REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fluorouracil Accord 50 mg/ml soluţie injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml de soluţie conţine fluorouracil 50 mg (sub formă de sare sodică formată *in situ*).
Fiecare flacon a 5 ml conţine fluorouracil 250 mg.
Fiecare flacon a 10 ml conţine fluorouracil 500 mg.
Fiecare flacon a 20 ml conţine fluorouracil 1000 mg.
Fiecare flacon a 50 ml conţine fluorouracil 2500 mg.
Fiecare flacon a 100 ml conţine fluorouracil 5000 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut:
Sodiu 8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă sau perfuzabilă.

Soluţie limpede, incoloră până la galben pal, cu pH cuprins între 8,6 şi 9,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Fluorouracil este indicat la adulți.

Fluorouracil este indicat în tratamentul următoarelor tumori maligne şi contexte patologice:

- în tratamentul cancerului colorectal metastazat
- ca tratament adjuvant în cancerul rectal şi de colon
- în tratamentul cancerului gastric avansat,
- în tratamentul cancerului pancreatic avansat,
- în tratamentul cancerului esofagian avansat,
- în tratamentul cancerului mamar avansat sau metastazat,
- ca tratament adjuvant la pacienţii cu cancer mamar primar invaziv operabil,
- în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase avansat local, inoperabil, al capului şi gâtului, la pacienţii netrataţi anterior
- în tratamentul carcinomului capului şi gâtului cu celule scuamoase, recurent, local sau metastazat

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

5-Fluorouracil trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic calificat, cu experienţă vastă în tratamentul cu citotoxice.

Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi frecvent şi cu atenţie pe durata tratamentului. Riscurile şi beneficiile pentru fiecare pacient în parte trebuie evaluate cu atenţie înainte de fiecare tratament.

Mod de administrare

5-Fluorouracil poate fi administrat prin injecţie intravenoasă, în bolus, prin perfuzie sau perfuzie continuă timp de cel mult câteva zile.

Acestea sunt recomandări cu caracter general. Vă rugăm să consultaţi un ghid local sau internaţional pentru o recomandare mai actuală.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului și
Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6

Administrare intravenoasă:

Doza de 5-fluorouracil şi programarea tratamentului depind de schema de tratament aleasă, de indicaţie, de starea generală şi tratamentele anterioare ale pacientului. Schemele de tratament prezintă variaţii în ce priveşte asocierea 5-fluorouracilului cu alte medicamente citotoxice sau doza de acid folinic utilizată concomitent.

Numărul de cicluri utilizate trebuie să fie stabilit de medicul curant în funcţie de protocoalele şi ghidurile de tratament locale, ţinând cont de succesul tratamentului şi tolerabilitatea fiecărui pacient.

Tratamentul iniţial trebuie administrat în spital.

Se recomandă reducerea dozei la pacienţii aflaţi în oricare din următoarele situaţii:
1. Caşexie
2. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 30 de zile
3. Funcţie redusă a măduvei osoase
4. Afectarea funcţiei hepatice sau renale

Adulţii şi pacienţii vârstnici cărora li se administrează 5-fluorouracil trebuie să fie monitorizaţi înainte de fiecare doză, pentru toxicitate hematologică (numărul de trombocite, leucocite şi granulocite), gastrointestinală (stomatită, diaree, hemoragie a tractului gastrointestinal), şi neurologică, şi, dacă este necesar, doza de 5-fluorouracil poate fi redusă sau întreruptă.

Necesitatea de a ajusta dozele sau de a întrerupe administrarea medicamentului depinde de producerea efectelor adverse. Cazurile de toxicitate hematologică, de exemplu scăderea numărului de leucocite ($\leq$ 3500/mm^3) şi/sau a numărului de trombocite ($\leq$ 100000/mm^3) pot necesita întreruperea tratamentului. Reluarea tratamentului trebuie decisă de medicul curant în funcţie de situaţia clinică.

Cancer colorectal:
5-Fluorouracilul este utilizat în tratamentul cancerelor rectale şi de colon în cadrul mai multor scheme de tratament. De preferinţă, 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu acidul folinic. De asemenea, schemele de tratament utilizate frecvent asociază 5-fluorouracil şi acid folinic cu alţi agenţi chimioterapeutici, cum sunt irinotecan (FOLFIRI şi FLIRI), oxaliplatină (FOLFOX) sau irinotecan şi oxaliplatină (FOLFIRINOX).

Intervalul de doze utilizat în mod obişnuit pentru 5-fluorouracil variază între 200 şi 600mg/m^2 suprafaţă corporală. De asemenea, doza variază în funcţie de administrarea în bolus intravenos sau prin perfuzie intravenoasă continuă.

De asemenea, programarea dozelor diferă în funcţie de schema chimioterapeutică, iar doza de 5-fluorouracil poate fi repetată săptămânal, o dată la două săptămâni sau lunar.

Numărul de cicluri variază în funcţie de schemele terapeutice utilizate şi, de asemenea, depinde de decizia clinică bazată pe succesul şi tolerabilitatea tratamentului.

Cancer mamar:
5-Fluorouracilul este utilizat frecvent în schemele chimioterapeutice în asociere cu ciclofosfamidă şi metotrexat (CMF), sau epirubicină, ciclofosfamidă (FEC) sau metotrexat şi leucovorină (MFL). Intervalul de dozare obişnuit este de 500- 600 mg/m^2 suprafaţă corporală, doza fiind administrată în bolus intravenos şi repetată odată la 3-4 săptămâni, în funcţie de necesităţi. Ca tratament adjuvant al cancerului mamar primar invaziv, durata tratamentului continuă de obicei timp de 6 cicluri.

