

L1 Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml, solution pour injection ou perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 50 mg de fluorouracile (sous forme de sel de sodium formé *in situ*).

Chaque flacon de 5 ml contient 250 mg de fluorouracile.

Chaque flacon de 10 ml contient 500 mg de fluorouracile.

Chaque flacon de 20 ml contient 1 000 mg de fluorouracile.

Chaque flacon de 50 ml contient 2 500 mg de fluorouracile.

Chaque flacon de 100 ml contient 5 000 mg de fluorouracile.

Excipients à effet notoire :

8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection ou perfusion.

Une solution transparente incolore à légèrement jaune dont le pH se situe dans la plage de 8,6 à 9,4.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le fluorouracile est indiqué chez l'adulte.

Le fluorouracile est indiqué dans le traitement des malignités et pathologies suivantes :

- dans le traitement du cancer colorectal métastatique,
- comme traitement adjuvant dans le cancer du côlon et le cancer rectal,
- dans le traitement du cancer gastrique avancé,
- dans le traitement du cancer pancréatique avancé,
- dans le traitement du cancer avancé de l'œsophage,
- dans le traitement du cancer du sein métastatique avancé,
- comme traitement adjuvant chez les patientes souffrant d'un cancer du sein invasif primaire opérable,
- dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé inopérable chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur,
- dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement récurrent ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le 5-fluorouracile doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans

l'administration d'agents cytotoxiques.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et fréquente pendant le traitement. Les risques et bénéfices pour les patients individuels doivent être soigneusement pris en compte avant chaque traitement.

Mode d'administration

Le 5-fluorouracile peut être administré par injection intraveineuse sous forme de bolus, de perfusion ou de perfusion continue pouvant être poursuivie pendant plusieurs jours.

« Ces conseils sont de nature générale. Veuillez vous reporter aux directives locales ou nationales en vigueur pour des recommandations plus actualisées. »

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament et pour des instructions concernant la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6

Administration intraveineuse :

La dose de 5-fluorouracile et le programme de traitement dépendent du schéma thérapeutique choisi, de l'indication, de l'état général du patient et du traitement précédemment reçu par celui-ci. Les schémas thérapeutiques varient en fonction de l'association du 5-fluorouracile à d'autres agents cytotoxiques ou de la dose d'acide folinique utilisée de façon concomitante.

Le nombre de cycles utilisé doit être décidé par le médecin traitant en fonction du protocole et des directives thérapeutiques en vigueur dans l'établissement ; cette décision devra prendre en compte le succès du traitement et la tolérance chez les patients individuels.

Le traitement initial doit être administré à l'hôpital.

La réduction de la dose est à conseiller chez les patients présentant l'un quelconque des états suivants :

1. Cachexie
2. Intervention chirurgicale majeure dans les 30 jours précédents
3. Fonction médullaire déprimée
4. Insuffisance hépatique ou rénale

Avant l'administration de chaque dose, les patients adultes et âgés recevant le 5-fluorouracile doivent faire l'objet d'une surveillance attentive visant à mettre en évidence une éventuelle toxicité hématologique (numération des plaquettes, des leucocytes et des granulocytes), gastro-intestinale (stomatite, diarrhées, saignements des voies gastro-intestinales) et neurologique et, si nécessaire, la dose de 5-fluorouracile pourra être réduite ou le traitement pourra être interrompu jusqu'à la disparition des symptômes.

La nécessité d'ajuster la posologie ou d'interrompre l'administration du médicament dépend de la survenue d'effets indésirables. Les toxicités hématologiques telles que la diminution du taux de leucocytes ($\leq 3\ 500/\text{mm}^3$) et/ou de plaquettes ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) peuvent imposer l'arrêt du traitement. La décision de réinstaurer le traitement doit être prise par le médecin traitant en fonction du scénario clinique.

Cancer colorectal :

Le 5-fluorouracile est utilisé dans un certain nombre de schémas thérapeutiques pour le traitement des cancers du côlon et du rectum. De préférence, le 5-fluorouracile est utilisé en association à l'acide folinique. Les schémas thérapeutiques fréquemment utilisés associent également le 5-fluorouracile et l'acide folinique à d'autres produits de chimiothérapie tels que l'irinotécan (FOLFIRI et FLIRI), l'oxaliplatine (FOLFOX) ou l'irinotécan plus l'oxaliplatine (FOLFIRINOX).

La plage posologique généralement utilisée pour le fluorouracile est comprise entre 200 et 600 mg/m² de surface corporelle. La dose varie aussi selon qu'elle est administrée sous la forme d'un bolus intraveineux ou d'une perfusion intraveineuse continue.

Les schémas posologiques varient aussi en fonction du schéma chimiothérapeutique, et l'administration de 5-fluorouracile peut être répétée de façon hebdomadaire, bimensuelle ou mensuelle.

Le nombre de cycles varie en fonction des schémas thérapeutiques utilisés et aussi de la décision clinique basée sur le succès et de la tolérance du traitement.

