

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

5-Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 50 mg 5-fluorouracil  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie en infusie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

5-Fluorouracil kan als monotherapie of in combinatie worden toegepast als palliatieve behandeling bij borstkanker en colorectale carcinomen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De keuze van een juiste dosering en een geschikt behandelingschema zal afhangen van de toestand van de patiënt, de tumorsoort die wordt behandeld en of 5-fluorouracil als monotherapie of in combinatie met een andere therapie wordt toegediend. De initiële behandeling dient in het ziekenhuis te worden toegediend en de totale dagelijkse dosis mag niet meer dan 1 gram bedragen. Dagelijkse controle van het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen wordt aanbevolen en de behandeling dient te worden onderbroken wanneer het aantal bloedplaatjes beneden  $100.000/\text{mm}^3$  daalt of het aantal witte bloedcellen beneden  $3500/\text{mm}^3$ . De dosis wordt gewoonlijk berekend conform het werkelijke gewicht van de patiënt behalve bij obesitas, oedeem of een andere vorm van abnormale vochtretentie zoals ascites. In dat geval dient het ideale gewicht als uitgangspunt te worden genomen voor de berekening.

De volgende doseringen zijn alleen bedoeld als richtlijn.

#### Dosering

##### *Volwassenen*

#### **Colorectale carcinomen**

De initiële behandeling kan worden toegediend als infuus of injectie, waarbij meestal de voorkeur wordt gegeven aan eerstgenoemde wijze vanwege de lagere toxiciteit.

#### Intraveneus infuus:

Een dagelijkse dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht ( $600 \text{ mg/m}^2$ ), maar niet meer dan 1 g per infusie, wordt verdund in 300-500 ml glucose 5% of in 300-500 ml natriumchloride 0,9% en als een 4 uur durend infuus toegediend.

Deze dosis wordt op opeenvolgende dagen toegediend tot toxiciteit ontstaat of een totale dosis van 12-15 g is bereikt. Aan sommige patiënten is tot 30 g toegediend met maximaal 1 g per dag.

De behandeling dient te worden onderbroken tot hematologische en gastro-intestinale toxiciteit is verdwenen.

Als alternatief kan 5-fluorouracil als een continu 24-uurs infuus worden toegediend.

#### Intraveneuze injectie:

Door middel van intraveneuze injectie kan dagelijks gedurende 3 dagen 12 mg/kg lichaamsgewicht ( $480 \text{ mg/m}^2$ ) worden toegediend. Als er geen aanwijzingen voor toxiciteit zijn, krijgt de patiënt 6 mg/kg lichaamsgewicht ( $240 \text{ mg/m}^2$ ) toegediend op dag 5, 7 en 9.

Als onderhoudsbehandeling wordt eenmaal per week 5-10 mg/kg ( $200\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ ) toegediend door middel van intraveneuze injectie.

In alle gevallen moeten de toxische bijwerkingen zijn verdwenen voor de onderhoudsbehandeling wordt gestart!

#### **Borstkanker**

Voor de behandeling van borstkanker kan 5-fluorouracil worden toegediend in combinatie met bv. methotrexaat en cyclofosfamide of met doxorubicine en cyclofosfamide.

In dit schema wordt op dag 1 en 8 van een behandelingskuur van 28 dagen 10-15 mg/kg ( $400\text{-}600 \text{ mg/m}^2$ ) intraveneus toegediend.

5-Fluorouracil kan ook worden toegediend door middel van een continu 24-uurs infuus, de gebruikelijke dosis is 8,25 mg/kg ( $350 \text{ mg/m}^2$ ).

#### **Overige wijzen van toediening**

##### Intra-arterieel infuus:

Een dagelijkse dosis van 5-7,5 mg/kg ( $200\text{-}300 \text{ mg/m}^2$ ) kan worden toegediend door middel van een continu 24-uurs intra-arterieel infuus. In bepaalde gevallen kan het infuus regionaal worden toegediend voor behandeling van de primaire tumor of metastasen.