Cancer gastric şi la nivelul joncțiunii gastroesofagiene:
În prezent se recomandă chimioterapia perioperativă cu schema ECF (epirubicină, cisplatină, 5-fluorouracil). Doza de 5-fluorouracil recomandată este de 200 mg/m^2 suprafaţă corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 3 săptămâni. Se recomandă 6 cicluri, însă acest aspect depinde de succesul tratamentului şi tolerabilitatea medicamentului în cazul fiecărui pacient.

Cancer esofagian:
5-Fluorouracilul este utilizat de obicei în asociere cu cisplatină, sau cu cisplatină şi epirubicină, sau cu epirubicină şi oxaliplatină. Doza variază între 200- 1000 mg/m^2 suprafaţă corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de câteva zile şi repetată ciclic în funcţie de schema de tratament.

În cazul cancerelor care implică partea inferioară a esofagului, se recomandă de obicei chimioterapia perioperativă cu schema ECF (epirubicină, cisplatină, 5-fluorouracil). Doza recomandată de 5-fluorouracil este de 200 mg/m^2 suprafaţă corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 3 săptămâni şi repetată ciclic.
Referitor la administrarea de 5-fluorouracil/cisplatină în asociere cu radioterapie, vă rugăm să consultaţi literatura de specialitate.

Cancer pancreatic:
De preferinţă, 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu acid folinic sau gemcitabină. Doza variază între 200-500 mg/m^2 suprafaţă corporală pe zi, administrată în bolus intravenos sau prin perfuzie intravenoasă, în funcţie de schema de tratament, şi repetată ciclic.

Cancerul capului şi al gâtului:
De preferinţă, 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu cisplatină sau carboplatină. Doza variază între 600-1200 mg/m^2 suprafaţă corporală pe zi, administrată prin perfuzie intravenoasă continuă timp de câteva zile şi repetată ciclic în funcţie de schema de tratament.

Referitor la administrarea de 5-fluorouracil/cisplatină sau carboplatină în asociere cu radioterapie, vă rugăm să consultaţi literatura de specialitate.

<u>Grupe speciale de pacienţi</u>

Insuficiență renală sau hepatică
Se recomandă precauţie şi este posibil să fie necesară reducerea dozei la pacienţii cu insuficiență renală sau hepatică.

<u>Copii şi adolescenţi</u>

Fluorouracilul nu este recomandat pentru utilizarea la copii, din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranţă şi eficacitate.

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici dar, la stabilirea dozei, trebuie să se ia în considerare orice afecțiune concomitentă.

4.3 Contraindicaţii

Fluorouracil este contraindicat la pacienții care:

- Au hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Au infecţii potențial grave (de exemplu, herpes zoster, varicelă).
- Au un status avansat de debilitate.
- Prezintă supresie a măduvei osoase în urma radioterapiei sau a tratamentului cu alte medicamente antineoplazice.
- Pentru abordarea terapeutică a bolii non-maligne.
- Au insuficienţă hepatică severă
- Au fost tratați cu brivudină, sorivudină sau analogii lor înrudiți chimic, care sunt inhibitori potenţi ai enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD), care metabolizează 5-FU (vezi pct. 4.5). Fluorouracilul nu trebuie administrat în decurs de 4 săptămâni de la tratamentul cu brivudină, sorivudină sau cu analogii lor înrudiți chimic
- Fluorouracil (5-FU) nu trebuie administrat pacienților homozigoți pentru dihidropirimidin dehidrogenază (DPD).
- Sunt femei care alăptează (vezi punctul 4.6).
- Au deficit total de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) cunoscut (vezi pct 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Se recomandă ca fluorouracilul să fie administrat numai de către sau sub supravegherea unui medic calificat, care cunoaşte utilizarea antimetaboliţilor potenţi şi dispune de dotările necesare pentru monitorizarea regulată a efectelor clinice, biochimice şi hematologice pe durata administrării şi ulterior acesteia.

Toţi pacienţii trebuie spitalizaţi pentru tratamentul iniţial.

Efecte hematologice
Fluorouracilul poate produce mielosupresie (incluzând, dar fără a se limita la, leucopenie, granulocitopenie, pancitopenie și trombocitopenie).

Tratamentul adecvat cu fluorouracil este urmat de obicei de leucopenie, cel mai scăzut număr de leucocite fiind observat de obicei între a 7-a şi a 14-a zi a primului ciclu, însă cu întârzieri ocazionale de până la 20 de zile. De obicei, numărul de leucocite revine la normal până în ziua 30. Se recomandă monitorizarea zilnică a numărului de trombocite şi de leucocite, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite scade sub 100,000 pe mm^3 sau numărul de leucocite scade sub 3,500 pe mm^3. Dacă numărul total este sub 2000 pe mm^3, şi în special dacă se produce granulocitopenia, se recomandă ca pacientul să fie izolat în spital, ca măsură de protecţie, şi tratat cu măsurile corespunzătoare pentru prevenţia infecţiei sistemice.

Consecințele clinice ale mielosupresiei severe includ infecțiile. Aceste infecții pot fi ușoare, dar pot fi severe și, uneori, letale.

