

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fluorouracil Accord 50 mg/ml injekčný a infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 50 mg fluóruracilu (vo forme sodnej soli, ktorá vzniká *in situ*).

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 250 mg fluóruracilu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg fluóruracilu.

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 1000 mg fluóruracilu.

Jedna 50 ml injekčná liekovka obsahuje 2500 mg fluóruracilu.

Jedna 100 ml injekčná liekovka obsahuje 5000 mg fluóruracilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný a infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok s pH v rozmedzí od 8,6 do 9,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fluóruracil je indikovaný u dospelých.

Fluorouracil Accord sa indikuje na liečbu nasledovných zhubných nádorov a chorôb:

- pri liečbe metastatického karcinómu kolorekta,
- ako adjuvančná liečba rakoviny hrubého čreva a konečníka,
- pri liečbe pokročilej rakoviny žalúdka,
- pri liečbe pokročilej rakoviny pankreasu,
- pri liečbe pokročilej rakoviny pažeráka,
- pri liečbe pokročilej alebo metastatickej rakoviny prsníka,
- ako adjuvančná liečba u pacientov s operovateľnou primárnou invazívnou formou rakoviny prsníka,
- pri liečbe neoperovateľného lokálne pokročilého skvamózneho karcinómu hlavy a krku u pacientov, ktorí ešte nepodstúpili liečbu,
- pri liečbe lokálne rekurentných alebo metastatických skvamózných karcinómov hlavy a krku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

5-fluóruracil sa má podávať len pod dozorom kvalifikovaného lekára, ktorý má dostatočné skúsenosti s cytotoxickou liečbou.

Pacienti musia byť počas liečby pozorne a opakovane sledovaní. Pred každou liečbou sa má zvážiť riziká a prínosy pre každého pacienta.

Spôsob podávania

5-fluóruracil sa môže podávať intravenóznou injekciou ako bolusová dávka, infúzia alebo kontinuálna infúzia až po dobu niekoľkých dní.

Toto sú všeobecné pokyny. V prípade ďalších (aktuálnych) odporúčaní sa obráťte na miestne alebo medzinárodné smernice.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou lieku alebo pred jeho podaním.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Intravenózne podanie:

Dávka 5-fluóruracilu a rozpis liečby závisia od zvoleného liečebného režimu, indikácii, celkového zdravotného stavu a predchádzajúcej liečby pacienta. Liečebné režimy sa môžu líšiť podľa kombinácie 5-fluóruracilu s inými cytotoxickými látkami alebo dávky súbežne užívané kyseliny listovej.

O počte liečebných cyklov má rozhodnúť ošetrujúci lekár na základe miestnych liečebných protokolov a smerníc; pričom sa má brať do úvahy úspech liečby a tolerancia u jednotlivých pacientov.

Počiatočná liečba sa má podať v nemocnici.

Znížiť dávku sa odporúča u pacientov v nasledujúcich prípadoch:

1. kachexia
2. závažný chirurgický zákrok v priebehu posledných 30 dní
3. zníženie funkcie kostnej drene
4. porucha funkcie pečene alebo obličiek

Dospelí a starší pacienti užívajúci 5-fluóruracil majú byť sledovaní pred každou dávkou pre prípad výskytu hematologickej (krvné doštičky, biele krvinky a počet granulocytov), gastrointestinálnej (stomatitída, hnačka, krvácanie z gastrointestinálneho traktu) a neurologickej toxicity, a ak je to nutné, môže sa dávka 5-fluóruracilu znížiť alebo vysadiť.

Nutnosť znížiť alebo vysadiť dávku lieku závisí od výskytu nežiadúcich účinkov: Hematologická toxicita, ako je znížený počet leukocytov ($\leq 3500/\text{mm}^3$) a/alebo krvných doštičiek ($\leq 100000/\text{mm}^3$), môže byť dôvodom na prerušenie liečby. O obnovení liečby musí rozhodnúť ošetrujúci lekár na základe klinického obrazu.

Kolorektálny karcinóm:

5-fluóruracil sa požíva pri niekoľkých liečebných režimov rakoviny hrubého čreva a konečníka. Odporúčané použitie 5-fluóruracilu je v kombinácii s kyselinou listovou. Bežne používané liečebné režimy spočívajú v kombinácii 5-fluóruracilu a kyseliny listovej s ďalšími chemoterapeutickými látkami, ako je irinotekán (FOLFIRI a FLIRI), oxaliplatina (FOLFOX) alebo spolu inotekán aj oxaliplatina (FOLFIRINOX).

Bežné dávky 5-fluóruracilu sa pohybujú od 200 do 600 mg/m² povrchu tela. Veľkosť dávky takisto závisí od spôsobu jej podania ako intravenózna bolusová dávka alebo ako intravenózna infúzia.

Rozpis dávkovania sa takisto líši podľa chemoterapeutického režimu, a dávka 5-fluóruracilu sa môže

opakovať týždenne, dvakrát mesačne alebo mesačne.

Počet liečebných cyklov sa líši podľa liečebných režimov a takisto závisí na klinických rozhodnutiach vychádzajúcich z úspechu liečby a tolerancie.

Rakovina prsníka:

5-fluóruracil sa bežne používa pri chemoterapeutických režimov v kombinácii s cyklofosfamidom a metotrexátom (CMF) alebo epirubicinom, cyklofosfamidom (FEC) alebo metotrexátom a leukovorínom (MFL). Bežná dávka sa pohybuje medzi 500 – 600 mg/m² povrchu tela formou intravenózneho bolusového dávkovania s opakovaním každé 3 – 4 týždne podľa potreby. Pri adjuvantnej liečbe primárnej invazívnej forme rakoviny prsníka sa liečba zvyčajne opakuje po 6 cykloch.

