen
- neurotoxische stoornissen
- cardiotoxische stoornissen.

De dosis dient tot de helft herleid te worden bij patiënten die een belangrijke ingreep ondergaan zijn in de voorbije 30 dagen.

Cardiotoxiciteit

De behandeling met fluoropyrimidine is in verband gebracht met cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfaarct, angina, aritmieën, myocarditis, cardiogene shock, plotselinge dood, stressgeïnduceerde

cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) 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.

Encefalopathie

In postmarketingbronnen zijn gevallen gemeld van encefalopathie (waaronder hyperammoniëmisches encefalopathie, leuko-encefalopathie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom [PRES], Wernickeencefalopathie) geassocieerd met behandeling met 5-fluorouracil. Tekenen of symptomen van encefalopathie zijn veranderde mentale toestand, verwardheid, desoriëntatie, coma of ataxie. Als een patiënt een of meer van deze symptomen ontwikkelt, staak dan de behandeling en test onmiddellijk op serumspiegels van ammoniak en vitamine B1. In geval van verhoogde ammoniakspiegels of vitamine B1-deficiëntie dient passende therapie te worden ingesteld. Hyperammoniëmisches 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 hyperammoniëmisches encefalopathie.

Tumorlyssyndroom

Er zijn na het in de handel brengen gevallen gemeld van tumorlyssyndroom in verband met de behandeling met fluorouracil. Patiënten met een verhoogd risico op tumorlyssyndroom (bijv. met nierinsufficiëntie, hyperurikemie, hoge tumorlast, snelle progressie) moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Preventieve maatregelen (bijv. hydratatie, correctie van hoge urinezuurconcentraties) moeten worden overwogen.

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 Fluracedyl (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 Fluracedyl 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.

Verminderde nierfunctie kan leiden tot een verhoogde uracilspiegel in het bloed, leidend tot een verhoogd risico van foutieve diagnose bij patiënten met DPD-deficiëntie met matige of ernstige nierfunctiestoornis.

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 uracilspiegel in het bloed dient met voorzichtigheid te 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.

Brivudine

Brivudine mag niet gelijktijdig toegediend worden met 5-fluorouracil. Fatale gevallen zijn gemeld als gevolg van deze interactie. Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met 5-fluorouracil. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis 5-fluorouracil worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Wanneer brivudine per ongeluk toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met 5-fluorouracil moeten effectieve maatregelen genomen worden om de toxiciteit van 5-fluorouracil te reduceren. Onmiddellijke opname in het ziekenhuis wordt aanbevolen. Alle maatregelen om systemische infecties en dehydratie te voorkomen moeten worden getroffen.

Extravasatie bij intraveneuze toediening dient te worden vermeden.

Blootstelling aan zonlicht dient te worden vermeden tot 24 uur na stoppen van de toediening. Na toediening van 5-fluorouracil kunnen aan zon blootgestelde lichaamsdelen hyperpigmentatie vertonen.

Bij morsen van 5-fluorouracil dient met veel water te worden gespoeld.

Dit geneesmiddel bevat 8,22 mg natrium per ml.

De oplossing voor injectie 1000 mg/20 ml en de oplossing voor injectie 5000 mg/100 ml bevatten respectievelijk 164 mg en 822 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met respectievelijk 8,2% en 41,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. 17 mmol (391 mg) bedraagt ongeveer 20% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen en wordt beschouwd als een 'hoog' natriumgehalte. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

5-Fluorouracil en gelijktijdige radiotherapie versterken elkaars werking. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn.

Met andere cytostatica kan farmacodynamische interactie voorkomen; de therapeutische en toxische werking wordt versterkt. De toevoeging van cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil aan tamoxifeen, blijkt het risico op thrombo-embolische voorvallen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden voor borstkanker te doen stijgen.

Gelijktijdige toediening van thymidine en 5-fluorouracil verlengt de plasmahalfwaardetijd van 5-fluorouracil. De combinatie leidt echter niet tot een verhoogde therapeutische index van 5-fluorouracil.