Cancer du sein :

Le 5-fluorouracile est fréquemment utilisé dans des schémas de chimiothérapie en association au cyclophosphamide et au méthotrexate (CMF), ou à l'épirubicine et au cyclophosphamide (FEC) ou au méthotrexate et à la leucovorine (MFL). La dose habituelle est comprise entre 500 et 600 mg/m² de surface corporelle, et est administrée sous forme d'un bolus intraveineux et répétée toutes les 3 ou 4 semaines si nécessaire. Dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif primaire, la durée du traitement se poursuit généralement pendant 6 cycles.

Cancer gastrique et cancer de la jonction gastro-œsophagienne :

Une chimiothérapie peropératoire par un schéma à base d'ECF (épirubicine, cisplatine, 5-fluorouracile) est actuellement recommandée. La dose recommandée de 5-fluorouracile est de 200 mg/m² de surface corporelle par jour administrée par perfusion intraveineuse continue pendant 3 semaines. 6 cycles sont recommandés mais cela dépend de la réussite du traitement et de la tolérance du médicament par le patient.

Cancer de l'œsophage :

Le 5-fluorouracile est fréquemment utilisé en association au cisplatine ; ou au cisplatine plus l'épirubicine ; ou à l'épirubicine plus l'oxaliplatine. La dose varie de 200 à 1 000 mg/m² de surface corporelle par jour sous la forme d'une perfusion intraveineuse continue administrée sur plusieurs jours et répétée par cycles en fonction du schéma utilisé.

Pour les cancers avec atteinte de la partie inférieure de l'œsophage, une chimiothérapie peropératoire par un schéma à base d'ECF (épirubicine, cisplatine, 5-fluorouracile) est généralement recommandée. La dose recommandée de 5-fluorouracile est de 200 mg/m² de surface corporelle par jour sous forme d'une perfusion intraveineuse continue administrée pendant 3 semaines et répétée de façon cyclique. En ce qui concerne l'administration de 5-fluorouracile/cisplatine en association à la radiothérapie, veuillez vous référer à la littérature.

Cancer pancréatique :

Le 5-fluorouracile est de préférence utilisé en association à l'acide folinique ou à la gemcitabine. La dose varie entre 200 et 500 mg/m² de surface corporelle par jour est administrée sous forme d'un bolus intraveineux ou d'une perfusion intraveineuse, selon le schéma utilisé, et est répétée de façon cyclique.

Cancer de la tête et du cou :

Le 5-fluorouracile est de préférence utilisé en association au cisplatine ou au carboplatine. La dose varie entre 600 et 1200 mg/m² de surface corporelle par jour et est administrée par perfusion intraveineuse continue sur plusieurs jours et est répétée de façon cyclique en fonction du schéma utilisé.

En ce qui concerne l'administration du 5-fluorouracile/cisplatine ou carboplatine en association à la radiothérapie, veuillez vous référer à la littérature.

Populations particulières

Insuffisance rénale ou hépatique

La prudence est conseillée et la dose peut avoir besoin d'être réduite chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique

Il n'est pas recommandé d'utiliser le fluorouracile chez les enfants en raison de l'insuffisance de données sur sa tolérance et son efficacité chez cette population.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets âgés, mais il convient de prendre en compte toute pathologie concomitante pour établir la posologie.

4.3 Contre-indications

Le fluorouracile est contre-indiqué chez les patients qui :

- Présentent une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Souffrent d'infections potentiellement graves (par exemple, herpès zoster, varicelle).
- Sont gravement affaiblis.
- Souffrent de dépression médullaire après une radiothérapie ou un traitement par d'autres médicaments antinéoplasiques.
- Prise en charge d'une maladie non maligne
- Présentent une insuffisance hépatique grave
- Ont été traités avec la brivudine, la sorivudine ou leurs analogues chimiquement apparentés, qui sont de puissants inhibiteurs de l'enzyme métabolisant le 5-FU, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.5). Le fluorouracile ne doit pas être administré dans les 4 semaines suivant un traitement par la brivudine, la sorivudine ou leurs analogues chimiquement apparentés
- Le 5-fluorouracile (5-FU) ne doit pas être administré aux patients homozygotes pour le déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).
- sont des femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).
- Présentent un déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé que le fluorouracile soit uniquement administré par, ou sous la stricte surveillance d'un médecin compétent ayant l'expérience de l'utilisation d'antimétabolites puissants et disposant de l'équipement nécessaire pour la surveillance régulière des effets cliniques, biochimiques et hématologiques pendant et après l'administration.

Tous les patients doivent être admis à l'hôpital pour le traitement initial.

Effets hématologiques

Le fluorouracile peut entraîner une myélosuppression (y compris, sans s'y limiter, une leucopénie, une granulocytopénie, une pancytopenie et une thrombopénie).