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

- cachexie
- grote operatie in de voorafgaande 30 dagen
- verminderde beenmergfunctie
- gestoorde lever- of nierfunctie.

##### *Pediatrische patiënten*

Voor toediening van 5-fluorouracil aan kinderen gelden geen aanbevolen doseringen.

##### *Ouderen*

Toepassing van 5-fluorouracil bij ouderen is overeenkomstig als bij jongere volwassenen.

#### Wijze van toediening

5-Fluorouracil kan door middel van intraveneuze injectie, intraveneuze of intra-arteriële infusie worden toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

#### 4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- ernstige infecties (bijv. herpes zoster, waterpokken).
- ernstig verzwakte patiënten.
- beenmergdepressie na radiotherapie of behandeling met andere antineoplastische middelen.
- behandeling van non-maligne aandoeningen.
- bij patiënten met bekende totale afwezigheid van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-activiteit (zie rubriek 4.4)

5-Fluorouracil (5-FU) mag niet worden toegediend in combinatie met brivudine, sorivudine en analogen daarvan. Brivudine, sorivudine en analogen daarvan zijn krachtige remmers van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), het enzym waardoor 5-FU gemetaboliseerd wordt (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Fluorouracil is streng gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven.

#### 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.

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 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 werkzame 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.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toepassing van fluorouracil bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie of geelzucht. Er zijn geïsoleerde gevallen van angina, afwijkende ECG en zelden van myocardinfarct gemeld na toediening van fluorouracil. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten die tijdens de behandelingskuren last hadden van pijn op de borst, of bij patiënten met een cardiaal belaste anamnese.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) speelt een belangrijke rol in de metabolisering van fluorouracil. Er zijn meldingen geweest van verhoogde toxiciteit van fluorouracil bij patiënten met verminderde werking of deficiëntie van DPD. Indien van toepassing dient de enzymactiviteit van DPD te worden vastgesteld voorafgaand aan de behandeling met 5-fluoropyrimidines.

Nucleoside-analogen, bijv. brivudine en sorivudine, die de DPD-activiteit beïnvloeden, kunnen verhoogde plasmaconcentratie en verhoogde toxiciteit van fluoropyrimidines tot gevolg hebben (zie rubriek 4.5). Derhalve dient er een tussentijd van minstens 4 weken te worden gehandhaafd tussen de toediening van fluorouracil en brivudine, sorivudine of analogen daarvan. Mochten er per ongeluk nucleoside-analogen worden toegediend aan patiënten die met fluorouracil worden behandeld, dan dienen effectieve maatregelen te worden getroffen om de toxiciteit van fluorouracil te verminderen. In dat geval wordt onmiddellijke ziekenhuisopname aanbevolen. Er dienen maatregelen te worden getroffen om systemische infecties en dehydratie te voorkomen.

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.

Langdurige blootstelling aan zonlicht wordt afgeraden vanwege het risico op fotosensitiviteit.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gebruik bij patiënten die hooggedoseerde bestraling van het bekken hebben ondergaan.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen dienen tijdens en gedurende 6 maanden na de beëindiging van de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

Patiënten die gelijktijdig fenytoïne en fluorouracil gebruiken, moeten regelmatig tests ondergaan omdat de plasmaconcentratie van fenytoïne verhoogd kan zijn.

#### *Cardiotoxiciteit*

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

Uit postmarketing-gegevensbronnen zijn in verband met de behandeling met 5-fluorouracil gevallen bekend van encefalopathieën (waaronder hyperammoniemische encefalopathie en leuko-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 serumammoniakconcentratie worden getest. Als de ammoniakconcentratie verhoogd is, moet een ammoniakverlagende behandeling worden ingesteld.

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 hyperammoniemie en hyperammoniemische encefalopathie.

