

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fluorouracil Accord 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 50 mg fluorouracila (v obliki natrijeve soli, tvorjene *in situ*).

Ena 5-ml viala vsebuje 250 mg fluorouracila.

Ena 10-ml viala vsebuje 500 mg fluorouracila.

Ena 20-ml viala vsebuje 1000 mg fluorouracila.

Ena 50-ml viala vsebuje 2500 mg fluorouracila.

Ena 100-ml viala vsebuje 5000 mg fluorouracila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Prozorna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina z območjem pH od 8,6 do 9,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fluorouracil Accord je indicirano pri odraslih.

Zdravilo Fluorouracil Accord je indicirano za zdravljenje naslednjih malignosti in bolezni:

- za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka;
- kot adjuvantno zdravljenje raka kolona in rektuma;
- za zdravljenje napredovane oblike raka želodca;
- za zdravljenje napredovane oblike raka trebušne slinavke;
- za zdravljenje napredovane oblike raka požiralnika;
- za zdravljenje napredovane ali metastatske oblike raka dojke;
- kot adjuvantno zdravljenje pri bolnikih z operabilnim, primarnim, invazivnim rakom dojke;

- za zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni;
- za zdravljenje lokalno ponovljenega ali metastatskega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

5-fluorouracil se lahko daje samo pod nadzorom usposobljenega zdravnika s poglobljenimi izkušnjami na področju zdravljenja s citotoksičnimi zdravili.

Med zdravljenjem je treba bolnike natančno in pogosto spremljati. Pred vsakim zdravljenjem je treba natančno preučiti tveganja in koristi za posameznega bolnika.

Način uporabe

5-fluorouracil se lahko daje intravensko kot intravenska bolusna injekcija, infuzija ali kontinuirana nekajdnevna infuzija.

„To so splošni nasveti. Za več (novejših) priporočil glejte lokalne ali mednarodne smernice.“

Pred ravnanjem z zdravilom ali njegovim dajanjem je treba upoštevati previdnostne ukrepe. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Intravensko dajanje:

Odmerek 5-fluorouracila in urnik zdravljenja sta odvisna od izbranega režima zdravljenja, indikacije, splošnega stanja in predhodnega zdravljenja bolnika. Režimi zdravljenja se med seboj razlikujejo glede na kombinacijo 5-fluorouracila z drugimi citotoksiki ali odmerek sočasno uporabljene folne kisline.

Število ciklov uporabe mora določiti lečeči zdravnik v skladu z lokalnimi protokoli in smernicami zdravljenja, pri čemer mora upoštevati uspešnost zdravljenja in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku.

Začetno zdravljenje je treba dati v bolnišnici.

Zmanjšanje odmerka se priporoča pri bolnikih s katerim od naslednjih stanj:

1. kaheksija;
2. večji kirurški poseg pred manj kot 30 dnevi;
3. zmanjšano delovanje kostnega mozga;
4. okvarjeno delovanje jeter ali ledvic.

Odrasle in starejše bolniki, ki prejemajo 5-fluorouracil, je treba pred vsakim odmerkom nadzirati glede hematološke (število trombocitov, levkocitov in granulocitov), gastrointestinalne (stomatitis, driska, krvavitev iz prebavnega trakta) in nevrološke toksičnosti ter po potrebi odmerek 5-fluorouracila zmanjšati ali dajanje začasno prekiniti.

Nujnost prilagoditve odmerka ali prekinitve dajanja zdravila je odvisna od pojava neželenih učinkov. Zaradi hematološke toksičnosti, na primer zmanjšane števila levkocitov ($\leq 3500/\text{mm}^3$) in/ali trombocitov ($\leq 100.000/\text{mm}^3$), bo zdravljenje morda treba prekiniti. O nadaljevanju zdravljenja mora odločiti lečeči zdravnik glede na klinično stanje.

Kolorektalni rak:

5-fluorouracil se uporablja za zdravljenje raka kolona in rektuma v mnogih režimih zdravljenja. Predvsem se uporablja skupaj s folno kislino. V pogosto uporabljenih režimih zdravljenja se uporablja tudi kombinacija 5-fluorouracila in folne kisline z drugimi kemoterapevtiki, kot so irinotekan (FOLFIRI in FLIRI), oksaliplatin (FOLFOX) ali irinotekan in oksaliplatin skupaj (FOLFIRINOX).

Pogosto uporabljen razpon odmerka 5-fluorouracila je 200–600 mg/m² telesne površine. Odmerek se razlikuje tudi glede na to, ali se zdravilo daje v obliki intravenskega bolusa ali kontinuirane intravenske infuzije.

Urniki dajanja odmerkov se med seboj prav tako razlikujejo glede na kemoterapevtski režim, tako da se odmerek 5-fluorouracila lahko daje tedensko, mesečno ali vsaka dva meseca.

Število ciklov se razlikuje po uporabljenih režimih zdravljenja in je odvisno tudi od klinične odločitve na osnovi uspešnosti zdravljenja in prenašanja zdravila.