Un traitement adéquat par le fluorouracile entraîne généralement une leucopénie, la numération leucocytaire la plus basse étant en général observée entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour du premier cycle de traitement, ou parfois jusqu'à 20 jours après le début du traitement. Cette numération retourne en général à la normale avant le 30^{ème} jour. La surveillance quotidienne de la numération thrombocytaire et leucocytaire est recommandée et le traitement doit être interrompu si le nombre de thrombocytes (plaquettes) tombe en dessous de 100 000 par mm³ ou celui de leucocytes (globules blancs) tombe en dessous de 3 500 par mm³. Si le nombre total est inférieur à 2 000 par mm³, et en particulier en cas de

granulocytopenie, il est recommandé que le patient soit placé dans des conditions d'isolation protectrice à l'hôpital et qu'il soit traité à l'aide de mesures appropriées visant à prévenir une infection systémique.

Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère sont notamment des infections. Ces infections peuvent être légères, mais elles peuvent être sévères, voire même parfois d'issue fatale.

Effets gastro-intestinaux

Le traitement doit aussi être interrompu au premier signe d'ulcération buccale ou s'il y a des signes d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que : stomatite, diarrhée, saignements dans les voies G.I. ou hémorragie en un site quelconque de l'organisme. Le rapport entre la dose efficace et la dose toxique est faible et la réponse thérapeutique est improbable sans qu'il existe un certain degré de toxicité. Il convient par conséquent d'user de prudence lors de la sélection des patients et de l'ajustement de la posologie. Le traitement doit être interrompu en cas de toxicité sévère.

Patients présentant un risque particulier

Le fluorouracile doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients qui ont reçu antérieurement une forte dose de rayonnements dans la région pelvienne ou des agents alkylants, et chez ceux qui présentent une atteinte généralisée de la moelle osseuse par des tumeurs métastatiques. Le traitement par fluorouracile peut potentialiser une nécrose provoquée par les rayonnements.

Les patients qui prennent de la phénytoïne de façon concomitante au fluorouracile doivent se soumettre à des tests réguliers en raison de la possibilité d'une concentration plasmatique élevée en phénytoïne (voir rubrique 4.5).

Une prudence particulière s'impose dans le traitement des patients âgés ou affaiblis, car ces patients peuvent être exposés à un risque accru de toxicité sévère.

Insuffisance rénale et hépatique

Le fluorouracile doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est diminuée ou qui présentent un ictère.

Cardiotoxicité

Une cardiotoxicité a été associée au traitement par fluoropyrimidine, notamment : infarctus du myocarde, angor, arythmies, myocardite, choc cardiogénique, mort subite, cardiomyopathie de stress (syndrome de takotsubo) et modifications électrocardiographiques (y compris de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les patients recevant une perfusion continue de 5-fluorouracile que chez ceux recevant une injection bolus. Les antécédents de cardiopathie sont susceptibles de constituer un facteur de risque de certains effets indésirables cardiaques. La prudence est donc de mise lorsque le traitement est administré à des patients ayant présenté des douleurs thoraciques au cours de cycles de traitement, ou chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque. La fonction cardiaque doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par fluorouracile. En cas de cardiotoxicité sévère, le traitement doit être interrompu.

Effets immunosuppresseurs

La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant le 5-fluorouracile, en raison du risque de survenue d'infections graves ou mortelles. Tout contact avec des personnes ayant été récemment vaccinées avec le vaccin anti-polio doit être évité. Il est possible d'administrer des vaccins tués ou inactivés ; la réponse à ces vaccins peut toutefois être diminuée.

Syndrome main-pied

L'administration de fluorouracile a été associée à la survenue du syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, aussi connu sous le nom de syndrome main-pied. Le fluorouracile en perfusion continue peut accroître l'incidence et la sévérité de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire. L'arrêt du traitement est suivi d'une disparition progressive de cet effet indésirable dans un délai de 5 à 7 jours.

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathie (y compris encéphalopathie hyperammonémique, leucoencéphalopathie, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR], Encéphalopathie de Wernicke) associés au traitement par 5-fluorouracile ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament. Les signes ou symptômes de l'encéphalopathie sont : altération de l'état mental, confusion, désorientation, coma ou ataxie. Si un patient développe l'un quelconque de ces symptômes, il faut immédiatement interrompre le traitement et mesurer les taux sériques d'ammoniaque et de la vitamine B1. En cas d'hyperammonémie ou carence en vitamine B1, un traitement hypoammonémant doit être instauré. Une encéphalopathie hyperammonémique se produit fréquemment en association à une acidose lactique.

La prudence s'impose lorsque le fluorouracile est administré à des patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique. Les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques sont susceptibles d'être exposés à un risque accru d'hyperammonémie et d'encéphalopathie hyperammonémique.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale associés au traitement par fluorouracile ont été rapportés après la mise sur le marché. Les patients exposés à un risque accru de développer un syndrome de lyse tumorale (par ex., les patients présentant une insuffisance rénale, une hyperuricémie, une charge tumorale élevée, une progression rapide) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Des mesures préventives (par ex., hydratation, correction de l'hyperuricémie) devront être envisagées.

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

L'activité de la DPD est dose-limitante dans le catabolisme du 5-fluorouracile (voir rubrique 5.2). Les patients présentant un déficit en DPD sont par conséquent exposés à un risque accru d'effets indésirables liés aux fluoropyrimidines, notamment, par exemple : stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité.