Efecte gastrointestinale

De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de ulceraţie bucală sau dacă există dovezi ale efectelor adverse gastrointestinale cum sunt stomatita, diareea, hemoragia tractului gastrointestinal sau hemoragie în orice alt loc. Raportul dintre doza eficace şi doza toxică este mic, şi este improbabilă producerea unui răspuns terapeutic fără un anumit grad de toxicitate. Prin urmare, se recomandă atenţie în selectarea pacienţilor şi ajustarea dozelor. Tratamentul trebuie întrerupt în caz de toxicitate severă.

Pacienți cu risc special
Fluorouracilul trebuie utilizat cu extremă prudență la pacienții la care s-a efectuat anterior iradiere pelviană cu doze mari sau la cei tratați cu agenți alchilanți și la cei care prezintă o implicare extinsă a măduvei osoase din cauza tumorilor metastazate. Tratamentul cu fluorouracil poate potența necroza cauzată de radiații.

Pacienții tratați cu fenitoină concomitent cu fluorouracil trebuie să fie supuși unor teste regulate, din cauza posibilității unei concentrații plasmatice crescute a fenitoinei (vezi pct. 4.5).

Trebuie acordată o atenție deosebită în tratamentul pacienților vârstnici sau debilitați, deoarece acești pacienți pot prezenta un risc crescut de toxicitate severă.

Insuficiență renală și hepatică
Fluorouracilul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție renală sau hepatică redusă sau icter.

Cardiotoxicitate
Cardiotoxicitatea a fost asociată cu terapia cu fluoropirimidină, incluzând infarct miocardic, angină, aritmii, miocardită, șoc cardiogen, moarte subită, cardiomiopatie de stres (sindrom takotsubo) și modificări electrocardiografice (inclusiv cazuri foarte rare de prelungire a QT). Aceste evenimente adverse sunt mai frecvente la pacienții care primesc perfuzie continuă de 5-fluorouracil decât în injecție în bolus. Antecedentele de boală coronariană pot fi un factor de risc pentru unele reacțiile adverse cardiace. Prin urmare, trebuie avută grijă în tratarea pacienților care au suferit dureri toracice în timpul schemelor de tratament sau la pacienții cu antecedente de boli cardiace. Funcția cardiacă trebuie monitorizată în mod regulat în timpul tratamentului cu fluorouracil. În caz de cardiotoxicitate severă, tratamentul trebuie întrerupt.

Efecte imunosupresoare
Vaccinarea cu un vaccin viu trebuie evitată la pacienții tratați cu 5-fluorouracil, din cauza potențialului de infecții grave sau letale. Trebuie evitat contactul cu persoanele vaccinate recent cu vaccin cu virusul poliomielitic. Pot fi administrate vaccinuri cu agenți nonviabili sau inactivate; cu toate acestea, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

Sindrom mână-picior
Administrarea de fluorouracil a fost asociată cu apariția sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară, cunoscut și sub numele de sindrom mână-picior. Fluorouracilul în perfuzie continuă poate crește incidența și severitatea eritrodisesteziei palmo-plantare. Întreruperea tratamentului este urmată de o rezoluție treptată, în decurs de 5 până la 7 zile.

Encefalopatie
Cazurile de encefalopatii (inclusiv encefalopatia hiperamoniemică, leuconcefalopatie, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă [SEPR])) asociate cu tratamentul cu 5-fluorouracil au fost raportate din surse de după începerea comercializării. Semnele sau simptomele encefalopatiei sunt starea mentală alterată, confuzie, dezorientare, comă sau ataxie. Dacă un pacient dezvoltă oricare dintre aceste simptome, opriți tratamentul și testați imediat nivelul de amoniu seric. În caz de valori crescute ale amoniului seric se inițiază terapia de reducere a amoniului. Encefalopatia hiperamoniemică apare adesea împreună cu acidoza lactică.

Este necesară prudență atunci când se administrează fluorouracil la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică. Pacienții cu funcție renală și/sau hepatică afectată pot avea un risc crescut de hiperamoniemie și encefalopatie hiperamoniemică.

Sindromul de liză tumorală

Cazuri de sindrom de liză tumorală asociată cu tratamentul cu fluorouracil au fost raportate din surse ulterioare punerii pe piață. Pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală (de exemplu cu insuficiență renală, hiperuricemie, încărcătură tumorală mare, progresie rapidă) trebuie monitorizați îndeaproape. Trebuie avute în vedere măsuri preventive (de exemplu, hidratare, corectarea concentrațiilor mari de acid uric).

Deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD):
Activitatea DPD are efect de limitare a vitezei în catabolizarea 5-fluorouracilului (vezi pct. 5.2). Pacienții cu deficit de DPD au, prin urmare, un risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine, care include spre exemplu stomatită, diaree, inflamație a mucoaselor, neutropenie și neurotoxicitate.
Toxicitatea asociată deficitului de DPD apare de obicei în timpul primului ciclu de tratament sau după o creștere a dozei.

Deficit total de DPD
Deficitul total de DPD este rar (0,01-0,5% din populația caucaziană). Pacienții cu deficit total de DPD au cel mai mare risc de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces și nu trebuie tratați cu fluorouracil soluție injectabilă/perfuzabilă (vezi pct. 4.3).

Deficit parțial de DPD
Deficitul parțial de DPD afectează estimativ 3-9% din populația caucaziană. Pacienții cu deficit parțial de DPD au un risc crescut de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces. Pentru a limita toxicitatea la acești pacienți, poate fi luată în considerare o reducere a dozei inițiale. Deficitul de DPD trebuie considerat un parametru de luat în seamă împreună cu alte măsuri de rutină pentru reducerea dozei. Reducerea dozei inițiale poate afecta eficacitatea tratamentului. În absența toxicității severe, dozele ulterioare pot fi crescute, cu monitorizarea atentă a pacientului.