Rak dojke:

5-fluorouracil se pogosto uporablja v kemoterapevtskih režimih v kombinaciji s ciklofosfamidom in metotreksatom (CMF) ali epirubicinom, ciklofosfamidom (FEC) ali metotreksatinom in levkovorinom (MFL). Običajni razpon odmerka je 500–600 mg/m² telesne površine. Odmerek se daje v obliki intravenskega bolusa in se po potrebi ponovi vsake 3–4 tedne. Pri adjuvantnem zdravljenju primarnega, invazivnega raka dojke zdravljenje običajno traja 6 ciklov.

Rak želodca in rak gastroezofagealnega prehoda:

Trenutno je priporočena perioperativna kemoterapija z režimom ECF (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil). Priporočen odmerek 5-fluorouracila je 200 mg/m² telesne površine na dan, ki se daje v obliki kontinuirane intravenske infuzije 3 tedne. Priporočenih je 6 ciklov, vendar je število ciklov odvisno od uspešnosti zdravljenja in prenašanja zdravila pri bolniku.

Rak požiralnika:

5-fluorouracil se pogosto uporablja v kombinaciji s cisplatinom, cisplatinom in epirubicinom ali epirubicinom in oksaliplatinom. Odmerek se giblje med 200 in 1000 mg/m² telesne površine na dan. Daje se v obliki večdnevne kontinuirane intravenske infuzije in se ciklično ponavlja v skladu režimom zdravljenja.

Za raka, ki prizadene spodnji del požiralnika, se trenutno priporoča perioperativna kemoterapija z režimom ECF (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil). Priporočen odmerek 5-fluorouracila je 200 mg/m² telesne površine na dan, ki se daje v obliki kontinuirane intravenske infuzije 3 tedne in se ciklično ponavlja.

Podrobnosti o dajanju 5-fluorouracila/cisplatina v kombinaciji z radioterapijo poiščite v literaturi.

Rak trebušne slinavke:

5-fluorouracil se uporablja predvsem v kombinaciji s folno kislino ali gemcitabinom. Odmerek se giblje med 200 in 500 mg/m² telesne površine na dan. Daje se v obliki intravenske bolusne injekcije ali intravenske infuzije, odvisno od režima zdravljenja, in se ciklično ponavlja.

Rak glave in vratu:

5-fluorouracil se uporablja predvsem v kombinaciji s cisplatinom ali karboplatinom. Odmerek se giblje med 600 in 1200 mg/m² telesne površine na dan. Daje se v obliki večdnevne kontinuirane intravenske infuzije in se ciklično ponavlja v skladu z režimom zdravljenja.

Podrobnosti o dajanju 5-fluorouracila/cisplatina ali karboplatina v kombinaciji z radioterapijo poiščite v literaturi.

Posebne populacije

Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je potrebna previdnost, odmerek pa bo morda treba zmanjšati.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fluorouracila pri otrocih ni priporočljiva.

Starejši

Za starejše ni priporočenih prilagojenih odmerkov, vendar je pri določanju odmerka treba upoštevati vse sočasne bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Fluorouracil je kontraindiciran za bolnike, ki:

- imajo znano preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6. 1;
- trpijo za potencialno hudimi okužbami (npr. herpes zoster, norice);
- so resno oslabei;
- trpijo zaradi depresije kostnega mozga po radioterapiji ali zdravljenju z drugimi zdravili za zdravljenje novotvorb (antineoplastiki);
- zdravljenje nemalignih bolezni;
- imajo hudo okvaro jeter;
- so bili zdravljeni z brivudinom, sorivudinom ali kemično sorodnimi analogi, ki so močni zaviralci encima dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD), ki presnavlja 5-FU (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Fluorouracila ne smete jemati v 4 tednih zdravljenja z brivudinom, sorivudinom ali njunimi kemično sorodnimi analogi;
- 5-fluorouracil (5-FU) se ne sme dajati bolnikom, ki so homozigotni za encim dihidropirimidin dehidrogenaza;
- so nosečnice in doječe matere (glejte poglavje 4.6);
- imajo znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Priporočljivo je, da fluorouracil daje samo usposobljeni zdravnik, ki je seznanjen z uporabo močnih antimetabolitov in ima sredstva za redno spremljanje kliničnih, biokemičnih in hematoloških učinkov med dajanjem in po njem, ali da se ga daje pod strogim nadzorom usposobljenega zdravnika.

Za začetno zdravljenje je treba vse bolnike sprejeti v bolnišnico.

Hematološki učinki

Fluorouracil lahko povzroči mielosupresijo (vključno z, vendar ne omejeno na, levkopenijo, granulocitopenijo, pancitopenijo in trombocitopenijo).