Les effets indésirables liés à un déficit en DPD surviennent généralement au cours du premier cycle de traitement ou après une augmentation de la posologie.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale et ne doivent pas être traités par Fluorouracil Accord Healthcare (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Entre 3 et 9 % de la population caucasienne présenterait un déficit partiel en DPD. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves et engageant potentiellement le pronostic vital. Une dose initiale réduite devra être envisagée pour limiter ces effets indésirables. Le déficit en DPD doit également être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association à d'autres mesures courantes de réduction de la dose. La réduction initiale de la dose peut altérer l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicités graves, les doses suivantes pourront être augmentées, et ce, sous surveillance attentive.

Recherche de déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à une analyse du phénotype et/ou du génotype avant d'instaurer un traitement par Fluorouracil Accord Healthcare, malgré les incertitudes relatives aux méthodologies d'analyse avant le traitement. Les directives cliniques applicables devront être prises en compte.

Une insuffisance rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile, entraînant un risque accru d'erreur de diagnostic chez les patients présentant un déficit en DPD et une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

La recherche de mutations rares dans le gène DPYD, préalablement au traitement, peut identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variants du gène DPYD, c.1905+1G>A [aussi connu sous le nom DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent provoquer une absence complète ou une réduction de l'activité enzymatique. D'autres variants rares peuvent également être associés à un risque accru d'effets indésirables sévères ou engageant le pronostic vital.

Certaines mutations homozygotes ou hétérozygotes composites dans le locus génétique DPYD (par ex., des combinaisons des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou de c.1679T>G) sont avérées provoquer une absence complète ou pratiquement complète d'activité enzymatique de la DPD.

Les patients qui sont porteurs de certains variants de DPYD hétérozygotes (dont les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez des patients caucasiens est d'environ 1 %, soit 1,1 % pour le variant c.2846A>T, de 2,6 à 6,3 % pour le variant c.1236G>A/HapB3 et de 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G.

Les données sur la fréquence des quatre variants du gène DPYD dans d'autres populations que la population caucasienne sont limitées. On considère actuellement que les quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont pratiquement absents dans les populations d'origine africaine, afro-américaine ou asiatique.

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques pré-thérapeutiques d'uracile (U), le substrat endogène de la DPD.

Des concentrations élevées en uracile avant le traitement sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile permettant de définir un déficit partiel en DPD, une concentration sanguine en uracile ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considérée comme une indication d'un déficit partiel en DPD et être associée à un risque accru d'effets indésirables provoqués par les fluoropyrimidines. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme une indication d'un déficit complet en DPD et être associé à un risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par les fluoropyrimidines. Les taux sanguins d'uracile doivent être interprétés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir « Dépistage du déficit en DPD » ci-dessus).

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-fluorouracile

Le STP du 5-fluorouracile peut améliorer le pronostic clinique chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile en réduisant les effets indésirables et en améliorant l'efficacité. L'ASC est supposée être comprise entre 20 et 30 mg x h/L.

Réactions de photosensibilité

Certains patients peuvent présenter des réactions de photosensibilité suite à l'administration de fluorouracile ; il est donc recommandé d'avertir les patients afin qu'ils évitent de s'exposer de façon prolongée aux rayons solaires (voir rubrique 4.8).

Association du 5-fluorouracile et de l'acide folinique

Le profil de toxicité du 5-fluorouracile peut être amélioré ou modifié par l'acide folinique. Les manifestations les plus fréquentes sont : leucopénie, mucite, stomatite et/ou diarrhées, qui peuvent être doses limitantes. Lorsque le 5-fluorouracile et l'acide folinique sont utilisés en association, la posologie du fluorouracile doit être davantage réduite en cas de toxicité que lorsque le fluorouracile est utilisé en monothérapie. Les toxicités observées chez les patients traités avec cette association sont similaires sur le plan qualitatif à celles observées chez les patients traités par le 5-fluorouracile en monothérapie.

Les toxicités gastro-intestinales sont observées plus fréquemment et peuvent être plus sévères ou même mettre en danger le pronostic vital (en particulier les stomatites et les diarrhées). Dans les cas sévères, le

5-fluorouracile et l'acide folinique doivent être interrompus, et un traitement intraveineux de soutien doit être instauré. Il convient d'indiquer aux patients de consulter leur médecin traitant immédiatement en cas de survenue de stomatite (ulcères légers à modérés) et/ou de diarrhées (selles aqueuses ou liquides) deux fois par jour.