Testarea deficitului de DPD
Înainte de inițierea tratamentului cu fluorouracil soluție injectabilă/perfuzabilă se recomandă testarea fenotipului și/sau genotipului, în ciuda incertitudinii privind metodologiile optime de testare pre-tratament. Trebuie avute în vedere ghidurile clinice aplicabile.

Caracterizarea genotipică a deficitului de DPD
Testarea pentru mutații rare ale genei DPYD înainte de începerea tratamentului poate identifica pacienții cu deficit de DPD.
Cele patru variante ale DPYD c.1905+1G>A [cunoscută și ca DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot determina absența completă sau reducerea activității enzimatice a DPD. Alte variante rare pot fi, de asemenea, asociate unui risc crescut de toxicitate severă sau care poate pune în pericol viața.
Anumite mutații homozigote și anumite mutații heterozigote compuse ale locusului genei DPYD (de exemplu, combinații ale celor patru variante cu cel puțin o alelă a variantei c.1905+1G>A sau c.1679T>G) determină absența completă sau aproape completă a activității enzimatice a DPD.
Pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (incluzând variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) prezintă un risc crescut de toxicitate severă, atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.
La pacienții caucazieni, frecvența genotipului heterozigot c.1905+1G>A în gena DPYD este în jur de 1%, 1,1% pentru variantele c.2846A>T, de 2,6-6,3% pentru variantele c.1236G>A/HapB3 și de 0,07 până la 0,1% pentru variantele c.1679T>G.
Datele privind frecvența celor patru variante ale DPYD la alte populații decât cea caucaziană sunt limitate. La momentul actual, cele patru variante ale DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate practic absente în populațiile de origine africană (-americană) sau asiatică.

Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD
Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea concentrației plasmatice de uracil (U), substrat endogen al DPD, înainte de începerea tratamentului.

Concentrațiile plasmatice mari de uracil înainte de începerea tratamentului sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. Cu toate că valorile-prag ale concentrațiilor plasmatice de uracil nu pot indica exact deficitul total sau parțial de DPD, o concentrație sanguină de uracil ≥ 16 ng/ml și < 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului parțial de DPD și trebuie asociată unui risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine. O concentrație sanguină de uracil ≥ 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului total de DPD și trebuie asociat unui risc de toxicitate la fluoropirimidine care poate pune în pericol viața sau care duce la deces.

Monitorizarea terapeutică a medicamentelor care conțin 5-fluorouracil (MTM)
MTM care conțin 5-fluorouracil poate îmbunătăți rezultatul clinic la pacienții cărora li se administrează 5-fluorouracil în perfuzie continuă, prin reducerea toxicității și îmbunătățirea eficacității. ASC țintă trebuie să fie între 20 și 30mg x oră/l.

Reacţii de fotosensibilitate
Unii pacienţi pot prezenta reacţii de fotosensibilitate în urma administrării de fluorouracil, se recomandă ca pacienţii să fie avertizaţi să evite expunerea prelungită la lumina solară (vezi pct. 4.8).

Asocierea 5-fluorouracilului cu acidul folinic
Profilul de toxicitate al 5-fluorouracilului poate fi potenţat sau modificat de acidul folinic. Cele mai frecvente manifestări sunt leucopenia, mucozita, stomatita şi/sau diareea care poate avea efectul de limitare a dozei. Atunci când 5-fluorouracilul şi acidul folinic sunt utilizate în asociere, doza de fluorouracil trebuie redusă mai mult în caz de toxicitate decât atunci când fluorouracilul este utilizat în monoterapie. Toxicităţile observate la pacienţii trataţi cu combinaţia de medicamente sunt similare calitativ cu cele observate la pacienţii trataţi cu 5-fluorouracil în monoterapie.

Toxicităţile gastrointestinale sunt observate mai frecvent şi pot fi mai severe, putând chiar să pună viaţa în pericol (în special stomatită şi diaree). În cazuri severe, tratamentul cu 5-fluorouracil şi acid folinic trebuie întrerupt, şi trebuie iniţiată terapia intravenoasă. Pacienţii trebuie instruiţi să se adreseze imediat medicului curant dacă apare stomatita (ulcere de gravitate uşoară până la moderată) şi/sau diareea (scaune apoase sau mişcări intestinale caracteristice diareii) de două ori pe zi.

Sodiu:
Fluorouracil Accord conţine 7,78 mmol (178,2 mg) sodiu per doza zilnică maximă (600 mg/m^2). Acest aspect trebuie luat în considerare de pacienţii care urmează un regim alimentar hiposodat.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Brivudină și sorivudină
Brivudina, sorivudina sau analogii lor înrudiți chimic inhibă ireversibil DPD, ceea ce duce la o creștere semnificativă a expunerii la fluorouracil. Acest lucru poate duce la creșterea toxicităților legate de fluoropirimidină, cu rezultat potențial letal. Prin urmare, fie se poate utiliza un alt tratament antiviral, fie trebuie să existe un interval de cel puțin 4 săptămâni între administrarea de brivudină, sorivudină sau analogii acestora și începerea tratamentului cu fluorouracil (vezi pct. 4.3). În caz de administrare accidentală de analogi nucleozidici care inhibă activitatea DPD la pacienții tratați cu fluorouracil, trebuie luate măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea fluorouracilului. Se recomandă spitalizarea imediată.