Ustreznemu zdravljenju s fluorouracilom običajno sledi levkopenija, pri čemer se najmanjše število belih krvnih celic običajno pojavi med 7. in 14. dnem prvega cikla zdravljenja, občasno pa se pojavi šele 20. dan. Število se običajno povrne na normalno do 30. dne. Priporočljivo je vsakodnevno spremljanje števila trombocitov in belih krvnih celic, če število trombocitov pade pod 100.000 na mm³ ali število belih krvnih celic pod 3500 na mm³, pa je treba zdravljenje prekiniti. Če je skupno število manjše od 2000 na mm³, zlasti v primeru granulocitopenije, je priporočljiva izolacija bolnika v bolnišnici ter izvajanje ustreznih ukrepov, z namenom preprečitve sistemske okužbe.

Klinične posledice hude mielosupresije vključujejo okužbe. Te okužbe so lahko blage, vendar so lahko hude in včasih smrtne.

Učinki na prebavila

Zdravljenje je treba prekiniti tudi ob prvih znakih pojava razjed v ustih ali če se pojavijo gastrointestinalni neželeni učinki, kot so stomatitis, driska, krvavitev iz gastrointestinalnega trakta ali krvavitev iz katerega koli mesta. Razmerje med učinkovitim in toksičnim odmerkom je majhno in ni verjetno, da terapevtskega odziva ne bi spremljala določena stopnja toksičnosti. Zato je potrebna previdnost pri izbiri bolnikov in prilagoditvi odmerka. V primeru hude toksičnosti je treba zdravljenje prekiniti.

Bolniki s posebnim tveganjem

Fluorouracil je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki so predhodno prejeli visoke odmerke obsevanja medenice ali alkilirajočih sredstev, in pri tistih, ki imajo razširjeno prizadetost kostnega mozga zaradi metastatskih tumorjev. Zdravljenje s fluorouracilom lahko okrepi nekrozo, ki jo povzroča sevanje.

Pri bolnikih, ki poleg fluorouracila sočasno jemljejo fenitoin, je treba opravljati redne preiskave zaradi možnosti zvečanja koncentracije fenitoina v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Pri zdravljenju starejših ali oslabeledih bolnikov je potrebna posebna previdnost, saj je pri teh bolnikih lahko povečano tveganje za hudo toksičnost.

Ledvična in jetrna okvara

Fluorouracil je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter ali z zlatenico.

Kardiotoksičnost

Z zdravljenjem s fluoropirimidinom je povezana kardiotoksičnost, vključno z miokardnim infarktom, angino, aritmijami, miokarditisom, kardiogenim šokom, nenadno smrtjo, stresno kardiomiopatijo (sindrom takotsubo) in elektrokardiografskimi spremembami (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni dogodki so v primerjavi z bolusno injekcijo pogostejši pri bolnikih, ki prejemajo neprekinjeno infuzijo 5-fluorouracila. Koronarna arterijska bolezen v anamnezi lahko predstavlja tveganje za pojav nekaterih neželenih učinkov, povezanih s srcem. Pri zdravljenju bolnikov, ki so med zdravljenjem poročali o bolečini v prsih,

in bolnikov s srčno boleznijo v anamnezi je zato potrebna previdnost. Med zdravljenjem s fluorouracilom je treba redno spremljati srčno funkcijo. V primeru hude kardiotoksičnosti je treba zdravljenje prekiniti.

Imunosupresivni učinki

Pri bolnikih, ki prejemajo 5-fluorouracil, se je treba izogibati cepljenju z živim cepivom zaradi možnosti resnih ali smrtnih okužb. Izogibati se je treba stiku z ljudmi, ki so bili nedavno zdravljeni s cepivom proti virusu otroške paralize. Lahko se dajejo mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar je lahko odziv na takšna cepiva zmanjšan.

Sindrom dlani in podplatov

Dajanje fluorouracila je bilo povezano s pojavom sindroma palmarno-plantarne eritrodisestezije, znanega tudi kot sindrom dlani in podplatov. Neprekinjena infuzija fluorouracila lahko poveča incidenco in resnost palmarno-plantarne eritrodisestezije. Prekinitvi zdravljenja sledi postopna ozdravitev v 5 do 7 dneh.

Encefalopatija

Pri zdravljenju s 5-fluorouracilom so v obdobju trženja poročali o primerih encefalopatij (vključno s hiperamonemično encefalopatijo, levkoencefalopatijo, sindromom posterioerne reverzibilne encefalopatije [PRES]). Znaki ali simptomi encefalopatije so spremenjeno duševno stanje, zmedenost, dezorientiranost, koma ali ataksija. Če se pri bolniku pojavi kateri koli izmed teh simptomov, takoj prekinite zdravljenje in preverite raven amonijaka v serumu. V primeru povišane ravni amonijaka v serumu uvedite zdravljenje za zniževanje ravni amonijaka. Hiperamonemična encefalopatija se pogosto pojavi skupaj z laktacidozo.

Pri dajanju fluorouracila bolnikom z ledvično in/ali jetrno okvaro je potrebna previdnost. Pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno okvaro je lahko tveganje za pojav hiperamonemije in hiperamonemične encefalopatije višje.