Sodium :

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml, solution pour injection ou perfusion contient 7,78 mmol (178,2 mg) de sodium par dose quotidienne maximale (600 mg/m²). Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Brivudine et sorivudine

La brivudine, la sorivudine ou leurs analogues chimiquement apparentés inhibent réversiblement la DPD, ce qui entraîne une augmentation significative de l'exposition au fluorouracile. Cela peut donner lieu à une augmentation des toxicités liées à la fluoropyrimidine, avec une issue potentiellement fatale. Par conséquent, on pourra soit utiliser un traitement antiviral différent soit respecter un intervalle d'au moins 4 semaines entre l'administration de brivudine, de sorivudine ou de leurs analogues, et le début du traitement par le fluorouracile (voir rubrique 4.3). En cas d'administration accidentelle d'analogues nucléosidiques qui inhibent l'activité de la DPD chez des patients traités par le fluorouracile, des mesures efficaces devront être prises pour réduire la toxicité du fluorouracile. Une hospitalisation immédiate est recommandée.

Agents cytotoxiques

Divers agents moduleront sur le plan biochimique l'efficacité antitumorale ou la toxicité du Fluorouracile. Des médicaments utilisés fréquemment présentant un tel effet sont notamment le méthotrexate, le métronidazole, l'acide folinique, l'interféron alpha et l'allopurinol.

Folinate de calcium (acide folinique)

L'acide folinique potentialise la liaison du fluorouracile à la thymidylate synthase. L'efficacité et la toxicité du 5-fluorouracile peuvent être augmentées lorsque le 5-fluorouracile est utilisé en association avec l'acide folinique. Les effets indésirables peuvent être plus prononcés et des diarrhées sévères peuvent survenir. Des cas de diarrhées pouvant mettre en danger le pronostic vital ont été observés en cas d'administration de 600 mg/m² de fluorouracile (bolus I.V. une fois par semaine) en association à l'acide folinique.

Il est nécessaire d'ajuster la posologie lorsque le 5-FU est administré en association à d'autres substances myélo-dépresseives. Une radiothérapie concomitante ou antérieure peut nécessiter de réduire la posologie. La cardiotoxicité des anthracyclines peut être augmentée.

Le fluorouracile doit être évité en association avec la clozapine en raison du risque accru d'agranulocytose.

Une incidence accrue d'infarctus cérébral a été rapportée chez les patients atteints de cancer oropharyngé traités par le 5-fluorouracile et le cisplatine.

Phénytoïne

Le taux plasmatique de phénytoïne doit être régulièrement surveillé chez les patients traités par fluorouracile, et la posologie de phénytoïne peut nécessiter d'être réduite. Une toxicité associée à des concentrations plasmatiques élevées de phénytoïne a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de phénytoïne et de fluorouracile ou de ses analogues. Il n'a pas été mené d'études formelles d'interactions médicamenteuses avec la phénytoïne, mais le mécanisme d'interaction serait l'inhibition de l'isoenzyme CYP2C9 ou CYP2C19 par le fluorouracile (voir rubrique 4.4).

Warfarine

Des augmentations marquées du temps de prothrombine et du RNI (rapport normalisé international) ont été rapportées chez quelques patients stabilisés sous traitement par la warfarine après instauration de

schémas à base de fluorouracile. Il faudra surveiller régulièrement que la réponse anticoagulante à la warfarine et aux autres traitements dérivés de la coumarine est suffisante chez les patients traités par fluorouracile.

La cimétidine, le métronidazole et l'interféron peuvent augmenter la concentration plasmatique, et donc, la toxicité du 5-fluorouracile.

Le fluorouracile potentialise l'action d'autres médicaments cytostatiques et de la radiothérapie (voir rubrique 4.2).

Chez les patients recevant une association de cyclophosphamide, de méthotrexate et de 5-fluorouracile, l'addition de diurétiques thiazidiques a entraîné une diminution plus prononcée du nombre de granulocytes par rapport aux patients qui ne recevaient pas de thiazides.

Une hépatotoxicité (augmentation des phosphatases alcalines, des transaminases ou de la bilirubine) a été observée fréquemment chez les patients recevant du 5-fluorouracile en association au lévamisol.

Chez les patientes souffrant de cancer du sein, le traitement associant le cyclophosphamide, le méthotrexate, le 5-fluorouracile et le tamoxifène augmenterait le risque d'évènements thromboemboliques.

Des cas de mucite graves et pouvant mettre en danger le pronostic vital peuvent survenir après l'administration simultanée de vinorelbine et de 5-fluorouracile associé à l'acide folinique.

La vaccination avec des vaccins vivants doit être évitée chez les patients immunodéprimés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent se voir conseiller d'éviter une grossesse et d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant leur traitement par le fluorouracile et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle est sous traitement par ce médicament, il conviendra de l'informer de façon exhaustive du risque potentiel pour le fœtus et de recommander des séances de conseil génétique si cela est approprié et disponible.

Grossesse

Le fluorouracile peut avoir des effets nocifs pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Bien qu'aucune étude adéquate et bien contrôlée n'ait été menée chez des femmes enceintes, des malformations fœtales et des fausses-couches ont été rapportées. Compte tenu des effets tératogènes détectés dans les études menées chez l'animal, le fluorouracile peut être considéré comme un agent susceptible de provoquer des malformations fœtales (voir rubrique 5.3). Le fluorouracile ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. Des cas de grossesses menées à terme avec succès ont été rapportées chez des patientes qui avaient reçu une chimiothérapie pendant les deuxième et troisième trimestres.