Rakovina žalúdka a rakovina gastroezofágového spojenia:

V súčasnej dobe sa odporúča perioperačná chemoterapia s ECF režimom (epirubicín, cisplatina, 5-fluóruracil). Odporúčaná dávka 5-fluóruracilu je 200 mg/m² povrchu tela denne formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu 3 týždňov. Odporúča sa 6 cyklov, a to v závislosti na úspechu liečby a tolerancii pacienta na liek.

Rakovina pažeráka:

5-fluóruracil sa bežne kombinuje s cisplatinou; alebo cisplatinou a epirubicínom; alebo epirubicínom a oxaliplatinou. Dávky sa pohybujú medzi 200 – 1000 mg/m² povrchu tela formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu niekoľkých dní a opakujú cyklicky na základe liečebného režimu.

Čo sa týka rakoviny dolnej časti pažeráka, bežne sa odporúča perioperačná chemoterapia s ECF režimom (epirubicín, cisplatina, 5-fluóruracil). Odporúčaná dávka 5-fluóruracilu je 200 mg/m² povrchu tela denne formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu 3 týždňov a opakuje sa cyklicky.

V prípade podávania 5-fluóruracilu/cisplatiny v kombinácii s rádioterapiou si preštudujte príslušnú dokumentáciu.

Rakovina pankreasu:

Odporúčané použitie 5-fluóruracilu je v kombinácii s kyselinou listovou alebo gemcitabínom. Dávkovanie sa pohybuje medzi 200 – 500 mg/m² povrchu tela denne formou intravenózneho bolusového dávkovania alebo kontinuálnej intravenózneho infúzie, a to v závislosti od liečebného režimu, a opakuje sa cyklicky.

Rakovina hlavy a krku:

Odporúčané použitie 5-fluóruracilu je v kombinácii s cisplatinou alebo karboplatinou. Dávkovanie sa pohybuje medzi 600 – 1200 mg/m² povrchu tela denne formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu niekoľkých dní a opakuje sa cyklicky v závislosti na liečebnom režime.

V prípade podávania 5-fluóruracilu/cisplatiny alebo karboplatiny v kombinácii s rádioterapiou si preštudujte príslušnú dokumentáciu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa odporúča opatrnosť. Môže byť potrebné dávku znížiť.

Pediatrická populácia

Fluóruracil sa neodporúča používať u detí, lebo neexistujú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti

U starších pacientov sa neodporúča žiadna úprava dávky, ale pri určovaní dávky je potrebné vziať do úvahy akékoľvek sprievodné ochorenia.

4.3 Kontraindikácie

Fluóruracil je kontraindikovaný u pacientov, ktorý:

- majú známu precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- majú potenciálne závažné infekcie (napr. *herpes zoster*, *varicella*);
- sú závažne oslabení;
- majú útlm kostnej drene po rádioterapii alebo liečbe inými cytostatikami;
- podstupujú liečbu nemalígneho ochorenia;
- majú závažnú poruchu funkcie pečene;
- boli liečení brivudínom, sorivudínom a ich chemicky príbuznými analógmi, čo sú silné inhibítory dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD), enzýmu metabolizujúceho 5-FU (pozri časť 4.5).
Fluóruracil sa nesmie podávať počas 4 týždňov od liečby brivudínom, sorivudínom alebo ich chemicky príbuznými analógmi.
- Fluóruracil (5-FU) sa nesmie podávať pacientom s homozygotnou mutáciou v enzýmu dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD).
- sú dojčiacie ženy (pozri časť 4.6);
- majú známy úplný nedostatok dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fluóruracil sa odporúča podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s používaním silných antimetabolitov a má k dispozícii vybavenie na pravidelné monitorovanie klinických, biochemických a hematologických účinkov počas podávania a po ňom.

Všetci pacienti majú byť pre počiatočnú liečbu hospitalizovaní.

Hematologické účinky

Fluóruracil môže spôsobiť myelosupresiu (mimo iné vrátane leukopénie, granulocytopenie, pancytopenie a trombocytopenie).

Po primeranej liečbe fluóruracilom obvykle nasleduje leukopénia. Najnižší počet bielych krviniek, sa zvyčajne pozoruje medzi 7. a 14. dňom prvého cyklu liečby, ale niekedy sa oneskorí na 20. deň. Počet sa väčšinou vráti do normálu do 30. dňa. Odporúča sa denne monitorovať počet krvných doštičiek a bielych krviniek a liečba sa má zastaviť, ak počet krvných doštičiek klesne pod $100\,000/\text{mm}^3$ alebo počet bielych krviniek klesne pod $3\,500/\text{mm}^3$. Ak je celkový počet nižší ako $2\,000/\text{mm}^3$, a obzvlášť, ak sa objaví granulocytopenia, odporúča sa umiestniť pacienta do ochrannej izolácie v nemocnici a zabezpečiť primeranú liečbu a opatrenia, aby sa zabránilo systémovej infekcii.

Klinické dôsledky závažnej myelosupresie zahŕňajú infekcie. Tieto infekcie môžu byť mierne, ale môžu byť závažné a niekedy smrteľné.