Agenți citotoxici
S-a raportat despre diverse medicamente că modulează biochimic eficacitatea antitumorală sau toxicitatea fluorouracilului. Printre cele mai frecvente se numără metotrexat, metronidazol, acid folinic, interferon alfa şi alopurinol.

Folinat de calciu (acid folinic)
Acidul folinic sporește legarea fluorouracilului la timidilat-sintetază. Atât eficacitatea, cât şi toxicitatea 5-fluorouracilului pot fi crescute atunci când 5-fluorouracilul este utilizat în asociere cu acidul folinic. Este posibil ca efectele secundare să fie mai pronunţate şi poate apărea diareea severă. Au fost observate cazuri de

diaree care pune în pericol viaţa atunci când 600 mg/m² de fluorouracil (cu administrare intravenoasă în bolus o dată pe săptămână) au fost administrate în asociere cu acid folinic.

În asociere cu alte substanţe mielosupresive, este necesară ajustarea dozelor. Radioterapia concomitentă sau anterioară poate impune reducerea dozelor. Este posibil ca toxicitatea antraciclinelor să fie crescută.

Trebuie evitată asocierea fluorouracilului cu clozapina, din cauza riscului crescut de agranulocitoză.

A fost raportată incidenţa crescută a infarctului cerebral la pacienţii cu cancer orofaringian trataţi cu 5-fluorouracil şi cisplatină.

Fenitoină
Concentrația plasmatică de fenitoină trebuie monitorizată cu regularitate la pacienții tratați cu fluorouracil și poate fi necesară reducerea dozei de fenitoină. Au fost raportate cazuri de toxicitate asociate cu concentrații plasmatice crescute de fenitoină în timpul utilizării concomitente a fenitoinei cu fluorouracil sau cu analogii acestuia. Nu au fost efectuate studii formale de interacțiune medicamentoasă cu fenitoina, dar se presupune că mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea izoenzimei CYP2C9 sau CYP2C19 de către fluorouracil (vezi pct. 4.4).

Warfarină
Au fost raportate valori crescute ale timpului de protrombină şi ale raportului internaţional normalizat la câţiva pacienţi stabilizaţi cu terapie cu warfarină în urma instituirii schemei de tratament cu fluorouracil. Răspunsul anticoagulant adecvat la warfarină și la alte terapii cu derivați cumarinici trebuie monitorizat în mod regulat la pacienții tratați cu fluorouracil.

Cimetidina, metronidazolul şi interferonul pot creşte concentraţia plasmatică a 5-fluorouracilului, crescând prin urmare toxicitatea 5-fluorouracilului.

Fluorouracilul potenţează acţiunea altor citostatice şi a radioterapiei (vezi pct. 4.2).

La pacienţii trataţi cu ciclofosfamidă, metotrexat şi 5-fluorouracil, adăugarea diureticelor tiazidice a determinat o scădere mai pronunţată a numărului de granulocite în comparaţie cu valorile pacienţilor cărora nu li s-au administrat tiazide.

Hepatotoxicitatea (creşterea fosfatazelor alcaline, a transaminazelor sau a bilirubinei) a fost observată frecvent la pacienţii cărora li s-a administrat 5-fluorouracil în asociere cu levamisol.

La pacienţii cu cancer mamar, s-a raportat că asocierea terapeutică a ciclofosfamidei, metotrexatului, 5-fluorouracilului şi tamoxifenului creşte riscul de evenimente tromboembolice.

Mucozita gravă, posibil de natură să pună în pericol viaţa, poate apărea în urma administrării concomitente de vinorelbină şi 5-fluorouracil/acid folinic.

Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată în cazul pacienţilor imunocompromişi.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei cu potențial fertil
Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să evite să rămână gravide și să utilizeze o metodă de contracepție foarte eficientă în timpul tratamentului cu fluorouracil și timp de cel puțin 6 luni după aceea. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, pacienta trebuie să fie informată pe deplin cu privire la potențialul pericol pentru făt și se recomandă consiliere genetică, dacă este adecvată și disponibilă.

Sarcina

Fluorouracilul poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat la gravide. Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide, cu toate acestea, au fost raportate malformații fetale și avorturi spontane. Pe baza efectelor teratogene detectate în studiile la animale, fluorouracilul poate fi considerat un agent care poate provoca malformații fetale (vezi punctul 5.3). Fluorouracilul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt. Au fost raportate sarcini reușite la pacientele care au utilizat chimioterapie în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru.

Alăptarea
Deoarece nu se ştie dacă fluorouracilul se excretă în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă dacă mama urmează tratament cu fluorouracil (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea
Efectele fluorouracilului asupra gonadelor și capacității de reproducere la oameni nu sunt pe deplin cunoscute. Cu toate acestea, studiile efectuate la animale indică o afectare a fertilității masculine și feminine (vezi pct. 5.3). De asemenea, medicamentele care inhibă sinteza ADN, ARN și a proteinelor (cum ar fi fluorouracilul), probabil interferează cu gametogeneza.

Bărbaţilor trataţi cu fluorouracil li se recomandă să nu conceapă copii pe durata tratamentului şi timp de până la 3 luni după încetarea acestuia. Consilierea cu privire la prezervarea fertilității trebuie solicitată înainte de tratament, atât de către pacienții de sex masculin, cât și de către cei de sex feminin, din cauza posibilităţii de producere a infertilităţii ireversibile induse de terapia cu fluorouracil.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii asupra capacităţii de a conduce vehicule şi a folosi utilaje.