Gelijktijdige toediening van folinezuur in hoge doses en 5-fluorouracil resulteert mogelijk in een toegenomen cytotoxisch effect van 5-fluorouracil.

Gelijktijdige toediening van allopurinol en 5-fluorouracil leidt tot een verandering in het patroon van bijwerkingen. Hoewel de combinatie van allopurinol en 5-fluorouracil een hogere dosering van 5-fluorouracil toestaat, is een verhoging van het cytotoxisch effect van 5-fluorouracil niet eenduidig vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van 5-fluorouracil en anticoagulantia, coumarinederivaten zoals warfarine, kan het anticoagulerend effect verhogen. Het is aanbevolen de dosage aan anticoagulantia aan te passen, gebaseerd op frequente bepalingen van de prothrombine-tijd.

Gelijktijdige toediening van 5-fluorouracil en cimetidine, metronidazole of interferon kan leiden tot verhoogde fluorouracil plasmaspiegels en een verhoogd risico op fluorouracil toxiciteit.

De combinatie van 5-fluorouracil en levamisole verhoogt de kans op hepatotoxiciteit. Het betreft een milde, asymptomatische en reversibele hepatotoxiciteit gekenmerkt door een toename van de alkalische fosfatase en die vaak gepaard gaat met verhoogde waarden van de transaminasen of serum bilirubine.

Vaccinatie van patiënten met verlaagde immunocompetentie ten gevolge van een chemotherapie, met een levend vaccin kan resulteren in ernstige en fatale infecties. Daarom mogen levende vaccins niet toegediend worden aan patiënten die behandeld worden met een immunosuppressieve chemotherapie. Na het beëindigen van de chemotherapie moet ten minste drie maanden gewacht worden voor de vaccinatie met een levend vaccin wordt gegeven.

Thiazide diuretica kunnen het effect van beenmergonderdrukking veroorzaakt door antineoplastische middelen versterken.

Het gelijktijdig gebruik van vinorelbine met fluorouracil kan de toxiciteit van fluorouracil ter hoogte van de slijmvliezen versterken.

Brivudine

Een klinisch significante interactie is beschreven tussen brivudine en fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, tegafur) als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door brivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag brivudine niet gelijktijdig met 5-fluorouracil toegediend worden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met 5-fluorouracil. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis 5-fluorouracil worden gestart.

Laboratoriumtesten:

- de urinaire excretie van 5-hydroxy-3-indol azijnzuur kan stijgen
- stijgingen van het serum bilirubine kunnen voorkomen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Wegens het genotoxisch risico van fluorouracil (zie rubriek 5.3 in de SPC) moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptieve maatregelen nemen tijdens de behandeling met fluorouracil en gedurende 6 maanden na het einde van de behandeling.

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen en geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling met fluorouracil en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Er zijn echter meldingen geweest van foetale afwijkingen en miskramen.

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. Fluorouracil mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Fluracedyl is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of Fluracedyl in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Fluracedyl.

Vruchtbaarheid

Mannen die met fluorouracil worden behandeld, worden aangeraden om vóór de behandeling advies in te winnen over conservering van sperma, omdat de behandeling met fluorouracil onomkeerbare onvruchtbaarheid kan veroorzaken.

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

Er is geen informatie beschikbaar over het effect van 5-fluorouracil op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Indien ernstige vermoeidheid optreedt als bijwerking, is het besturen van voertuigen en het bedienen van machines tegenaangewezen.

4.8. Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak ($\geq 1/10$): infecties

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Hematotoxiciteit treedt veel op. Na intraveneuze injectie daalden de leukocyten tot een dieptepunt in 9-20 dagen. Thrombocyten verminderden in 7-17 dagen tot een minimum. Thrombocytopenie treedt minder frequent op dan leukopenie en blijkt zich minder snel te herstellen. In het algemeen worden weer normale waarden bereikt binnen 30 dagen. Verder kan ook anemie of agranulocytose optreden en pancytopenie.

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

De ernst van de hematotoxiciteit blijkt minder na infusie dan na injectie van 5-fluorouracil.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reacties en immunosuppressie werden gemeld.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Anorexia, hyperurikemie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): lactaatacidose, tumorlyssyndroom, hypertriglyceridemie, vitamine B1-deficiëntie.

Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische bijwerkingen zijn zeldzaam, maar de frequentie neemt toe bij gebruik van hoge doses 5-fluorouracil of intensieve dagelijkse behandeling.

Cerebellaire ataxia is waargenomen. Dit kan verschillende weken na stoppen van het geneesmiddel aanhouden. Desoriëntatie, verwarring, euforie, ataxie, nystagmus, hoofdpijn en duizeligheid werden gemeld bij patiënten, behandeld met 5-fluorouracil. Ook leuko-encefalopathie wordt beschreven, met de volgende symptomen: ataxie, spraakstoornissen, verwarring, geheugenverlies, spierzwakte, afasie, wankelend lopen, convulsies en coma. Zeer zelden kan perifere neuropathie optreden.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): hyperammonemische encefalopathie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), Wernicke-encefalopathie.

Oogaandoeningen

Oogtoxiciteit, voornamelijk acute en chronische conjunctivitis komt voor. Tranenvloed en stenose van het traankanaal zijn waargenomen, evenals fotofobie, wazig zicht, diplopie en andere gezichtsstoornissen.

Hartaandoeningen

Zeer zelden (<1/10.000): hartstilstand

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): pericarditis, stressgeïnduceerde cardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie).

Bloedvataandoeningen

Zeldzame gevallen van precordiale pijn en voorbijgaande ECG veranderingen zijn gemeld. Cardiaal ischemie en angina pectoris werden zelden waargenomen bij patiënten, behandeld met 5-fluorouracil. Myocardinfarct, myocarditis, hartinsufficiëntie, hartritmestoornissen, dilaterend cardiomyopathie en cardiogene shock werden zelden gerapporteerd.

Flushing.

Eveneens zelden werd thromboflebitis waargenomen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Gastroïntestinale toxiciteit komt eveneens veel voor: stomatitis, misselijkheid, braken en diarree. Stomatitis is vaak het eerste teken van toxiciteit. Diarree treedt vaak direct op na stomatitis. Anti-emetica verminderen de misselijkheid en braken ten gevolge van Fluracedyl-therapie terwijl anti-diarreïca kunnen worden toegediend om de diarree te bestrijden.

Minder frequent waargenomen zijn hemorragieën van verschillende lokalisatie, maar vooral in de tractus digestivus. Gastro-intestinaal ulcus.

Incidenteel zijn pharyngitis en oesophagitis waargenomen.

Mucositis met ulceratie komt vaker voor na intra-arteriële toediening of na het gebruik van hogere doses, met name een continu infuus. Zeldzaam is de rapportage van proctitis.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): pneumatosis intestinalis, enterocolitis, colitis (waaronder necrotiserende colitis).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Dermatologische toxiciteit treedt op. Regelmatig waargenomen zijn dermatitis in de vorm van maculopapillaire huiduitslag op de extremiteiten en alopecia. Deze bijwerkingen zijn meestal reversibel. Nagelveranderingen zijn soms gerapporteerd. De pigmentatie van voornamelijk huidgebieden die voorafgaand bestraald zijn, en de venen gebruikt voor intraveneuze toediening neemt toe onder invloed van zonlicht.

Toediening van 5-fluorouracil wordt geassocieerd met het palmoplantair syndroom, gekenmerkt door verschillende gradaties van pijnlijke, erythemateuze, gezwollen handpalmen en voetzolen. Tintelingen, gevoeligheid en afschilfering kan ook voorkomen. Deze verschijnselen nemen geleidelijk af binnen de 5 tot 7 dagen na het stopzetten van de behandeling. Toedienen van oraal pyridoxine blijkt de symptomen te voorkomen of te verbeteren.

Allergische reacties van dermatologische aard zijn beschreven, alsook droge huid en huidkloven.

Urticaria.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): cutane lupus erythematosus.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

In dierproeven is 5-fluorouracil teratogeen.