#### *Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie*

In zeldzame gevallen kwam in verband met de behandeling met 5-fluorouracil onverwachte, ernstige toxiciteit voor (bijv. stomatitis, diarree, ontsteking van de slijmvliezen, neutropenie en neurotoxiciteit), die kon worden toegeschreven aan een deficiëntie in de DPD-activiteit. Patiënten met lage of afwezige DPD-activiteit, een enzym dat betrokken is bij de afbraak van fluorouracil, lopen een verhoogd risico op ernstige, levensbedreigende of fatale bijwerkingen van fluorouracil. Hoewel DPD-deficiëntie niet precies kan worden gedefinieerd, is bekend dat patiënten met bepaalde homozygote of bepaalde combinaties van heterozygote mutaties in het DPYD-genlocus (bijv. DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 varianten), die totale of bijna-totale afwezigheid van DPD-enzymactiviteit kunnen veroorzaken (vastgesteld aan de hand van laboratoriumtests), het hoogste risico hebben op levensbedreigende of fatale toxiciteit en niet mogen worden behandeld met 5-fluorouracil (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met totale afwezigheid van DPD-activiteit is geen enkele dosis veilig bevonden.

Het is aangetoond dat patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 varianten) die met fluoropyrimidines worden behandeld, een verhoogd risico hebben op ernstige toxiciteit.

Onder Kaukasische patiënten is de frequentie van het heterozygote DPYD\*2A genotype in het DPYD-gen ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/HapB3 varianten en 0,07-0,1% voor c.1679T>G. Genotypering voor deze allelen wordt aanbevolen om patiënten met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit te identificeren. De gegevens over de frequentie van deze DPYD-varianten onder andere populaties dan de Kaukasische zijn beperkt. De mogelijkheid dat er andere, zeldzame varianten zijn die in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit, kan niet worden uitgesloten.

Patiënten met partiële DPD-deficiëntie (zoals heterozygote mutaties in het DPYD-gen) moeten met extreme voorzichtigheid worden behandeld, en alleen als de voordelen van de behandeling met 5-fluorouracil opwegen tegen de risico's (rekening houdend met de geschiktheid van andere chemotherapeutica zonder fluoropyrimidine) en onder frequente controle, waarbij op geleide van de toxiciteit dosisaanpassingen moeten worden gedaan. Om ernstige toxiciteit te voorkomen, kan bij deze patiënten een verlaging van de startdosis worden overwogen. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen over een specifieke dosis bij patiënten met door specifieke tests vastgestelde partiële DPD-activiteit. Er zijn meldingen dat de DPYD\*2A c.1679T>G varianten tot een sterkere vermindering van de enzymactiviteit en een verhoogd risico op bijwerkingen leiden dan andere varianten. Het is op dit moment niet bekend wat de gevolgen van dosisvermindering op de werkzaamheid zijn. Als ernstige toxiciteit uitblijft, mag de dosis daarom onder zorgvuldige bewaking van de patiënt worden verhoogd.

Bij patiënten met een negatieve testuitslag voor de bovengenoemde allelen kan nog altijd het risico op ernstige bijwerkingen bestaan.

Bij patiënten met niet-onderkende DPD-deficiëntie die met 5-fluorouracil worden behandeld en bij patiënten die negatief testen voor specifieke DPYD-varianten, kunnen levensbedreigende toxiciteiten optreden die zich manifesteren als een acute overdosis (zie rubriek 4.9). Als acute toxiciteit graad 2-4 optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Op basis van de klinische evaluatie van de start, duur en ernst van de waargenomen toxiciteiten moet worden overwogen om de behandeling permanent te staken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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, leucovorine, interferon alfa en allopurinol.

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

Bij patiënten met orofarynxcarcinoom die worden behandeld met 5-fluorouracil en cisplatine is een verhoogde incidentie van cerebrale infarcten gemeld.