Gastrointestinálne účinky

Liečba sa má zastaviť aj pri prvých prejavoch ústnej ulcerácie alebo ak sa prejavia gastrointestinálne vedľajšie účinky, ako stomatitída, hnačka, krvácanie z gastrointestinálneho traktu alebo krvácanie v akomkoľvek mieste. Pomer medzi účinnou a toxickou dávkou je malý a terapeutická odpoveď sa neočakáva bez istého stupňa toxicity. Preto treba venovať pozornosť výberu pacientov a úprave dávkovania. V prípade závažnej toxicity je potrebné liečbu ukončiť.

Pacienti so zvláštnym rizikom

Fluórouracil sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov, ktorí predtým podstúpili ožarovanie panvy vysokými dávkami alebo liečbu alkylačnými látkami, a u tých, ktorí majú rozsiahle postihnutie kostnej drene metastatickými nádormi. Liečba fluórouracilom môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku nekrózy spôsobené ožarovaním.

Pacienti užívajúci fenytoín spolu s fluórouracilom sa majú pravidelne podliehať testom kvôli prípadnému zvýšeniu plazmovej hladiny fenytoínu (pozri časť 4.5).

Počas liečby sa má venovať mimoriadna pozornosť starším alebo oslabeným pacientom, pretože u týchto pacientov môže byť zvýšené riziko toxicity.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacientom so zníženou funkciou pečene alebo obličiek alebo so žltackou sa má fluórouracil podávať opatrne.

Kardiotoxicita

S liečbou fluoropyrimidínom súvisela kardiotoxicita, vrátane infarktu myokardu, angíny, arytmií, myokarditídy, kardiogénneho šoku, náhlejši smrti, stresovej kardiomyopatie (syndróm takotsubo) a elektrokardiografických zmien (vrátane veľmi zriedkavých prípadov predĺženia intervalu QT). Tieto nežiaduce účinky sú častejšie u pacientov, ktorým sa podáva kontinuálna infúzia 5-fluórouracilu, ako u pacientov, ktorým sa podáva bolusová injekcia. Predchádzajúca ischemická choroba srdca v anamnéze môže byť rizikovým faktorom pre vznik niektorých nežiaducich účinkov na srdce. Preto je potrebné venovať pozornosť pacientom, ktorí majú počas liečby bolesť na hrudi, alebo pacientom s ochorením srdca v anamnéze. Počas liečby fluórouracilom sa má pravidelne monitorovať funkcia srdca a srdcová činnosť. V prípade závažnej kardiotoxicity sa má liečba prerušiť.

Imunosupresívne účinky

U pacientov, ktorí dostávajú 5-fluórouracil, sa treba vyhnúť očkovaniu živou vakcínou kvôli možnosti vzniku závažných alebo smrteľných infekcií. Je potrebné vyhnúť sa kontaktu s ľuďmi, ktorí boli nedávno očkovaní vakcínou proti vírusu detskej obrny. Môžu sa podávať usmrtené alebo inaktivované vakcíny; odpoveď na takéto vakcíny však môže byť znížená.

Syndróm ruka-noha

Podávanie fluórouracilu sa spájalo s výskytom syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, tiež známeho ako syndróm ruka-noha. Fluórouracil podávaný ako kontinuálna infúzia môže zvýšiť výskyt a závažnosť palmárno-plantárnej erytrodyzestézie. Po prerušení liečby nasleduje postupné odznenie v priebehu 5 až 7 dní.

Encefalopatia

Prípady encefalopatií (vrátane hyperamonemickej encefalopatie, leukoencefalopatie, syndrómu posteriornej reverzibilnej encefalopatie [PRES]), ktoré súvisia s liečbou 5-fluórouracilom, boli hlásené z postmarketingových zdrojov. Prejavmi alebo príznakmi encefalopatie sú zmenený duševný stav, zmätenosť, dezorientácia, kóma alebo ataxia. Ak sa u pacienta vyskytne niektorý z týchto príznakov, ihneď ukončíte liečbu a skontrolujte sérové hladiny amoniaku. V prípade zvýšených sérových hladín amoniaku začnite liečbu pre zníženie hladiny amoniaku. Spolu s laktátovou acidózou sa často vyskytuje hyperamonemická encefalopatia.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní fluórouracilu pacientom s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene môže byť zvýšené riziko vzniku hyperamonémie a hyperamonemickej encefalopatie.

Syndróm nádorového rozpadu

Zo zdrojov po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady syndrómu nádorového rozpadu súvisiaceho s liečbou fluorouracilom. Pacienti so zvýšeným rizikom syndrómu nádorového rozpadu (napr. s poruchou funkcie obličiek, hyperurikémiou, vysokou záťažou nádorom, rýchlou progresiou) sa majú

pozorne sledovať. Majú sa zväžiť preventívne opatrenia (napr. hydratácia, úprava vysokých hladín kyseliny močovej).

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD)

Aktivita DPD obmedzuje rýchlosť katabolizmu 5-fluóruracilu (pozri časť 5.2). U pacientov s nedostatkom DPD preto existuje zvýšené riziko toxicity súvisiacej s fluórpyrimidínmi vrátane stomatitídy, hnačky, zápalu slizníc, neutropénie a neurotoxicity.

Toxicita súvisiaca s nedostatkom DPD zvyčajne nastáva počas prvého cyklu liečby alebo po zvýšení dávky.