Sindrom tumorske lize

V obdobju po dajanju na trg so poročali o primerih sindroma tumorske lize, povezanega z zdravljenjem s fluorouracilom. Bolnike s povečanim tveganjem za sindrom tumorske lize (npr. bolnikov z ledvično okvaro, hiperurikemijo, velikim tumorskim bremenom, hitrim napredovanjem bolezni) je treba skrbno spremljati. Razmisliti je treba o preventivnih ukrepih (npr. hidratacija, korekcija visoke koncentracije sečne kisline).

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD):

Aktivnost DPD omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD je zato povečano tveganje za toksičnost, povezano s fluoropirimidini, ki vključuje na primer stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevtrotoksičnost.

Toksičnost, povezana s pomanjkanjem DPD, se običajno pojavi v prvem ciklu zdravljenja ali po povečanju odmerka.

Popolno pomanjkanje DPD

Popolno pomanjkanje DPD je redko (0,01–0,5 % belcev). Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost; teh bolnikov se ne sme zdraviti z injiciranjem zdravila Fluorouracil Accord (glejte poglavje 4.3).

Delno pomanjkanje DPD

Ocenjeno je, da ima delno pomanjkanje DPD 3–9 % populacije belcev. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanje odmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja. Če ni resne toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča.

Testiranje na pomanjkanje DPD

Pred začetkom zdravljenja z injiciranjem zdravila Fluorouracil Accord je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje, kljub negotovosti glede optimalnih metodologij testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice.

Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

S testiranjem pred zdravljenjem za redke mutacije gena DPYD lahko prepoznamo bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD, in sicer c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3, lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. Tudi druge redke različice so lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost.

Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije zgornjih štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročijo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo med zdravljenjem s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost.

Pogostnost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša okoli 1 %, pogostnost različice c.2846A>T je 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6–6,3 % in različice c.1679T>G 0,07–0,1 %.

Podatkov o pogostnosti teh štirih različic DPYD v drugih populacijah razen belcev je malo. Trenutno za te štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da so v populacijah afriškega (afroameriškega) in azijskega porekla praktično odsotne.

Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi.

Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno ali delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng/ml in < 150 ng/ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi ≥ 150 ng/ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidinov.

Terapevtsko spremljanje koncentracije 5-fluorouracila

Terapevtsko spremljanje koncentracije 5-fluorouracila lahko z zmanjšanjem toksičnosti in izboljšanjem učinkovitosti izboljša klinične rezultate pri bolnikih, ki prejemajo kontinuirane infuzije 5 fluorouracila. AUC naj bi znašala med 20 in 30 mg x h/l.

Fotosenzitivne reakcije

Pri nekaterih bolnikih se lahko po dajanju fluorouracila pojavijo fotosenzitivne reakcije, zato je priporočljivo, da se bolnike opozori, naj se izogibajo dolgotrajnemu izpostavljanju sončni svetlobi (glejte poglavje 4.8).

Kombinacija 5-fluorouracila in folne kisline

Profil toksičnosti 5-fluorouracila lahko poveča ali spremeni folna kislina. Najpogostejše manifestacije so levkopenija, mukozitis, stomatitis in/ali driska, zaradi česar bo morda treba odmerek omejiti. Kadar se 5-fluorouracil in folna kislina uporabljata v kombinaciji, je treba v primerih toksičnosti odmerek fluorouracila bolj zmanjšati, kot kadar se uporablja samo fluorouracil. Toksičnost, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje, je kvalitativno podobna toksičnosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli samo 5-fluorouracil.

Gastrointestinalno toksičnost so zabeležili pogosteje in je lahko hujša ali celo smrtno nevarna (zlasti stomatitis in driska). V hujših primerih je treba zdravljenje s 5-fluorouracilom in folno kislino prekiniti ter uvesti podporno intravensko zdravljenje. Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru stomatitisa (blagih do zmernih razjed) in/ali driske (vodeno blato ali odvajanje blata) dvakrat na dan takoj posvetujejo s svojim lečečim zdravnikom.

Natrij:

Injekcija fluorouracila BP vsebuje 7,78 mmol (178,2 mg) natrija na največji dnevni odmerek (600 mg/m²). To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Brivudin in sorivudin

Brivudin, sorivudin ali njuni kemično sorodni analogi ireverzibilno zavirajo DPD, kar povzroči znatno povečanje izpostavljenosti fluorouracilu. To lahko povzroči povečano toksičnost, povezano s fluoropirimidinom, s potencialno smrtnim izidom. Zato se lahko uporabi drugačna protivirusna terapija ali pa mora biti med dajanjem brivudina, sorivudina ali analogov in začetkom zdravljenja s fluorouracilom vsaj 4 tedne presledka (glejte poglavje 4.3). V primeru naključnega dajanja nukleozidnih analogov, ki zavirajo aktivnost DPD, pri bolnikih, zdravljenih s fluorouracilom, je treba sprejeti učinkovite ukrepe za zmanjšanje toksičnosti fluorouracila. Priporočljiva je takojšnja hospitalizacija.