Bij enkele patiënten met een stabiel warfarine-regime is na instelling van de behandeling met fluorouracil een duidelijke verhoging van de protrombinetijd en de INR gemeld.

Het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) speelt een belangrijke rol in de metabolisering van fluorouracil. Geneesmiddelen die invloed hebben op de DPD-activiteit, zoals de nucleosideanalogen brivudine, sorivudine en chemisch verwante analogen daarvan, kunnen een duidelijke verhoging van de plasmaconcentratie van fluorouracil veroorzaken en derhalve de toxiciteit verhogen. Derhalve dient er een tussentijd van minimaal 4 weken te worden gehandhaafd tussen de inname van fluorouracil en brivudine, sorivudine of analogen daarvan (zie rubriek 4.4).

Van cimetidine is gemeld dat het de plasmaconcentraties van fluorouracil verhoogt, mogelijk door verminderde metabolisatie in de lever.

Bij patiënten die gelijktijdig fenytoïne en 5-fluorouracil kregen toegediend, is een verhoging van de plasmaconcentratie van fenytoïne gemeld met daaruit voortvloeiend symptomen van toxiciteit van fenytoïne.

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

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 moet aangeraden worden om zwangerschap te voorkomen en tijdens en tot 6 maanden na de behandeling met fluorouracil effectieve anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.4). 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 tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

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

Mannen die met fluorouracil worden behandeld, worden aangeraden om geen kinderen te verwekken tijdens en tot 6 maanden na de beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4) en vóór de behandeling advies in te winnen over conservering van sperma, omdat de behandeling met fluorouracil blijvende onvruchtbaarheid kan veroorzaken. Aangezien niet bekend is of fluorouracil wordt uitgescheiden in de moedermelk, dient borstvoeding te worden gestaakt als de moeder met fluorouracil wordt behandeld.

#### **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 kunnen optreden tijdens het gebruik van 5-Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

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

### **Hartaandoeningen**

Zeer vaak: ischemie, ECG-afwijkingen.

Vaak: angina pectoris-achtige pijn op de borst.

Soms: aritmie, myocardinfarct, myocard-ischemie, myocarditis, hartfalen, dilaterende cardiomyopathie, cardiogene shock.

Zeer zelden: hartstilstand, plotselinge cardiale dood.

Cardiotoxische bijwerkingen komen het meest voor tijdens of enkele uren na de eerste behandelingscyclus. Bij patiënten met coronaire hartziekte of cardiomyopathie in de anamnese is het risico op cardiotoxiciteit groter.

Niet bekend: pericarditis.

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zeer vaak: beenmergdepressie (optreden: 7-10 dagen, nadir: 9-14 dagen, herstel: 21-28 dagen), neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose, anemie en pancytopenie.

Vaak: febriele neutropenie.

### **Psychische stoornissen**

Zelden: verwardheid.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Soms: nystagmus, hoofdpijn, duizeligheid, Parkinson-achtige verschijnselen, piramidale verschijnselen, euforie, somnolentie.

Zeer zelden: symptomen van leuko-encefalopathie waaronder ataxie, acuut cerebellair syndroom, dysartrie, verwarring, desoriëntatie, myasthenie, afasie, convulsies of coma en nierfalen.

Niet bekend: hyperammoniëmisches encefalopathie.

### **Oogaandoeningen**

Soms: overmatige tranenvloed, wazig zien, verstoring van de oogbeweging, optische neuritis, diplopie, verminderde gezichtsscherpte, fotofobie, conjunctivitis, blefaritis, ectropion, dacryostenose.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak: gastro-intestinale bijwerkingen komen zeer vaak voor en kunnen levensbedreigend zijn.

Mucositis (stomatitis, oesofagitis, faryngitis, proctitis), anorexie, waterige diarree, misselijkheid, braken.



Soms: dehydratie, sepsis, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen, afgestoten dode weefselmassa.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer vaak: haaruitval.