Allaitement

Étant donné que l'on ne sait pas si le fluorouracile passe dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu si la mère est traitée avec du fluorouracile (voir rubrique 4.3)

Fertilité

Les effets du fluorouracile sur les gonades et la capacité de reproduction des humains ne sont pas entièrement connus. Cependant, les études menées chez l'animal indiquent une diminution de la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3). En outre, les médicaments qui inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines (tels que le fluorouracile), interfèreraient avec la gamétogenèse.

Il est conseillé aux hommes traités par le fluorouracile de ne pas concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de ce dernier. Il est recommandé aux patients, hommes et femmes, de se renseigner sur la possibilité de préservation de la fertilité avant le traitement en raison de la possibilité d'infertilité irréversible liée au traitement par le fluorouracile.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Le fluorouracile peut induire des effets indésirables tels que des nausées et des vomissements. Il peut aussi produire des effets indésirables sur le système nerveux et affecter également la vision, ce qui pourrait interférer avec la conduite ou l'utilisation de machines lourdes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ci-après ont été observés et rapportés pendant le traitement par le fluorouracile avec les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$),

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$),

Très rare ($< 1/10\ 000$),

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Aplasie médullaire, neutropénie thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie, pancytopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile
Fréquence indéterminée	Granulocytopénie
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Bronchospasme, immunosuppression
Rare	Hypersensibilité, réaction anaphylactique, choc anaphylactique
Infections et infestations	
Très fréquent	Infections, pharyngite
Peu fréquent	Septicémie
Fréquence indéterminée	Choc septique, septicémie neutropénique, pneumonie, infection urinaire, cellulalgie
Investigations	
Fréquent	Modification de l'électrocardiogramme
Affections endocriniennes	
Rare	Élévation de la thyroxine, élévation de la tri-iodothyronine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperuricémie
Peu fréquent	Déshydratation
Fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit, acidose lactique, syndrome de lyse tumorale, Hypertriglycéridémie, carence en vitamine B1
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Humeur euphorique
Rare	Etat confusionnel
Très rare	Désorientation

Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Nystagmus, céphalées, étourdissements, symptômes de la maladie de Parkinson, signes pyramidaux, somnolence
Très rare	Leucoencéphalopathie, syndrome cérébelleux, dysarthrie, myasthénie, aphasie, convulsions, coma
Fréquence indéterminée	Neuropathie périphérique, épilepsie, encéphalopathie hyperammonémique, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), Encéphalopathie de Wernicke
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Insuffisance rénale
Affections oculaires	
Peu fréquent	Larmoiement excessif, vision trouble, troubles des mouvements oculaires, névrite optique, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, photophobie, conjonctivite, blépharite, ectropion, dacryosténose
Affections cardiaques	
Très fréquent	Signes d'ischémie myocardique à l'ECG
Fréquent	Infarctus du myocarde, angor
Peu fréquent	Arythmies, ischémie myocardique, myocardite, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie congestive, choc cardiaque
Très rare	Arrêt cardiaque, mort cardiaque subite
Fréquence indéterminée	Thrombus intracardiaque, péricardite, cardiomyopathie de stress (syndrome de takotsubo)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Rare	Ischémie cérébrale, ischémie intestinale, ischémie périphérique, syndrome de Raynaud, thromboembolie, thrombophlébite
Fréquence indéterminée	Hémorragie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Inflammation des muqueuses (stomatite, œsophagite, proctite), anorexie, diarrhées, nausées, vomissements
Peu fréquent	Ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, desquamation des muqueuses digestives
Fréquence indéterminée	Mélena, pneumatose intestinale, Entérocolite, Colite (y compris colite nécrosante)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Lésion hépatocellulaire
Très rare	Nécrose hépatique, sclérose biliaire, cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)

Peu fréquent	Dermatite, sécheresse cutanée, érosion caractérisée par des fissures, érythème, éruption maculopapuleuse prurigineuse, exanthème, urticaire, photosensibilité, hyperpigmentation cutanée, hyperpigmentation ou dépigmentation à proximité des veines, pigmentation unguéale, dystrophie unguéale, atteinte du lit unguéal, paronychie, onycholyse
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Azoospermie, trouble de l'ovulation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Cicatrisation lente des plaies, épistaxis, malaise, asthénie, fatigue
Fréquence indéterminée	Pyrexie, douleur thoracique, décoloration au point d'injection, , Réaction locale provoquée par extravasation (douleur, gonflement, érythème)

Description de certains effets indésirables

Aplasia médullaire

Le délai d'apparition constaté de l'aplasie médullaire était variable, allant de 7 à 10 jours, le nadir survenait dans un délai de 9 à 14 jours, et la normalisation des valeurs se produisait dans un délai de 21 à 28 jours.

Affections cardiaques

Les effets indésirables cardiotoxiques apparaissent pour la plupart pendant le premier cycle de traitement ou dans les heures suivant celui-ci. Les patients ayant des antécédents de coronaropathie ou de cardiomyopathie sont exposés à un risque accru de cardiotoxicité (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires

Des cas mortels de nécrose hépatique ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir ci-dessous.