Citotoksične učinkovine

Poročali so o različnih učinkovinah, ki modulirajo protitumorsko učinkovitost ali toksičnost fluorouracila na biokemični ravni. Med pogoste učinkovine spadajo metotreksat, metronidazol, folna kislina, interferon alfa in alopurinol.

Kalcijev folinat (folinska kislina)

Folinska kislina poveča vezavo fluorouracila na timidilat sintazo. Pri uporabi 5-fluorouracila v kombinaciji s folno kislino se lahko povečata učinkovitost in tudi toksičnost 5-fluorouracila. Neželeni učinki so lahko močnejše izraženi in pojavi se lahko huda driska. Smrtno nevarno drisko so zabeležili pri dajanju 600 mg/m² fluorouracila (IV bolus enkrat na teden) skupaj s folno kislino.

V kombinaciji z drugimi mielosupresivi je potrebna prilagoditev odmerka. Zaradi sočasnega ali predhodnega zdravljenja z obsevanjem bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Poveča se lahko kadiotoksičnost antraciklinov.

Zaradi povečanega tveganja za nastanek agranulocitoze se je treba izogibati uporabi fluorouracila v kombinaciji s klopazinom.

Pri bolnikih z orofaringealnim rakom, ki so prejeli zdravljenje s 5-fluorouracilom in cisplatinom, so poročali o večji incidenci cerebralnega infarkta.

Fenitoin

Pri bolnikih, ki jemljejo fluorouracil, je treba redno spremljati raven fenitoina in morda bo treba zmanjšati odmerek fenitoina. Med sočasno uporabo fenitoina in fluorouracila ali njegovih analogov so poročali o toksičnosti, povezani z zvišanimi koncentracijami fenitoina v plazmi. Formalne študije medsebojnega delovanja fenitoina s fenitoinom niso bile izvedene, vendar se domneva, da je mehanizem interakcije zaviranje izoencima CYP2C9 ali CYP2C19 s fluorouracilom (glejte poglavje 4.4).

Varfarin

Pri nekaj bolnikih, ki so bili po začetku režimov zdravljenja s fluorouracilom stabilizirani na zdravljenju z varfarinom, so poročali o izrazitem podaljšanju protrombinskega časa in zvišanju internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Pri bolnikih, ki jemljejo fluorouracil, je treba redno spremljati ustrezen antikoagulantni odziv na varfarin in druge derivate kumarina.

Cimetidin, metronidazol in interferon lahko povečajo ravni 5-fluorouracila v plazmi ter s tem povečajo toksičnost 5-fluorouracila.

Fluorouracil ojača delovanje drugih citostatikov in radioterapije (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so prejeli ciklofosamid, metotreksat in 5-fluorouracil, je dodatek tiazidnih diuretikov povzročil bolj izrazito zmanjšanje števila granulocitov v primerjavi z bolniki, ki tiazidov niso prejeli.

Hepatotoksičnost (zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, transaminaze ali bilirubina) so pogosto zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli 5-fluorouracil v kombinaciji z levamisolom.

Pri bolnikih z rakom dojke je kombinirano zdravljenje s ciklofosamidom, metotretksatom, 5-fluorouracilom in tamoksifenom povečalo tveganje za tromboembolične dohodke.

Po sočasnem dajanju vinorelbina in 5-fluorouracila/folne kisline lahko pride do hudega, potencialno smrtno nevarnega mukozitisa.

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem s fluorouracilom in vsaj 6 mesecev po njem ne zanosijo in uporabljajo zelo učinkovito metodo kontracepcije. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem zdravila, mora biti bolnica v celoti obveščena o možni nevarnosti za plod in priporočljivo je genetsko svetovanje, če je primerno in na voljo.

Nosečnost

Fluorouracil lahko povzroči škodo plodu, če ga dajemo nosečnicam. Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah ni, vendar so poročali o nepravilnostih pri plodu in spontanah splavih. Glede na teratogene učinke, odkrite v študijah na živalih, lahko fluorouracil štejemo za sredstvo, ki lahko povzroči malformacije ploda (glejte poglavje 5.3). Fluorouracil se sme uporabljati med nosečnostjo le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Poročali so o uspešni nosečnosti pri bolnicah, ki so prejemale kemoterapijo v drugem in tretjem trimesečju.

Dojenje

Ker ni znano, ali fluorouracil prehaja v materino mleko, je treba dojenje prekiniti, če se mati zdravi s fluorouracilom (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki fluorouracila na spolne žleze in sposobnost razmnoževanja pri ljudeh niso v celoti znani. Vendar študije na živalih kažejo na zmanjšano plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3). Tudi zdravila, ki zavirajo DNK, RNK in sintezo beljakovin (kot je fluorouracil), domnevno motijo gametogenezo.