Palmoplantaire erythrodysesthesie (hand-voetsyndroom) is gemeld bij langdurige en continue infusie met hoge doseringen. Het syndroom begint met dysesthesie van de handpalmen en voetzolen, bij progressie ontstaat pijn en gevoeligheid. Dit gaat gepaard met symmetrische zwelling en erytheem van de handen en voeten.

Soms: dermatitis, huidafwijkingen (bijv. droge huid, kloven, erosie, erytheem, jeukende maculopapulaire huiduitslag), exantheem, urticaria, fotosensitiviteit, hyperpigmentatie van de huid, onregelmatige hyperpigmentatie of depigmentatie bij de venen. Nagelveranderingen (bijv. diffuse, oppervlakkige, blauwe pigmentatie, hyperpigmentatie, nageldystrofie, pijn in en verdikking van het nagelbed, paronychia) en onycholyse.

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zeer vaak: hyperuricemie.

### **Bloedvataandoeningen**

Zelden: cerebrale, intestinale en perifere ischemie, syndroom van Raynaud, trombo-embolie, tromboflebitis.

Soms: hypotensie.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Zeer vaak: vertraagde wondgenezing, epistaxis, vermoeidheid, algehele zwakte, gebrek aan energie.

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Zeer vaak: bronchospasmen, immunosuppressie met verhoogd risico op infecties.

Zelden: algemene allergische reacties, anafylaxie, anafylactische shock.

### **Lever- en galaandoeningen**

Soms: beschadiging van de levercellen.

Zeer zelden: levernecrose (gevallen met fatale afloop), biliaire sclerose, cholecystitis.

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Soms: stoornissen in de spermatogenese en de ovulatie.

### **Endocriene aandoeningen**

Zelden: verhoging van T4 (totaal thyroxine), verhoging van T3 (totaal trijoodthyronine).

### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Zeer vaak: infecties

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

De symptomen en tekenen van overdosering zijn kwalitatief hetzelfde als de bijwerkingen maar zijn veelal ernstiger. In het bijzonder kunnen de volgende bijwerkingen optreden: Misselijkheid, braken, diarree, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen, beenmergdepressie (waaronder trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose).

### Behandeling

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 categorie: pyrimidine-analogen, ATC code: L01BC02

Fluorouracil is een analoog van uracil, een onderdeel van ribonucleïnezuur. Aangenomen wordt dat het middel werkzaam is als antimetabool. 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. Aangenomen wordt dat fluorouracil ook de RNA-synthese stoort.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### *Absorptie*

Er bestaan grote inter- en intra-individuele verschillen met betrekking tot de absorptie van 5-fluorouracil vanuit het maagdarmkanaal na orale toediening. 5-Fluorouracil ondergaat ook een 'first pass'-effect in de lever.

De biologische beschikbaarheid ligt tussen 0% en 80%.

5-Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml wordt alleen intraveneus en intra-arterieel toegediend.

#### *Distributie*

Na intraveneuze toediening wordt 5-fluorouracil over het hele lichaam verdeeld en wordt met name aangetroffen in snel prolifererend weefsel zoals beenmerg, darmmucosa en neoplasmen; 5-fluorouracil passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta.

De stof heeft een verdelingsvolume van 0,12 l/kg lichaamsgewicht, de plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 10%.

### *Biotransformatie*

Metabolisme vindt plaats in de lever en is gelijk aan het metabolisme van uracil. 5-Fluorouracil wordt snel enzymatisch omgezet in het actieve metaboliet dihydro-5-fluorouracil, dat een wezenlijk langere halfwaardetijd heeft dan 5-fluorouracil. Andere niet-giftige afbraakproducten zijn kooldioxide en ureum.

### *Eliminatie*

De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 10 tot 20 minuten en is dosisafhankelijk. Onveranderd 5-fluorouracil kan drie uur na intraveneuze toediening niet meer in het plasma worden aangetoond.