Fluorouracilul poate induce reacţii adverse cum sunt greaţa şi vărsăturile. De asemenea, poate produce efecte asupra sistemului nervos şi modificări vizuale care pot interfera cu conducerea vehiculelor sau utilizarea maşinilor grele.

4.8 Reacţii adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu fluorouracil soluție injectabilă/perfuzabilă cu următoarele frecvențe:
Foarte frecvente (≥1/10),
Frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10),
Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100),
Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000),
Foarte rare (< 1/10000),
Cu frecvenţă necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:	
Foarte frecvente	Mielosupresie Neutropenie Trombocitopenie Leucopenie Agranulocitoză Anemie Pancitopenie
Frecvente	Neutropenie febrilă
Cu frecvenţă necunoscută	Granulocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar:	
Foarte frecvente	Bronhospasm Imunosupresie

Rare	Hipersensibilitate Reacție anafilactică Șoc anafilactic
Infecții și infestări:	
Foarte frecvente	Infecţii, Faringită
Frecvente	Sepsis
Cu frecvență necunoscută	Șoc septic, Septicemie neutropenică, Pneumonie, Infecție a tractului urinar, Celulită
Investigaţii diagnostice	
Frecvente	Modificare a electrocardiogramei
Tulburări endocrine:	
Rare	Valori crescute ale tiroxinei Valori crescute ale triiodotironinei
Tulburări metabolice și de nutriție:	
Foarte frecvente	Hiperuricemie
Mai puțin frecvente	Deshidratare
Cu frecvență necunoscută	Apetit alimentar scăzut, acidoza lactică sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice:	
Mai puțin frecvente	Stare euforică
Rare	Stare de confuzie
Foarte rare	Dezorientare
Tulburări ale sistemului nervos:	
Mai puțin frecvente	Nistagmus Cefalee Amețeală Simptome ale bolii Parkinson Semne piramidale Somnolență
Foarte rare	Leucoencefalopatie Sindrom cerebelos Dizartrie Miastenie Afazie Convulsii Comă
Cu frecvență necunoscută	Neuropatie periferică, Epilepsie Encefalopatiae hiperamonemică Sindromul encefalopatiei reversibile posterioare (SERP)
Tulburări renale și ale căilor urinare:	
Rare	Insuficiență renală
Tulburări oculare:	
Mai puțin frecvente	Lăcrimare crescută Vedere încețoșată Tulburări ale mișcărilor oculare

	Nevrită optică Diplopie Scădere a acuității vizuale Fotofobie Conjunctivită Blefarită Ectropion Dacriostenoză
Tulburări cardiace:	
Foarte frecvente	Semne ECG de ischemie miocardică
Frecvente	Infarct miocardic, Angina pectorală
Mai puțin frecvente	Aritmie Ischemie miocardică Miocardită Insuficiență cardiacă Cardiomiopatie congestivă Șoc cardiac
Foarte rare	Stop cardiac Moarte cardiacă subită
Cu frecvență necunoscută	Tromb intracardiac Pericardită Cardiomiopatie de stres (sindrom takotsubo)
Tulburări vasculare:	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Rare	Ischemie cerebrală Ischemie intestinală Ischemie periferică Sindrom Raynaud Tromboembolism Tromboflebită
Cu frecvență necunoscută	Hemoragie
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Inflamație a mucoaselor Stomatită Esofagită Proctită Anorexie Diaree Greață Vărsături
Mai puțin frecvente	Ulcer gastro-intestinal Hemoragie gastro-intestinală Exfoliere a mucoasei gastro-intestinale
Cu frecvență necunoscută	Melena Pneumatoză intestinală
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Afecțiuni hepatocelulare
Foarte rare	Necroză hepatică Scleroză biliară

	Colecistită
Afecțiuni cutanate și țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (Sindromul mână-picior)
Mai puțin frecvente	Dermatită Xerodermie Fisuri erozive Eritem Erupție maculopapulară pruriginoasă Exantem Urticarie Fotosensibilitate Hiperpigmentare a pielii Hiperpigmentare sau depigmentare în apropierea venelor Pigmentare a unghiilor Distrofie a unghiilor Tulburări ale patului unghial Paronichie Onicoliză
Cu frecvență necunoscută	Lupus eritematos cutanat
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	
Mai puțin frecvente	Azoospermie Tulburare de ovulație
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Vindecare întârziată a rănilor Epistaxis Stare generală de rău Astenie Oboseală
Cu frecvență necunoscută	Piurexie, Durere toracică Modificări de culoare la nivelul locului de injectare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mielosupresie
Debutul observat al mielosupresiei a variat între 7-10 zile, nadirul între 9-14 zile, iar recuperarea a avut loc între 21-28 zile.

Tulburări cardiace
Reacțiile adverse cardiotoxice apar, în principal, în timpul sau la câteva ore după primul ciclu de tratament. Există un risc crescut de cardiotoxicitate la pacienții cu boală coronariană anterioară sau cardiomiopatie (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare
Au fost raportate cazuri fatale de necroză hepatică.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele mari sau tratamentul prelungit cu fluorouracil pot duce la simptome de intoxicaţie care pun viaţa în pericol, cum ar fi: greaţă, vărsături, diaree, ulceraţii şi hemoragii gastrointestinale, deprimare a măduvei osoase (inclusiv trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză).

Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului şi măsuri de susţinere (vezi pct. 4.4).