Moškim, ki prejemajo zdravljenje s fluorouracilom, se odsvetuje spočetje otroka med zdravljenjem in še 3 mesece po zaključku zdravljenja. Pred zdravljenjem se morajo moški in ženske posvetovati o ohranjanju plodnosti zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja s fluorouracilom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Fluorouracil lahko povzroči neželene učinke, na primer slabost in bruhanje. Prav tako lahko povzroči neželeni učinek na živčni sistem in spremembe vida, kar lahko vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s težkimi stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z zdravilom Fluorouracil Accord so opazili in poročali o naslednjih neželenih učinkih, pri čemer so pogostnosti opredeljene z naslednjimi pogostnostmi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki (< 1/10.000),
 neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	mielosupresija nevtropenija trombocitopenija levkopenija agranulocitoza anemija pancitopenija
pogosti	febrilna nevtropenija
Neznana pogostnost	granulocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
zelo pogosti	bronhospazem imunosupresija
redki	preobčutljivosti anafilaktične reakcije anafilaktični šok
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	Okužbe, faringitis
občasni	sepsa
neznana pogostnost	septični šok, nevtropenična sepsa, pljučnica, okužba sečil, celulitis
Preiskave	
pogosti	sprememba elektrokardiograma
Bolezni endokrinega sistema	
Redki	zvišane vrednosti tiroksina zvišane vrednosti trijodtironina
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	hiperurikemija
občasni	dehidracija
neznana pogostnost	zmanjšan apetit laktacidoza sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	
občasni	evforija
redki	zmedenost
zelo redki	dezorientiranost
Bolezni živčevja	
občasni	nistagmus glavobol omotica simptomi Parkinsonove bolezni piramidalni znakisomnolenca
zelo redki	levkoencefalopatija cerebelarni sindrom dizartrija miastenija afazija konvulzije koma

neznana pogostnost	periferna nevropatija, epilepsija hiperamonemična encefalopatija sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
Bolezni sečil	
redki	odpoved ledvic
Očesne bolezni	
občasni	povečano solzenje zamegljen vid motnje premikanja oči optični nevritis diplopija zmanjšana ostrina vida fotofobija konjunktivitis blefaritis ektropij dakriostenozna
Srčne bolezni	
zelo pogosti	ishemične anomalije EKG-ja
pogosti	miokardni infarkt, angina pectoris
občasni	aritmijamiokardna ishemija miokarditis srčno popuščanje kongestivna kardiomiopatija srčni šok
zelo redki	zastoj srca nenadna srčna smrt
neznana pogostnost	intrakardialni tromb perikarditis stresna kardiomiopatija (sindrom takotsubo)
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija
redki	cerebralna ishemija intestinalna ishemija periferna ishemija Raynaudov sindrom tromboembolija tromboflebitis
neznana pogostnost	krvavitev
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	vnetje sluznice, stomatitis, ezofagitis, proktitis, anoreksija, driska, bruhanje
občasni	gastrointestinalna razjeda gastrointestinalna krvavitev luščenje gastrointestinalne sluznice
neznana pogostnost	intestinalna pnevmatoza melena
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni	poškodbe jetrnih celic
zelo redki	nekroza jeter biliarna skleroza holecistitis
Bolezni kože in podkožja	

zelo pogosti	alopecija sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (sindrom dlani in podplatov)
občasni	dermatitis suha koža razpokana erozija eritem pruritičen makulopapulozni izpuščaj eksantem urtikarija fotosenzitivnost hiperpigmentacija kože hiperpigmentacija ali depigmentacija v bližini ven pigmentacija nohtov distrofija nohtov bolezni podnohtja paronihija oniholiza
neznana pogostnost	kožni eritematozni lupus
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	azoospermija motnje ovulacije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zapoznelo celjenje ran epistaksa splošno slabo počutje astenija utrujenost
neznana pogostnost	povišana telesna temperatura bolečina v prsih obarvanje mesta injiciranja

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Nastop mielosupresije so opazili po 7–10 dneh, najmanjše število po 9–14 dneh, do normalizacije pa je prišlo po 21–28 dneh.

Srčne bolezni

Kardiotoksični neželeni učinki se večinoma pojavijo med prvim ciklom zdravljenja ali nekaj ur po njem. Pri bolnikih s predhodno koronarno srčno boleznijo ali kardiomiopatijo obstaja povečano tveganje za kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Poročali so o smrtnih primerih nekroze jeter.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Visoki odmerki ali dolgotrajno zdravljenje s fluorouracilom lahko povzročijo življenjsko nevarne simptome zastrupitve, kot so: slabost, bruhanje, driska, gastrointestinalne razjede in krvavitve, depresija kostnega mozga (vključno s trombocitopenijo, levkopenijo, agranulocitozo).

Zdravljenje obsega prekinitev dajanja zdravila in izvajanje podpornih ukrepov (glejte poglavje 4.4).

Bolnike, ki so bili izpostavljeni prevelikemu odmerku fluorouracila, je treba spremljati in opravljati hematološke preiskave vsaj štiri tedne. V primeru anomalij je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); zaviralci celične presnove (antimetaboliti); analogi pirimidinskih baz, oznaka ATC: L01BC02.