Bij de mens dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat 5-fluorouracil de vruchtbaarheid beïnvloedt. Azoöspermie en amenorrhoea kan voorkomen.

In sommige testsystemen is 5-fluorouracil mutageen. Dierstudies van beperkte omvang tonen geen carcinogeniteit. Over carcinogeniteit bij de mens zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Veralgemeende allergische reacties kunnen optreden, lokale reactie veroorzaakt door extravasatie (pijn, zwelling, erytheem).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Epistaxis, pijn in de borst

Lever- en galaandoeningen

Cholecystitis, levertoxiciteit

Verdere, minder frequent optredende bijwerkingen omvatten: koorts, moeheid, hypotensie, extravasatie, asthenie, en necrose van neuskraakbeen.

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 – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie -Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9. Overdosering

Symptomen

Symptomen van overdosering omvatten één of meer bijwerkingen in ernstige mate.

Bij langdurige behandeling zullen de toxische effecten meer op de voorgrond treden.

Behandeling

Haemodialyse kan aangewend worden ter verwijdering van 5-fluorouracil. Indien nodig dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en dient bloedtransfusie te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytostatica – Antimetabolieten – Pyrimidine derivaten

ATC code: L01B C02

5-Fluorouracil behoort tot de antimetabolieten. Het is een pyrimidine-antagonist, waarvan in het lichaam twee actieve metabolieten gevormd worden : 5-fluorodeoxyuridine-5'-fosfaat (5-FdUMP) dat bindt aan thymidilaat synthetase en de DNA synthese remt, en 5-fluorouridine-5'-trifosfaat (5-FUTP), dat wordt geïncorporeerd in rRNA, leidend tot remming van de RNA synthese. Resistentie kan optreden waarschijnlijk o.a. door een versneld katabolisme van 5-fluorouracil, een afname van de enzymen die 5-fluorouracil omzetten tot nucleotiden en een verminderde affiniteit van het enzym thymidilaat synthetase voor 5-FdUMP.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie:

5-Fluorouracil verdeelt zich over het gehele lichaam met inbegrip van de hersenen.

Eiwitbinding :

Ongeveer 10% van het in plasma aanwezige 5-fluorouracil is zwak aan plasma-eiwitten gebonden.

Penetratie in beenmerg :

5-Fluorouracil dringt door in het beenmerg.

Penetratie in de liquor :

5-Fluorouracil dringt in geringe mate door in het centrale zenuwstelsel; de mate van de penetratie blijkt afhankelijk van de toedieningssnelheid en de gegeven dosis, waarbij verlenging van de infusietijd tot een sterke afname van de penetratie in de liquor leidt.

Placentapassage :

5-Fluorouracil passeert de placenta.

Biotransformatie :

5-Fluorouracil wordt in de weefsels geanaboliseerd tot 5-fluorouridine en 5-fluorodeoxyuridine. 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).

Eliminatie :

De plasmahalfwaardetijd van 5-fluorouracil bedraagt ongeveer 10 minuten met mogelijks een terminale halfwaardetijd van circa 2 uur.

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening wordt minder dan 10-15% als onveranderd 5-fluorouracil uitgescheiden in de urine binnen 6 uur ; meer dan 90% wordt uitgescheiden in het eerste uur. Na intraveneuze infusie van 5-fluorouracil gedurende 96 uur wordt niet meer dan 3% als onveranderd 5-fluorouracil in de urine uitgescheiden. Na intra-arteriële hepatische infusie wordt minstens 50 % 5-fluorouracil gemetaboliseerd gedurende de eerste leverpassage. Een deel wordt voornamelijk als CO₂ via de ademhaling geëlimineerd.

In geringe mate wordt 5-fluorouracil ook via het traanvocht en het speeksel uitgescheiden. Gestoorde nier- en/of leverfunctie kunnen leiden tot een verlengde eliminatiehalfwaardetijd van 5-fluorouracil.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageen potentieel

Er werd een positief mutageen effect waargenomen in de micronucleustest op beenmergcellen van muizen, en *in vitro* zorgden verhoogde concentraties fluorouracil voor chromosomale breuken in hamsterfibroblasten.