Pacienţii care au fost expuşi unei supradoze de fluorouracil trebuie monitorizaţi hematologic timp de cel puţin patru săptămâni. În caz de apariţie a anormalităţilor, trebuie instituită terapia corespunzătoare.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici; Antimetaboliți; Analogi ai bazelor pirimidinice
Codul ATC: L01BC02.

Mecanism de acțiune
Fluorouracilul este un analog al uracilului, o componentă a acidului ribonucleic. Se consideră că medicamentul funcţionează ca un antimetabolit. După conversia intracelulară în dezoxinucleotida activă, interferează cu sinteza ADN-ului prin blocarea conversiei acidului dezoxiuridilic în acid timidilic de către enzima celulară timidilat sintetază. De asemenea, fluorouracilul poate fi încorporat în ARN, interferând cu sinteza ARN-ului.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbție
În urma administrării intravenoase rapide (10 - 15 mg/kg), concentrațiile plasmatice maxime (24 - 125 micrograme/ml) sunt atinse în câteva minute.

Distribuție
După administrarea intravenoasă, fluorouracilul este distribuit în apa din organism şi dispare din sânge în decurs de 3 ore. Este absorbit preferenţial de ţesuturile şi tumorile cu diviziune activă după conversia în nucleotida corespunzătoare. Fluorouracilul pătrunde uşor în lichidul cefalorahidian (LCR) şi în ţesutul cerebral.

Metabolizare
5-fluorouracilul este catabolizat de enzima dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) până la mult mai puțin toxicul dihidro-5-fluorouracil (FUH2). Dihidropirimidinaza scindează inelul pirimidinic pentru a produce acid 5-fluoro-ureidopropionic (FUPA). În cele din urmă, β-ureido-propionaza clivează FUPA la α-fluoro-β-alanină (FBAL) care este filtrată în urină. Activitatea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD) este etapa de limitare a vitezei. Deficitul de DPD poate duce la creșterea toxicității 5-fluorouracilului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Partea principală a fluorouracilului este rapid metabolizată în ficat în metaboliți inactivi din punct de vedere farmacologic.

Eliminare
După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este în medie de 16 minute şi este dependent de doză. În urma administrării intravenoase a unei doze unice de fluorouracil, aproximativ 15% din doză se excretă în urină fără modificări în decurs de 6 ore; peste 90% din această proporţie se excretă

în prima oră. Restul este metabolizat preponderent în ficat, prin mecanismele uzuale ale organismului de metabolizare a uracilului.

Grupe speciale de pacienți
La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, matabolizarea și/sau eliminarea fluorouracilului este redusă, ceea ce ar putea necesita reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Efectele adverse ale fluorouracilului au fost raportate în studiile cu doze repetate efectuate la șobolani, pisici și câini. Principalele organe țintă pentru toxicitate la șobolani au fost tractul gastrointestinal, sistemul hemolimfopoietic, ficatul, rinichii și testiculele. S-a observat cardiotoxicitate la șobolani și neurotoxicitate la pisici și câini.

Fluorouracilul a fost genotoxic în majoritatea studiilor efectuate *in vitro* sau *in vivo*.

Datele non-clinice nu sunt concludente în ceea ce privește carcinogenitatea. Cu toate acestea, riscul de carcinogenitate nu poate fi exclus în totalitate.

Constatările din studiile de toxicitate cu doze repetate indică faptul că fluorouracilul are un impact potențial asupra funcției de reproducere și fertilității la șobolanii masculi. Fluorouracilul a fost toxic pentru organele de reproducere masculine, provocând modificări în organizarea cromozomială a spermatogoniilor, inhibarea diferențierii spermatogoniilor și infertilitate tranzitorie la șobolanii masculi. Administrarea unei doze de ≥ 25 mg/kg (0,33 x o doză de 12 mg/kg utilizată la om, pe baza suprafeței corporale) săptămânal timp de 3 săptămâni la șobolani femele a avut ca rezultat reducerea fertilității femelelor, pierderi preimplantare și creștere a incidenței anomaliilor cromozomiale la embrioni.

Fluorouracilul a fost fetotoxic și teratogen la șoareci, șobolani și hamsteri. Pe baza efectelor teratogene detectate în studiile la animale (în care dozele utilizate au fost de 1 până la 3 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om), fluorouracilul poate fi considerat un agent care poate provoca malformații fetale. Printre malformațiile fetale se numără palatoschizis, defecte scheletice și apendice și cozi deformate. Efectele potențiale ale fluorouracilului asupra dezvoltării peri și postnatale nu au fost studiate la animale. Cu toate acestea, la șobolani s-a constatat că fluorouracilul traversează bariera placentară și provoacă mortalitate fetală.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Fluorouracil este incompatibil cu acid folinic, carboplatină, cisplatină, citarabină, diazepam, doxorubicină, droperidol, filgrastim, azotat de galiu, metotrexat, metoclopramidă, morfină, ondansetron, nutriţie parenterală, vinorelbină, alte antracicline.

Soluţiile formulate sunt alcaline şi se recomandă evitarea amestecului cu medicamente sau preparate acide. În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a flaconului nedeschis:
2 ani.