Úplný nedostatok DPD

Úplný nedostatok DPD je zriedkavý (postihuje 0,01 – 0,5 % populácie belochov). Pacienti s úplným nedostatkom DPD sú vystavení vysokému riziku život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity a nesmú byť liečení liekom Fluorouracil Accord (pozri časť 4.3).

Čiastočný nedostatok DPD

Odhaduje sa, že čiastočný nedostatok DPD postihuje 3 – 9 % populácie belochov. Pacienti s čiastočným nedostatkom DPD sú vystavení zvýšenému riziku závažnej a potenciálne život ohrozujúcej toxicity. Pre zníženie tejto toxicity sa má zväžiť zníženie začiatkovej dávky. Nedostatok DPD sa má považovať za parameter, ktorý sa má zohľadniť spolu s inými bežnými opatreniami na zníženie dávky. Zníženie začiatkovej dávky môže mať vplyv na účinnosť liečby. Ak sa závažná toxicita nevyskytla, nasledujúce dávky môžu byť zvýšené pri pozornom sledovaní.

Vyšetrenie nedostatku DPD

Vyšetrenie fenotypu a/alebo genotypu pred začatím liečby liekom Fluorouracil Accord sa odporúča napriek nejasnostiam týkajúcim sa optimálnych vyšetrovacích metód pred liečbou. Majú sa zväžiť príslušné klinické odporúčania.

Genotypová charakterizácia nedostatku DPD

Vyšetrenie prítomnosti zriedkavých mutácií génu DPYD pred liečbou môže identifikovať pacientov s nedostatkom DPD.

Štyri varianty DPYD, konkrétne c.1905+1G>A [tiež známe ako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3 môžu spôsobiť úplný nedostatok alebo zníženie enzymatickej aktivity DPD. So zvýšeným rizikom závažnej alebo život ohrozujúcej toxicity môžu súvisieť aj iné zriedkavé varianty.

Je známe, že niektoré homozygotné a kombinované heterozygotné mutácie v lokuse génu DPYD (napr. kombinácie štyroch variantov s najmenej jednou alelou c.1905+1G>A alebo c.1679T>G) spôsobujú úplný alebo takmer úplný nedostatok enzymatickej aktivity DPD.

U pacientov s určitými heterozygotnými variantmi DPYD (vrátane variantov c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) bolo preukázané zvýšené riziko závažnej toxicity počas liečby fluórpyrimidínmi.

Frekvencia výskytu heterozygotného genotypu c.1905+1G>A v géne DPYD u pacientov bielej rasy je približne 1 %; 1,1 % pre variant c.2846A>T; 2,6 – 6,3 % pre variant c.1236G>A/HapB3 a 0,07 – 0,1 % pre variant c.1679T>G.

Údaje o frekvencii výskytu štyroch variantov DPYD v iných populáciách ako v populácii bielej rasy sú obmedzené. Štyri varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) sa v súčasnosti považujú za prakticky absentujúce v populácii afrického (afroamerického) alebo ázijského pôvodu.

Fenotypová charakterizácia nedostatku DPD

Na fenotypovú charakterizáciu nedostatku DPD sa pred liečbou odporúča stanovenie plazmatických hladín uracilu (U) ako endogénneho substrátu DPD.

Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek nejasnostiam ohľadom hraničných hodnôt uracilu definujúcich úplný a čiastočný nedostatok DPD, sa má hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml považovať za ukazovateľ čiastočného nedostatku DPD a má byť spájaná so zvýšeným rizikom toxicity fluórpyrimidínov. Hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml sa má považovať za ukazovateľ úplného nedostatku DPD a má byť spájaná s rizikom život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity fluórpyrimidínov.

Terapeutické monitorovanie hladiny 5-fluóruracilu

Terapeutické monitorovanie hladiny 5-fluóruracilu môže zlepšiť klinické výsledky u pacientov, ktorým sa podávajú nepretržité infúzie 5-fluóruracilu a to znížením toxicít a zvýšením účinnosti. AUC má byť v rozmedzí od 20 do 30 mg x h/l.

Fotosenzitívne reakcie

U niektorých pacientov sa po podaní fluóruracilu môžu vyskytnúť fotosenzitívne reakcie. Odporúča sa, aby boli pacienti upozorení, aby sa vyhýbali dlhodobému slnečnému žiareniu (pozri časť 4.8).

5-fluóruracil v kombinácii s kyselinou listovou

Profil toxicity 5-fluóruracilu môže byť zvýšený alebo pozmenený prostredníctvom kyseliny listovej. Medzi najbežnejšie prejavy patrí leukopénia, mukozitída, stomatitída a/alebo hnačka, ktoré môžu obmedzovať dávku. Keď je 5-fluóruracil použitý v kombinácii s kyselinou listovou, musí sa dávkovanie fluóruracilu znížiť v prípade toxicity viac, ako keď sa používa samostatne. Toxicita spozorovaná u pacientov liečených touto kombináciou je kvantitatívne podobná tej, ktorá bola spozorovaná u pacientov, ktorí boli liečení samotným 5-fluóruracilom.

Gastrointestinálna toxicita je bežnejšia a môže byť dokonca aj životu nebezpečná (obzvlášť stomatitída a hnačka). V závažných prípadoch sa liečba 5-fluóruracilom a kyselinou listovou musí prerušiť a začať sa podporná intravenózna liečba. Pacienti by mali byť poučení, že ak majú stomatitídu (mierne až stredne závažné vredy) a/alebo hnačku (vodnatá stolica) dvakrát za deň, musia o tom okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára.