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03

1210 BRUXELLES

Boîte Postale 97

1000 BRUXELLES

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Les doses élevées ou le traitement prolongé par le fluorouracile peuvent provoquer des symptômes d'intoxication potentiellement mortels, tels que : nausées, vomissements, diarrhée, ulcération et saignement gastro-intestinal, dépression médullaire (notamment thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose).

Le traitement consiste à interrompre le médicament et à prendre des mesures de soutien (voir

rubrique 4.4).

Les patients ayant été exposés à un surdosage de fluorouracile doivent faire l'objet d'une surveillance hématologique pendant au moins quatre semaines. Un traitement approprié devra être mis en œuvre en cas d'apparition d'anomalies.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **agents antinéoplasiques ; antimétabolites** ; analogues de pyrimidines
Code ATC : L01BC02.

Mécanisme d'action

Le fluorouracile est un analogue de l'uracile, un composant de l'acide ribonucléique. Ce médicament agirait comme un antimétabolite. Après conversion intracellulaire dans le désoxynucléotide actif, il interfère avec la synthèse de l'ADN en bloquant la conversion de l'acide désoxyuridylique en acide thymidilique par l'enzyme cellulaire ayant pour nom thymidilate synthétase. Le fluorouracile peut aussi être incorporé dans l'ARN, et donc interférer avec la synthèse de l'ARN.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration intraveineuse rapide (10-15 mg/kg) les concentrations plasmatiques maximales (24 – 125 microg/mL) sont obtenues dans un délai de deux minutes.

Distribution

Après administration intraveineuse, le fluorouracile se distribue dans les liquides corporels et disparaît de la circulation sanguine en l'espace de 3 heures. Il est préférentiellement incorporé par les tissus et les tumeurs à division rapide après conversion en son nucléotide. Le fluorouracile pénètre facilement dans le liquide céphalorachidien et le tissu cérébral.

Biotransformation

Le 5-fluorouracile est catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en dihydro- 5-fluorouracile (FUH2), qui est bien moins toxique. La dihydropyrimidinase coupe le cycle pyrimidique pour produire de l'acide 5-fluoro-uréido-propionique (FUPA). Enfin, la β -uréido- propionase coupe le FUPA pour produire l' α -fluoro- β - alanine (FBAL) qui est éliminée dans l'urine. L'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) constitue l'étape limitant la vitesse du processus. Un déficit en DPD peut entraîner une augmentation de la toxicité du 5-fluorouracile (voir rubriques 4.3 et 4.4). La plus grande partie du fluorouracile est rapidement métabolisée dans le foie en métabolites sans activité pharmacologique.

Élimination

Après administration IV, la demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 16 minutes environ et est dose-dépendante. Après administration d'une dose IV unique de fluorouracile, environ 15 % de la dose sont excrétés inchangés dans l'urine en l'espace de 6 heures, dont plus de 90 % sont excrétés dans la première heure. Le reste est pour l'essentiel métabolisé dans le foie par les mécanismes corporels habituels pour l'uracile.

Populations particulières

Chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, la biotransformation et/ou l'élimination du fluorouracile est réduite, ce qui peut nécessiter une réduction de la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets indésirables du fluorouracile ont été rapportés dans des études à doses répétées chez le rat, le chat et le chien. Les principaux organes atteints par cette toxicité chez le rat étaient le tractus gastro-intestinal, le système hémolymphopoiétique, le foie, les reins et les testicules. Une cardiotoxicité a été observée chez le rat et une neurotoxicité chez le chat et le chien.

Le fluorouracile était génotoxique dans la majorité des études menées *in vitro* ou *in vivo*.

Les données non cliniques sont peu concluantes en ce qui concerne la carcinogénicité. Néanmoins, le risque de carcinogénicité ne peut pas être totalement écarté.

Les résultats des études de toxicité à doses répétées indiquent que le fluorouracile est susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez le rat mâle. Le fluorouracile était toxique pour les organes de reproduction mâles, entraînant une modification de l'organisation chromosomique des spermatogonies, l'inhibition de la différenciation des spermatogonies et une infertilité transitoire chez le rat mâle. L'administration hebdomadaire de ≥ 25 mg/kg (0,33 x une dose humaine de 12 mg/kg, sur la base de la surface corporelle) pendant 3 semaines à des rats femelles a entraîné une diminution de la fertilité des femelles, une perte pré-implantation, et une augmentation des anomalies chromosomiques chez les embryons.