Perioada de valabilitate a flaconului după deschidere:
A se utiliza imediat după deschidere

Perioada de valabilitate după diluare
În uz: stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C în cazul diluării cu soluție de glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau cu apă pentru preparate injectabile, la concentrația de fluorouracil 0,98 mg/ml.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul şi condiţiile de păstrare a preparatului diluat înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 de ore la 2-8°C, cu excepţia cazului în care diluarea s-a făcut în condiţii aseptice controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A nu se păstra la frigider sau congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Fluorouracil Accord are un pH de 8,9 iar medicamentul prezintă stabilitate maximă la valori ale pH-ului cuprinse între 8,6 şi 9,4

Pentru condiţiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

Dacă se formează un precipitat în urma expunerii la temperaturi scăzute, refaceți soluția prin încălzire la 60°C şi agitarea puternică a recipientului. Lăsaţi să se răcească la temperatura corpului înainte de utilizare.
Medicamentul trebuie eliminat dacă soluţia este de culoare brună sau galben închis.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Fluorouracil soluţie injectabilă 50 mg/ml, 5 ml este disponibil în flacoane din sticlă incoloră de tip I, de 5 ml, cu dop din cauciuc.
Fluorouracil soluţie injectabilă 50 mg/ml, 10 ml este disponibil în flacoane din sticlă incoloră de tip I, de 10 ml, cu dop din cauciuc.
Fluorouracil soluţie injectabilă 50 mg/ml, 20 ml este disponibil în flacoane din sticlă incoloră de tip I, de 20 ml, cu dop din cauciuc.
Fluorouracil soluţie injectabilă 50 mg/ml, 50 ml este disponibil în flacoane din sticlă incoloră de tip I, de 50 ml, cu dop din cauciuc.
Fluorouracil soluţie injectabilă 50 mg/ml, 100 ml este disponibil în flacoane din sticlă incoloră de tip I, de 100 ml, cu dop din cauciuc.

Mărimi de ambalaj:
Cutie cu 1 flacon a 5 ml
Cutie cu 1 flacon a 10 ml
Cutie cu 1 flacon a 20 ml
Cutie cu 1 flacon a 50 ml
Cutie cu 1 flacon a 100 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminare

Recomandări pentru manipularea medicamentelor citotoxice

Fluorouracil trebuie administrat numai de către sau sub supravegherea unui medic calificat, cu experienţă în utilizarea chimioterapiei în tratamentul cancerului.

Fluorouracil soluție injectabilă sau perfuzabilă trebuie preparat pentru administrare numai de către profesioniști care au fost instruiți în utilizarea sigură a preparatului. Pregătirea trebuie efectuată numai într-o nișă sau cameră aseptică dedicată pentru prepararea citotoxicelor.

În caz de vărsare accidentală, manipulantul trebuie să se echipeze cu mănuşi, mască facială, protecţie oculară, şorţ şi mop de unică folosinţă şi să şteargă substanţa vărsată cu un material absorbant păstrat la îndemână în acest scop. Apoi zona trebuie curăţată şi toate materialele contaminate trebuie puse în saci pentru deşeuri citotoxice, care vor fi sigilaţi în vederea incinerării.

Contaminare
Fluorouracilul este iritant, trebuie evitat contactul cu pielea și mucoasele.

În cazul contactului cu pielea sau ochii, zona afectată trebui spălată din abundenţă cu apă sau soluţie salină normală. Un unguent cu hidrocortizon 1% se poate utiliza pentru tratarea senzaţiei trecătoare de usturime a pielii. Trebuie solicitat consult medical dacă sunt afectaţi ochii sau dacă preparatul este inhalat sau ingerat.

Primul ajutor
Contact cu ochii: lavaj imediat cu apă şi solicitaţi consult medical.

Contact cu pielea: spălaţi bine cu apă şi săpun şi îndepărtaţi îmbrăcămintea contaminată.

Inhalare, ingestie: solicitaţi consult medical.

Recomandări de preparare:
a) Medicamentele chimioterapice trebuie preparate pentru administrare numai de către profesionişti instruiţi pentru utilizarea sigură a preparatului.

b) Operaţiunile cum sunt reconstituirea pulberii şi transferul în seringi trebuie realizate exclusiv în zona special desemnată.

c) Personalul care realizează aceste proceduri trebuie să fie echipat corespunzător cu îmbrăcăminte specială, două perechi de mănuşi dintre care una din latex şi una din PVC (mănuşile din latex fiind purtate sub cele din PVC), ca precauţie împotriva diferenţelor de permeabilitate la diversele antineoplazice şi protecţie oculară. Trebuie să se utilizeze întotdeauna seringi şi dispozitive Luerlock, atât în pregătirea cât şi în administrarea medicamentelor citotoxice.

(d) Femeilor gravide care fac parte din personalul sanitar li se recomandă să nu manipuleze agenţi chimioterapici.

(e) Consultaţi ghidurile locale înainte de a începe.

Eliminare
Seringile, recipientele, materialele absorbante, soluţia şi orice alte materiale contaminate trebuie puse într-un sac de plastic gros sau alt recipient impermeabil, etichetate drept deşeuri citotoxice şi incinerate la minimum 700°C.

Inactivarea chimică se poate realiza cu soluţie de hipoclorit de sodiu 5% timp de 24 de ore.

Instrucţiuni de utilizare

Solvenţi

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C în cazul diluării cu soluţie de glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau cu apă pentru preparate injectabile, la concentraţia de fluorouracil 0,98 mg/ml.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul şi condiţiile de depozitare a preparatului diluat înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi în mod normal nu trebuie să depăşească 24 de ore la 2-8°C, cu excepţia cazului în care diluarea s-a făcut în condiţii aseptice controlate şi validate.

Medicamentul trebuie eliminat dacă soluţia este de culoare brună sau galben închis.

Cantitatea de soluţie rămasă trebuie eliminată după utilizare; a nu se utiliza pentru preparate multidoză.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

12866/2019/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri autorizaţiei - Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024