Sodík:

Fluóruracil injekcia BP obsahuje 7,78 mmol (178,2 mg) sodíka pre maximálnu dennú dávku (600 mg/m²). To je potrebné zohľadniť u pacientov s kontrolovanou sodíkovou diétou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Brivudín a sorivudín

Brivudín, sorivudín alebo ich chemicky príbuzné analógy ireverzibilne inhibujú DPD, čo vedie k významnému zvýšeniu expozície fluóruracilu. To môže viesť k zvýšeným toxicitám súvisiacim s fluórpyrimidínom s potenciálne fatálnymi následkami. Preto sa môže použiť buď iná antivírusová liečba, alebo sa má dodržiavať 4-týždňový časový odstup medzi podaním brivudínu, sorivudínu alebo analógov a začatím liečby fluóruracilom (pozri časť 4.3). V prípade náhodného podania nukleozidových analógov, ktoré inhibujú aktivitu DPD, pacientom liečeným fluóruracilom, sa majú prijať účinné opatrenia na zníženie toxicity fluóruracilu. Odporúča sa okamžitá hospitalizácia.

Cytotoxické látky

Zaznamenalo sa, že niektoré látky biochemicky menia protinádorovú účinnosť alebo toxicitu fluóruracilu. Tieto lieky zahŕňajú metotrexát, metronidazol, leukovorín, interferón alfa a alopurinol.

Kalciumfolinát (kyselina folínová)

Kyselina folínová zvyšuje väzbu fluóruracilu na tymidylátsyntázu. Účinok a toxicita 5-fluóruracilu sa môže zvýšiť pri kombinácii 5-fluóruracilu a kyseliny listovej. Vedľajšie účinky môžu byť silnejšie a môže sa objaviť aj silná hnačka. Pri podaní 600 mg/m² fluóruracilu (v intravenóznej bolusovej dávke raz za týždeň) v kombinácii s kyselinou listovou bola spozorovaná životu nebezpečná hnačka.

Pri kombinácii s inými myelosupresívnymi látkami je potrebné upraviť dávky. Súbežná alebo predchádzajúca rádioterapia môže vyžadovať zníženie dávky. Môže sa zvýšiť kardiotoxicita antracyklínov. Podávanie fluóruracilu v kombinácii s klozapínom sa má vyhnúť pre zvýšené riziko agranulocytózy.

U pacientov s orofaryngálnou rakovinou liečených fluóruracilom a cisplatinou sa zaznamenal zvýšený výskyt mozgového infarktu.

Fenytóin

U pacientov liečených fluórouracilom sa má pravidelne monitorovať hladina fenytóinu a môže byť potrebné znížiť dávku fenytóinu. Pri súbežnom podávaní fenytóinu s fluóruracilom alebo jeho analógmi bola hlásená toxicita spojená so zvýšenou plazmatickou koncentráciou fenytóinu. Formálne štúdie liekových interakcií s fenytóinom sa neuskutočnili, ale predpokladá sa, že mechanizmus interakcie spočíva v inhibícii izoenzýmu CYP2C9 alebo CYP2C19 fluóruracilom (pozri časť 4.4).

Warfarín

U niekoľkých pacientov stabilizovaných na liečbe warfarínom po predchádzajúcom začatí režimov s fluóruracilom sa zistili výrazné zvýšenia protrombínového času a medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR). U pacientov liečených fluórouracilom sa má pravidelne monitorovať adekvátne antikoagulačná odpoveď na warfarín a inú liečbu derivátmi kumarínu.

Cimetidín, metronidazol a interferón môže zvýšiť plazmatickú hladinu 5-fluóruracilu, a tým jeho toxicitu.

Fluóruracil zosilňuje účinok ostatných cytostatík a rádioterapie (pozri časť 4.2).

U pacientov, ktorí dostávali cyclofosfamid, metotrexát a 5-fluóruracil, prídanie thiazidových diuretík spôsobilo zreteľnejšie zníženie počtu granulocytov v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali thiazidy.

Hepatotoxicita (zvýšenie alkalických fosfátov, transaminázy alebo bilirubínu) bola zvyčajne spozorovaná u pacientov, ktorí dostávali 5-fluóruracil v kombinácii s levamisolom.

U pacientok s rakovinou prsníka bolo pri liečbe v kombinácii s cyklofosfamidom, metotrexátom, 5-fluóruracilom a tamoxifénom hlásené zvýšené riziko tromboembolických príhod.

Podávanie vinorelbínu spoločne s 5-fluóruracilom/kyselinou listovou môže vyvolať závažnú, niekedy až životu nebezpečnú mukozitídu.

Imunokompromitovaní pacienti sa majú vyhnúť očkovaniu živými očkovacími látkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby sa počas liečby fluóruracilom a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení vyhli gravidite a používali vysoko účinnú antikoncepciu. Ak sa liek podáva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby, je potrebné ju plne informovať o potenciálnom riziku pre plod a odporučiť genetické poradenstvo, ak je to vhodné a dostupné.

Gravidita

Fluóruracil môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidným ženám. Neexistujú dostatočné a riadne kontrolované štúdie u gravidných žien, zaznamenali sa však vývojové poruchy plodu a spontánne potraty. Na základe teratogénnych účinkov zistených v štúdiách na zvieratách možno

fluóruracil považovať za látku, ktorá môže spôsobiť deformácie plodu (pozri časť 5.3). Fluóruracil sa má počas gravidity používať iba vtedy, ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod. U pacientok, ktoré dostávali chemoterapiu počas druhého a tretieho trimestra, boli hlásené úspešné tehotenstvá.