Mehanizem delovanja

Fluorouracil je analog uracila, sestavine ribonukleinske kisline. Zdravilo naj bi delovalo kot antimetabolit. Po znotrajcelični pretvorbi v aktivni deoksinukleotid ovira sintezo DNK tako, da preko vpliva na celični encim timidilat sintetaza blokira pretvorbo deoksiuridinske kisline v timidinsko kislino. Fluorouracil se lahko inkorporira tudi v RNK in lahko ovira tudi sintezo RNK.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po hitrem intravenskem dajanju (10–15 mg/kg) so najvišje plazemske koncentracije (24–125 mikrogramov/ml) dosežene v nekaj minutah.

Porazdelitev

Fluorouracil se po intravenskem dajanju porazdeli preko vode v telesu in se iz krvi izloči v 3 urah. Po pretvorbi fluorouracila v nukleotid deluje tako, da pri porazdeljevanju prednostno ločuje med tkivi in tumorji. Fluorouracil hitro vstopi v cerebrospinalno tekočino in možgansko tkivo.

Biotransformacija

5-fluorouracil se s pomočjo encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) katabolizira v veliko manj toksičen dihidro-5-fluorouracil (dihydro-5-fluorouracil - FUH₂). Dihidropirimidinaza razcepi pirimidinski obroč, pri čemer nastane 5-fluoro-ureidopropionska kislina (5-fluoro-ureidopropionic acid - FUPA). Nazadnje β-ureidopropionaza razcepi FUPA v α-fluoro-β-alanin (α-fluoro-β-alanine - FBAL), ki se izloča z urinom. Na hitrost pretvorbe vpliva aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Pomanjkanje DPD lahko vodi v povečano toksičnost 5-fluorouracila (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glavnina fluorouracila se v jetrih hitro presnovi v farmakološko-biološko neaktivne presnovke.

Izločanje

Po intravenskem dajanju je razpolovna doba izločanja iz plazme povprečno 16 minut in je odvisna od odmerka. Po enkratnem intravenskem odmerku fluorouracila se približno 15 % odmerka izloči z urinom v nespremenjeni obliki v 6 urah; od tega več kot 90 % v prvi uri. Preostanek se z običajnimi telesnimi mehanizmi za uracil večinoma presnovi v jetrih.

Posebne populacije

Pri bolnikih z jetrno ali ledvično odpovedjo sta biotransformacija in/ali izločanje fluorouracila zmanjšana, kar lahko zahteva zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah ponavljajočih se odmerkov pri podganah, mačkah in psih so poročali o neželenih učinkih fluorouracila. Glavni organi toksičnosti pri podganah so bili prebavni trakt, hemolimfopoetski sistem, jetra, ledvice in testisi. Pri podganah so opazili kardiotoksičnost, pri mačkah in psih pa nevrotoksičnost.

V večini izvedenih študij in vitro ali in vivo je bil fluorouracil genotoksičen.

Predklinični podatki glede rakotvornosti niso prepričljivi. Kljub temu tveganja za rakotvornost ni mogoče popolnoma izključiti.

Ugotovitve v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih kažejo, da lahko fluorouracil vpliva na reproduktivno funkcijo in plodnost pri podganjih samcih. Fluorouracil je bil toksičen za reproduktivne organe samcev, kar je povzročilo spremembe v kromosomski organizaciji spermatogonijev, zaviranje diferenciacije spermatogonijev in prehodno neplodnost pri podganjih samcih. Dajanje ≥ 25 mg/kg (0,33-kratnik človeškega odmerka 12 mg/kg na podlagi telesne površine) tedensko 3 tedne podganjim samicam je povzročil zmanjšano plodnost samic, izgubo pred ugnездitvijo in povečane kromosomske anomalije pri zarodkih.

Fluorouracil je bil fetotoksičen in teratogen pri miših, podganah in hrčkih. Na podlagi teratogenih učinkov, odkritih v študijah na živalih (v katerih so bili uporabljeni odmerki 1- do 3-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi), lahko fluorouracil štejemo za sredstvo, ki lahko povzroči malformacije ploda. Malformacije ploda so vključevale razcepljeno nebo, okvare okostja ter deformirane priveske in repke. Možnih učinkov fluorouracila na perinatalni in postnatalni razvoj pri živalih niso preučevali. Vendar so pri podganah ugotovili, da fluorouracil prehaja placentno pregrado in povzroča smrt ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Fluorouracil je inkompatibilen s/z: folno kislino, karboplatinom, cisplatinom, citarabinom, diazepamom, doksorubicinom, droperidolom, filgrastimom, galijevim nitratom, metotreksatom, metoklopramidom, morfijem, ondansetronom, parenteralno prehrano, vinorelbinom, drugimi antraciklini.

Pripravljene raztopine so alkalne. Priporočeno je izogibanje mešanju z acidnimi zdravili ali pripravki.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprte vial:
2 leti

Viala po prvem odprtju:
Uporabite takoj po odprtju.