Er is aangetoond dat fluorouracil mutageen is in sommige maar niet alle stammen van *Salmonella typhimurium*, en in *Saccharomyces cerevisiae*.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen langlopende dieronderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van fluorouracil te bepalen. In een aantal dieronderzoeken, die tot een jaar duurden, werd bij orale of intraveneuze toediening echter geen bewijs voor carcinogeniciteit gezien. Het risico op carcinogeniciteit bij de mens is niet bekend.

Effecten op de vruchtbaarheid en de voortplanting

Fluorouracil is niet voldoende onderzocht om de effecten ervan op de vruchtbaarheid en de voortplanting te bepalen. Na intraperitoneale toediening van 125 of 250 mg/kg bij mannetjesratten werden chromosoomafwijkingen en veranderingen in de chromosomale organisatie van spermatogonia waargenomen, en werd de spermatogoniale differentiatie ook verhinderd, wat leidde tot tijdelijke onvruchtbaarheid. Na intraperitoneale toediening van wekelijkse doseringen van 25 of 50 mg/kg gedurende 3 weken tijdens de preovulatoire fase bij vrouwtjesratten was de incidentie van vruchtbaarheid substantieel verminderd. In een beperkt onderzoek bij konijnen had een enkele dosering van 25 mg/kg of dagelijkse doseringen van 5 mg/kg gedurende 5 dagen geen effect op de ovulatie. Geneesmiddelen die de synthese van DNA, RNA en eiwitten verhinderen, zoals fluoro-uracil, kunnen nadelige effecten op de gametogenese hebben.

Teratogeniciteit

Fluorouracil kan schade voor de foetus opleveren wanneer het aan zwangere vrouwen wordt gegeven. Er is aangetoond dat fluorouracil teratogeen is bij dieren. Doseringen die teratogeen waren bij dieren, zijn meer dan 1-3 maal de maximale aanbevolen therapeutische dosering voor mensen. Misvormingen van de foetus waren onder andere een gespleten gehemelte, skeletdefecten, vervorming van de adnexe, poten en staart.

Effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling

Fluorouracil is niet bij dieren getest op de effecten ervan op de peri- en postnatale ontwikkeling. Er is echter aangetoond dat fluorouracil de placenta passeert en in de foetale circulatie van de rat terechtkomt. Toediening van fluorouracil resulteerde bij ratten in resorptie en verhoogde embryoletaliteit. Bij apen leidden doseringen hoger dan 40 mg/kg, toegediend aan de moeder, tot abortus van alle embryo's die aan fluorouracil waren blootgesteld. Geneesmiddelen die de synthese van DNA, RNA en eiwitten verhinderen, zoals fluoro-uracil, kunnen nadelige effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide – waterstofchloride verdund – water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Mengoplossingen van 5-fluorouracil en methotrexaat zijn af te raden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Gebruik Fluracedyl niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na "Exp". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C – 25°C), ter bescherming tegen licht.

Bij gebruik van Fluracedyl injectievloeistof via een continu infuussysteem dient er rekening mee te worden gehouden dat de injectievloeistof geen bewaarmiddelen bevat.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons in glas bevattende 20 ml = 1000 mg.
Verpakkingen met 1 / 10 / 100 injectieflacons.
Injectieflacons in glas bevattende 100 ml = 5000 mg.
Verpakkingen met 1 / 10 injectieflacons.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Precipitaat in oplossing kan door verwarmen bij 35°C opgelost worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B - 2610 WILRIJK

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

Fluracedyl 50 mg/ml, oplossing voor injectie, injectieflacon van 20 ml : BE161061
Fluracedyl 50 mg/ml, oplossing voor injectie, injectieflacon van 100 ml: BE201126

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning:
Fluracedyl 50 mg/ml, oplossing voor injectie, injectieflacon van 20 ml : 26/03/93
Fluracedyl 50 mg/ml, oplossing voor injectie, injectieflacon van 100 ml: 22/03/99
- B. Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van de laatste herziening van de SKP: 12/2024
B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 12/2024