Dojčenie

Keďže nie je známe, či fluóruracil prechádza do materského mlieka, dojčenie sa musí prerušiť u matiek liečených fluóruracilom.

Fertilita

Účinky fluórouracilu na gonády a reprodukčnú schopnosť človeka nie sú úplne známe. Štúdie na zvieratách však poukazujú na zhoršenú plodnosť samcov a samíc (pozri časť 5.3). Tiež lieky, ktoré inhibujú syntézu DNA, RNA a proteínov (ako je fluórouracil), pravdepodobne interferujú s gametogenezou.

Mužom liečeným fluóruracilom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a 3 mesiacov po jej ukončení. Muži a ženy sa majú informovať o možnosti zachovanie plodnosti pred liečbou pre možnosť ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby fluóruracilom.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Fluóruracil môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako nevoľnosť a vracanie. Taktiež môže mať nepriaznivý účinok na nervový systém a spôsobiť zrakové zmeny, čo môže prekážať pri vedení vozidiel alebo obsluhu ťažkých strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby liekom Fluorouracil Accord boli pozorované a hlásené nasledujúce nežiaduce účinky s nasledujúcou frekvenciou:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:	
Veľmi časté	Myelosupresia, neutropénia, leukopénia, agranulocytóza, anémia, pancytopénia
Časté	Febrilná neutropénia
Neznáme	Granulocytopénia
Poruchy imunitného systému:	
Veľmi časté	Bronchospazmus, imunosupresia
Zriedkavé	Hypersenzitivita, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok
Infekcie a nákazy:	
Veľmi časté	Infekcie, faryngitída
Časté	Sepsa
Neznáme	Septický šok, neutropenická sepsa, pneumónia, infekcia močových ciest, celulitída
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	
Časté	Zmeny na elektrokardiograme
Poruchy endokrinného systému:	
Veľmi časté	Zvýšená hladina tyroxínu, zvýšená hladina trijódtyronínu
Poruchy metabolizmu a výživy:	
Veľmi časté	Hyperurikémia

Menej časté	Dehydratácia
Neznáme	Znížená chuť do jedla, laktátová acidóza, syndróm nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy:	
Menej časté	Euforická nálada
Veľmi časté	Stavy zmätenosti
Veľmi zriedkavé	Dezorientácia
Poruchy nervového systému:	
Menej časté	Nystagmus, bolesť hlavy, závraty, symptómy Parkinsonovej choroby, pyramídálne prejavy, eufória, ospalosť
Veľmi zriedkavé	Leukoencefalopatie, cerebelárny syndróm, dyzartria, myasténia, afázia, krče, kóma
Neznáme	Periférna neuropatia, epilepsia, hyperammonemická encefalopatia, syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)
Poruchy obličiek a močových ciest:	
Veľmi časté	Zlyhanie obličiek
Poruchy oka:	
Menej časté	Nadmerná tvorba slz, rozmazané videnie, poruchy očných pohybov, optická neuritída, diplopia, znížená ostrosť videnia, fotofóbia, konjunktivitída, befaritída, ektropium, dakryostenóza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	
Veľmi časté	Ischemické abnormality EKG
Časté	Infarkt myokardu, angína pectoris
Menej časté	Arytmia, ischémia myokardu, myokarditída, srdcová nedostatočnosť, kongestívna kardiomyopatia, kardiálny šok
Veľmi zriedkavé	Zástava srdca, náhla srdcová smrť
Neznáme	Intrakardiálny trombus, perikarditída, stresová kardiomyopatia (syndróm takotsubo)
Poruchy ciev:	
Menej časté	Hypotenzia
Veľmi časté	Mozgová ischémia, intestinálna ischémia, periférna ischémia, raynaudov syndróm, tromboembólia, tromboflebitída
Neznáme	Krvácanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	
Veľmi časté	Zápal sliznice (stomatitída, ezofagitída, proktitída), anorexia, hnačka, nevoľnosť, vracanie
Menej časté	Gastrointestinálna ulcerácia, krvácanie do gastrointestinálneho traktu, exfoliácia gastrointestinálnej sliznice
Neznáme	Meléna, pneumatóza čreva
Poruchy pečene a žlčových ciest:	
Menej časté	Poškodenie pečenej buniek
Veľmi zriedkavé	Nekróza pečene, žlčová skleróza, cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	
Veľmi časté	Vypadávanie vlasov, palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (<i>syndróm ruká-noha</i>)
Menej časté	Dermatitída, suchá koža, kožné trhliny a erózia, erytém, svrbiaca makulopapulárna vyrážka, exantém, žihľavka, fotosenzitivita, hyperpigmentácia kože, hyperpigmentácia alebo strata pigmentu v blízkosti žíl, pigmentácia nechtov, dystrofia nechtov, bolesť nechtového lôžka, paronychia, onycholýza
Neznáme	Kožný lupus erythematosus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	
Veľmi časté	Oneskorené hojenie rán, epistaxa, malátnosť, slabosť, únava
Neznáme	Pyrexia, bolesť na hrudi, zmena farby v mieste vpichu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Myelosupresia

Pozorovaný nástup myelosupresie sa pohyboval medzi 7 – 10 dňami, nadir medzi 9 – 14 dňami a zotavenie nastalo medzi 21 – 28 dňami.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Kardiotoxické nežiaduce príhody sa väčšinou vyskytujú počas prvého cyklu liečby alebo do niekoľkých hodín po ňom. U pacientov s predchádzajúcim koronárnym ochorením srdca alebo kardiomyopatiou existuje zvýšené riziko kardiotoxicity (pozri časť 4.4).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Boli hlásené smrteľné prípady nekrózy pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Vysoké dávky alebo dlhodobá liečba fluóruracilom môžu mať za následok život ohrozujúce príznaky intoxikácie, ako napr.: nevoľnosť, vracanie, hnačka, ulcerácia a krvácanie gastrointestinálneho traktu, útlm kostnej drene (vrátane trombocytopenie, leukopénie a agranulocytózy).