Rok uporabnosti po redčenju

V uporabi: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je dokazano 24 ur pri 25 °C s 5 % (50 mg/ml) glukozo raztopino za injiciranje ali z 0,9 % (9 mg/ml) natrijevim kloridom raztopino za injiciranje ali z vodo za injekcije pri koncentraciji fluorouracila 0,98 mg/ml.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vrednost pH raztopine fluorouracila za injiciranje je 8,9. Zdravilo ima največjo obstojnost v razponu vrednosti pH od 8,6 do 9,4.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

Če je zaradi izpostavljenosti nizkim temperaturam nastala oborina, ponovno raztopite s segrevanjem do 60 °C in z močnim stresanjem. Pred uporabo počakajte, da se zdravilo ohladi na telesno temperaturo.

Če je raztopina rjava ali temno rumena, zdravilo zavrzite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Fluorouracil Accord 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje: 5-ml vialo iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom po 5 ml.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje: 10-ml vialo iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom po 10 ml.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje: 20-ml vialo iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom po 20 ml.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje: 50-ml vialo iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom po 50 ml.

Fluorouracil Accord 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje: 100-ml vialo iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom po 100 ml.

Velikosti pakiranja:

pakiranje z 1 vialo s 5 ml

pakiranje z 1 vialo z 10 ml

pakiranje z 1 vialo z 20 ml

pakiranje z 1 vialo s 50 ml

pakiranje z 1 vialo s 100 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Smernice za ravnanje s citotoksičnimi učinkovinami

Fluorouracil lahko daje samo usposobljeni zdravnik z izkušnjami na področju uporabe kemoterapevtikov proti raku ali se ga lahko daje samo pod njegovim nadzorom.

Raztopino fluorouracila za injiciranje/infundiranje lahko za uporabo pripravijo samo zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za varno uporabo zdravila. Priprava se sme izvajati samo v aseptični sobi ali prostoru za pripravo citotoksičnih učinkovin.

V primeru razlitja naj si osebe, ki ravnaajo z zdravilom, nadenejo rokavice, obrazno masko, zaščito za oči in predpasnik za enkratno uporabo ter pobrišejo razliti material z vpojnim materialom, shranjenim na za to predvidenem mestu. Območje je treba nato očistiti in vse kontaminirane materiale prenesti v vrečko ali koš za razlite citotoksične učinkovine ter zapečatiti za sežig.

Kontaminacija

Fluorouracil je dražeča snov, zato se je treba izogibati stiku zdravila s kožo in sluznicami.

V primeru stika s kožo ali očmi, prizadeto območje sperite z veliko količino vode ali fiziološke raztopine. Za lajšanje prehodnega pekočega občutka na koži lahko uporabite hidrokortizon kremo 1 %. Če so prizadete oči ali če ste pripravek vdihnili ali zaužili, se posvetujte z zdravnikom.

Prva pomoč

Stik z očmi: Takoj sperite z vodo in se posvetujte z zdravnikom.

Stik s kožo: Temeljito sperite z milom in vodo ter odstranite kontaminirana oblačila.

Vdihavanje, zaužitje: Posvetujte se z zdravnikom.

Smernice za pripravo:

a) Kemoterapevtike lahko za uporabo pripravijo samo strokovnjaki, usposobljeni za varno uporabo zdravila.

b) Postopki, kot sta rekonstitucija praška in prenos v brizgo, se lahko izvajajo samo na zato določenih mestih.

c) Osebe, ki te postopke izvajajo, mora biti ustrezno zaščiteno s posebnimi oblačili, dvema paroma rokavic, enim iz lateksa in enim iz PVC (lateks pod PVC), da se prekrijejo razlike v prepustnosti do različnih antineoplastikov, in z zaščito za oči. Pri pripravi citotoksičnih zdravil in pri njihovi uporabi je treba vedno uporabljati brizge in nastavke luerlock.

(d) Nosečnice naj ne ravnajo s kemoterapevtiki.

(e) Preden začnete, se seznanite z lokalnimi smernicami.

Odstranjevanje

Brizge, vsebnike, absorpcijske materiale, raztopino in katere koli druge kontaminirane materiale dajte v debelo plastično vrečko ali kakšen drug neprepusten vsebnik, označite kot citotoksični odpadek in sežgite pri najmanj 700 °C.

Kemično inaktivacijo se lahko doseže s 5 % natrijevim hipokloritom v 24 urah.

Navodila za uporabo

Topila

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je dokazano 24 ur pri 25 °C s 5 % (50 mg/ml) glukoze raztopino za injiciranje ali z 0,9 % (9 mg/ml) natrijevim kloridom raztopino za injiciranje ali z vodo za injekcije pri koncentraciji fluorouracila 0,98 mg/ml.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik.

Če je raztopina rjava ali temno rumena, zdravilo zavržite.

Preostanek raztopine je treba po uporabi zavreči: ne poskušajte uporabiti za večodmerne pripravke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/13/00639/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 11. 2013
Datum zadnjega podaljśanja: 28. 1. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2023