5-Fluorouracil wordt primair (60-80%) als kooldioxide via de longen uitgedemd. Secundair wordt 5-fluorouracil onveranderd via de nieren uitgescheiden (7-20%), ca. 90% hiervan binnen het eerste uur. De renale klaring is ongeveer 170-180 ml/min. Bij verminderde nierfunctie verloopt de uitscheiding langzaam.

5-fluorouracil wordt door het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) afgebroken tot het veel minder toxische dihydro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). De pyrimidinering wordt door dihydropyrimidinase in 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) gesplitst. Ten slotte wordt FUPA door  $\beta$ -ureido-propionase in  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -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).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De effecten die in proefdieren zijn gevonden, zijn te relateren aan de farmacologische werking van de stof. In ratten induceerde 5-fluorouracil chromosomale afwijkingen in de spermatogonieën en werd tijdelijke infertiliteit waargenomen. In meerdere proefdiersoorten (onder meer ratten, muizen, konijnen en apen) zijn bij doseringen vergelijkbaar met de humane therapeutische dosering uitgedrukt in mg/kg (niet gecorrigeerd voor een mogelijk lagere systemische blootstelling in proefdieren in vergelijking met patiënten) teratogene en foetotoxische effecten gerapporteerd. 5-Fluorouracil is mutageen bevonden in meerdere testsystemen. Hoewel geen bruikbare carcinogeniteitsgegevens beschikbaar zijn, dient op grond van het werkingsmechanisme en de bekende mutageniteit rekening te worden gehouden met mogelijke carcinogeniteit van 5-fluorouracil.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie  
Natriumhydroxide (E524)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er werden geen onverenigbaarheden waargenomen na het oplossen in 0,9% natriumchloride en 5% glucose (zie rubriek 6.3 en 6.6).

5-Fluorouracil mag niet in één infusie worden gemengd met andere substanties.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden.

Het verdunde product (zie rubriek 6.6) is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt. Indien het verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Neem de oplossing direct voor gebruik uit de injectieflacon.

Als ten gevolge van blootstelling aan lage temperaturen een neerslag ontstaan is, los dit dan op door onder krachtig schudden op te warmen tot 60°C en laat de vloeistof afkoelen tot lichaamstemperatuur.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De injectieflacon is vervaardigd van amberkleurig glas (type I), verpakt in een kartonnen doosje.

- 1 injectieflacon van 5 ml: 250 mg fluorouracil
- 1 injectieflacon van 10 ml: 500 mg fluorouracil
- 1 injectieflacon van 20 ml: 1000 mg fluorouracil
- 1 injectieflacon van 100 ml: 5000 mg fluorouracil

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

5-Fluorouracil mag alleen worden verdund met 0,9% natriumchloride of 5% glucose in een concentratie van 5-Fluorouracil tussen 0,6 mg/ml en 4,0 mg/ml.

De verdunde oplossing dient toegediend te worden door middel van een injectie of infuus (zie rubriek 4.2.). Alleen heldere en kleurloze oplossingen zonder de aanwezigheid van kleine partikels mogen gebruikt worden.

Zoals algemeen geldt voor cytostatica, dient uiterste voorzichtigheid te worden betracht bij het verwerken van 5-fluorouracil: handschoenen, gezichtsmasker, beschermende kleding, indien mogelijk in een daarvoor bestemde ruimte. Contact met de huid en slijmvliezen moet worden vermeden; indien toch contact is opgetreden, is grondige reiniging met water en zeep noodzakelijk. In geval van contact met de ogen is spoelen met water en directe hulp van een arts vereist. Zwangere personeelsleden dienen te worden uitgesloten van het werken met 5-fluorouracil.

Men dient zorgvuldig om te gaan met 5-fluorouracil en contact met de huid te vermijden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytostatica.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 22303

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 januari 2002  
Datum van laatste hernieuwing: 3 januari 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8, 4.9 en 5.2: 24 december 2018