Liečba pozostáva z prerušenia liečby podporných opatrení (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí boli vystavení predávkovaniu fluóruracilu, by mali byť hematologicky monitorovaní po dobu aspoň 4 týždňov. V prípade výskytu anomálií sa má začať vhodná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky. Antimetabolity. Analógy pyrimidínu
ATC kód: L01BC02

Mechanizmus účinku

Fluóruracil je analógom uracilu, komponentu ribonukleovej kyseliny. Liek pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Po vnútrobunkovej premene na aktívny deoxynukleotid zasahuje do syntézy DNA tým, že blokuje premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. Fluóruracil môže byť tiež inkorporovaný do RNA, čím interferuje so syntézou RNA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po rýchlom intravenóznom podaní (10 – 15 mg/kg) sa dosiahnu maximálne plazmatické hladiny (24 – 125 microg/ml) v priebehu niekoľkých minút.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa fluóruracil distribuuje telesnou tekutinou a z krvi sa eliminuje do 3 hodín. Po premene na nukleotid sa prednostne vychytáva aktívne deliacimi sa tkanivami a nádormi. Fluóruracil ľahko prestupuje do mozgovomiechového moku a mozgového tkaniva.

Biotransformácia

5-fluóruracil sa katabolizuje enzýmom dihydropyrimidín dehydrogenázou (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) na oveľa menej toxický dihydro-5-fluóruracil (FUH2). Dihydropyrimidináza štiepi pyrimidínový kruh, čím vzniká kyselina 5-fluór-ureidopropiónová (FUPA). Nakoniec β -ureidopropionáza štiepi FUPA na α -fluór- β -alanín (FBAL), ktorý sa vylučuje močom. Činnosť DPD je krokom limitujúcim rýchlosť. Nedostatok DPD môže viesť k zvýšeniu toxicity 5-fluóruracilu (pozri časti 4.3 a 4.4). Hlavná časť fluóruracilu sa rýchlo metabolizuje v pečeni na farmakologicky neaktívne metabolity.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní je plazmatický eliminačný polčas v priemere 16 minút a závisí od dávky. Po podaní jednej intravenózne dávky fluóruracilu sa do 6 hodín vylúči približne 15 % dávky v nezmenenej forme močom a viac ako 90 % z toho sa vylúči počas prvej hodiny. Zvyšný podiel sa zväčša metabolizuje v pečeni bežným spôsobom metabolizmu uracilu v tele.

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov so zlyhaním pečene alebo obličiek je biotransformácia a/alebo eliminácia fluóruracilu znížená, čo si môže vyžadovať zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách s opakovaným podávaním u potkanov, mačiek a psov boli hlásené nežiaduce účinky fluóruracilu. Hlavnými orgánmi toxicity u potkanov boli gastrointestinálny trakt, hemolymfopoetický systém, pečeň, obličky a semenníky. U potkanov sa pozorovala kardiotoxicita a u mačiek a psov neurotoxicita.

Fluóruracil bol genotoxický vo väčšine vykonaných štúdií *in vitro* alebo *in vivo*.

Pokiaľ ide o karcinogenitu, neklinické údaje sú nejednoznačné. Napriek tomu nemožno úplne vylúčiť riziko karcinogenity.

Poznatky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní naznačujú, že fluóruracil má potenciál ovplyvniť reprodukčnú funkciu a fertilitu samcov potkanov. Fluóruracil bol toxický pre samčie reprodukčné orgány, spôsobil zmeny v chromozomálnej organizácii spermatogónií, inhibíciu diferenciácie spermatogónií a prechodnú neplodnosť u samcov potkanov. Podávanie ≥ 25 mg/kg (0,33-násobok ľudskej dávky 12 mg/kg, na základe plochy povrchu tela) týždenne počas 3 týždňov samiciam potkanov viedlo k zníženej fertilitate samíc, preimplantačnej strate a zvýšeným chromozomálnym anomáliám v embryách.

Fluóruracil bol fetotoxický a teratogénny u myší, potkanov a škrečkov. Na základe teratogénnych účinkov zistených v štúdiách na zvieratách (v ktorých boli použité dávky 1 až 3-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí) možno fluóruracil považovať za látku, ktorá môže spôsobiť malformácie plodu. Fetálne malformácie zahŕňali rászštep podnebia, kostrové defekty a deformované končatiny a chrbtice. Potenciálne účinky fluóruracilu na peri a postnatálny vývoj sa u zvierat neskúmali. U potkanov sa však zistilo, že fluóruracil prechádza placentárnou bariérou a spôsobuje úmrtia plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Fluóruracil je inkompatibilný s kyselinou listovou, karboplatinou, cisplatinou, cytarabínom, diazepamom, doxorubicínom, droperidolom, filgrastimom, gáliumnitrátom, metotrexátom, metoklopramidom, morfínom, ondansetrónom, parenterálnou výživou, vinorelbínom a ostatnými antracyklínmi.

Pripravené roztoky sú alkalické a odporúča sa nemiešať ich miešaním s liekmi kyslého charakteru alebo takými prípravkami.

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti neotvorenej liekovky:

2 roky.

Ampulka bezprostredne po otvorení:

Použiť okamžite po otvorení

Čas použiteľnosti po zriedení:

Počas používania: Fyzikálna a chemická stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri 25 °C s injekčným roztokom 5 % glukózy alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo vodou na injekciu pri koncentrácii fluóruracilu 0,98 mg/ml.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C. Neuchovávajú sa v chladničke alebo mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Injekcia fluóruracilu má pH 8,9. Liek si udrží maximálnu stabilitu v rozmedzí pH 8,6 až 9,4.

Podmienky uchovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

Ak sa po vystavení nízkym teplotám vytvorila zrazenina, liek opätovne zriedíte zahriatím na 60 °C a ráznym pretriasaním. Pred použitím nechajte ochladiť na telesnú teplotu. Liek sa má vyradiť, ak roztok vyzerá byť hnedý alebo tmavo žltý.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fluorouracil Accord 50 mg/ml – 5 ml je naplnených v 5 ml priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke typu I s gumovou zátkou.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml – 10 ml je naplnených v 10 ml priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke typu I s gumovou zátkou.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml – 20 ml je naplnených v 20 ml priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke typu I s gumovou zátkou.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml – 50 ml je naplnených v 50 ml priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke typu I s gumovou zátkou.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml – 100 ml je naplnených v 100 ml priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke typu I (Ph. Eur.) s gumovou zátkou.

Veľkosti balenia:

Balenie 1 x 5 ml injekčná liekovka

Balenie 1 x 10 ml injekčná liekovka

Balenie 1 x 20 ml injekčná liekovka

Balenie 1 x 50 ml injekčná liekovka

Balenie 1 x 100 ml injekčná liekovka

Nie všetky veľkosti musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Fluóruracil sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapeutík proti rakovine.

Injekcie s fluóruracilom môžu pripravovať len odborní pracovníci, ktorí boli vyškolení o bezpečnom používaní lieku. Príprava sa môže vykonávať len v aseptickej miestnosti alebo súprave, ktoré sú určené pre prácu s cytotoxickými látkami.

V prípade rozliatia je potrebné nasadiť si rukavice, masku, ochranu očí a jednorazovú zásteru a zotrieť rozliatu látku absorbčným materiálom, ktorý sa má uchovávať na mieste určenom na tento účel. Miesto sa potom má vyčistiť a všetky kontaminované predmety premiestniť do vreca/koša určeného na materiál použitý pri likvidácii rozliatej cytotoxickej látky, ktoré(y) sa má uzatvoriť a potom spáliť.

Kontaminácia

Fluóruracil je dráždivý, treba sa vyvarovať kontaktu s pokožkou a sliznicou.

V prípade kontaktu s pokožkou alebo očami sa má postihnuté miesto vymyť veľkým množstvom vody alebo fyziologického roztoku. Na úľavu od prechodného páľivého pocitu na pokožke sa môže použiť 1 % hydrokortizónový krém. V prípade zasiahnutia očí, vdýchnutia alebo požitia lieku treba vyhľadať lekársku pomoc.

Prvá pomoc

Kontakt s očami: ihneď vypláchnite vodou a vyhľadajte lekársku pomoc.

Kontakt s pokožkou: dôkladne opláchnite vodou a mydlom a odstráňte kontaminovaný odev.

Vdýchnutie a požitie: vyhľadajte lekársku pomoc.

Pokyny na prípravu:

a) Chemoterapeutiká majú pripravovať na podanie iba odborníci zaškolení v bezpečnom používaní lieku.

b) Úkony ako príprava roztoku a prenesenie do injekčnej striekačky sa majú vykonávať len v priestore vyhradenom na tento účel.

c) Personál, ktorý tieto úkony vykonáva sa má primerane chrániť špeciálnym odevom, dvomi párami rukavíc – jedny latexové, druhé z PVC (latexové rukavice sa majú nosiť pod rukavicami z PVC), čo chráni pred rozdielnou permeabilitou rôznych cytostatík, a ochranným štítom na oči. Pri príprave cytotoxických liekov a pri ich podávaní sa majú vždy použiť striekačky a koncovky Luer-Lock.

d) Gravidné ženy nemajú manipulovať s chemoterapeutikami.

e) Pred začatím práce si prečítajte miestne pokyny.

Likvidácia

Striekačky, liekovky, absorpčné materiály, roztok a všetky ostatné kontaminované materiály sa musia umiestniť do hrubého plastového vreca alebo inej nepriepustnej nádoby, označiť ako cytotoxický odpad a spáliť pri minimálnej teplote 700 °C.

Chemickú inaktiváciu možno dosiahnuť pomocou 5 % chlórnanu sodného počas 24 hodín.

Návod na použitie

Roztoky na riedenie

Fyzikálna a chemická stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri 25 °C s injekčným roztokom 5 % glukózy alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo vodou na injekciu pri koncentrácii fluóruracilu 0,98 mg/ml.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ.

Ak sa roztok javí hnedý alebo tmavožltý, má sa zlikvidovať.

Zvyšný roztok sa má po použití zlikvidovať: nepoužívajte ho na viacnásobné podanie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0092/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Marec 2024