Le fluorouracile était fœtotoxique et tératogène chez la souris, le rat et le hamster. Compte tenu des effets tératogènes détectés lors des études menées chez l'animal (dans lesquelles les doses utilisées étaient 1 à 3 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme), le fluorouracile peut être considéré comme un agent susceptible de provoquer des malformations fœtales. Les malformations fœtales étaient notamment : des fentes palatines, des malformations squelettiques et des membres et des queues déformés. Les effets potentiels du fluorouracile sur le développement péri et post-natal n'ont pas été étudiés chez l'animal. Toutefois, chez le rat, le fluorouracile s'est révélé traverser la barrière placentaire et provoquer une mortalité fœtale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le fluorouracile est incompatible avec l'acide folinique, le carboplatine, le cisplatine, la cytarabine, le diazépam, la doxorubicine, le dropéridol, le filgrastim, le nitrate de gallium, le méthotrexate, la métoclopramide, la morphine, l'ondansétron, la nutrition parentérale, la vinorelbine, les autres anthracyclines.

Les solutions formulées sont alcalines et il est recommandé d'éviter de les mélanger avec des médicaments ou des préparations acides.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du flacon avant ouverture :

2 ans.

Durée de conservation du flacon après la première ouverture :

Utiliser immédiatement après ouverture.

Durée de conservation après dilution

Pendant l'utilisation : la stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C avec du glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables ou de l'eau pour préparations injectables à une concentration de 0,98 mg/ml de fluorouracile.

Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation du produit dilué avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le pH de Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml est de 8,9 et ce médicament présente une stabilité optimale dans la plage de pH comprise entre 8,6 et 9,4.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

S'il s'est formé un précipité par suite de l'exposition à des basses températures, redissoudre en chauffant à 60°C tout en agitant vigoureusement. Laisser refroidir jusqu'à la température corporelle avant utilisation. Le produit doit être éliminé s'il est de couleur brune ou jaune foncé en solution.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml, 5 ml dans un flacon en verre transparent de type I de 5 ml fermé par un bouchon en caoutchouc.

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml, 10 ml dans un flacon en verre transparent de type I de 10 ml fermé par un bouchon en caoutchouc.

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml, 20 ml dans un flacon en verre transparent de type I de 20 ml fermé par un bouchon en caoutchouc.

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml, 50 ml dans un flacon en verre transparent de type I de 50 ml fermé par un bouchon en caoutchouc.

Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml, 100 ml dans un flacon en verre transparent de type I de 100 ml fermé par un bouchon de caoutchouc.

Taille des boîtes :

Boîte de 1 flacon de 5 ml

Boîte de 1 flacon de 10 ml

Boîte de 1 flacon de 20 ml

Boîte de 1 flacon de 50 ml

Boîte de 1 flacon de 100 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Recommandations pour la manipulation des cytotoxiques

L'administration du fluorouracile requiert la supervision d'un médecin compétent, expérimenté dans l'utilisation des médicaments de chimiothérapie anticancéreuse.

Fluorouracil Accord Healthcare doit exclusivement être préparé pour son administration par du personnel ayant les compétences nécessaires et ayant reçu une formation concernant l'utilisation sécurisée de la préparation. La préparation doit exclusivement être effectuée dans des conditions

d'asepsie sous une hotte de sécurité ou dans une pièce réservée à la préparation des cytotoxiques.

En cas d'épanchement accidentel, les utilisateurs devront se munir de gants, d'un masque, de lunettes de protection et d'un tablier jetable et éponger le produit à l'aide d'un matériau absorbant conservé à cette fin dans la zone de manipulation. Le local devra ensuite être nettoyé et tout le matériel contaminé devra être transféré dans un sac ou une poubelle pour déchets cytotoxiques, qui sera hermétiquement fermé(e), en vue de son incinération.

Contamination

Le fluorouracile est un irritant, éviter tout contact avec la peau et les muqueuses.

En cas de contact avec la peau ou les yeux, laver la zone affectée abondamment avec de l'eau ou une solution saline normale. Une crème à base d'hydrocortisone à 1 % peut être utilisée pour traiter la sensation cuisante passagère sur la peau. Consulter un médecin en cas de contact avec les yeux ou en cas d'inhalation ou d'ingestion de la préparation.

Premier secours

Contact avec les yeux : Irriguer immédiatement avec de l'eau et consulter un médecin.

Contact avec la peau : Laver abondamment à l'eau et au savon et retirer les vêtements contaminés.

Inhalation, Ingestion : Consulter un médecin.

Recommandations pour la préparation :

a) Les agents de chimiothérapie doivent exclusivement être préparés pour leur administration par du personnel ayant les compétences nécessaires et ayant reçu une formation concernant l'utilisation sécurisée de la préparation.

b) Les opérations telles que la reconstitution de la solution à partir de la poudre et le remplissage des seringues doivent être réalisées exclusivement dans un local prévu à cet effet.

c) Le personnel réalisant ces procédures doit être suffisamment protégé par des vêtements spéciaux, deux paires de gants, une en latex, une en PVC (les gants en latex étant portés en dessous des gants en PVC), ceci afin de couvrir les différences de perméabilité des divers agents antinéoplasiques, et des lunettes de protection. Utiliser impérativement des seringues et dispositifs munis d'embouts Luer-lock pour la préparation et l'administration des produits cytotoxiques.

d) Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas manipuler les produits de chimiothérapie.

e) Se reporter aux recommandations en vigueur avant de commencer toute manipulation

Élimination

Les seringues, conteneurs, matériaux absorbants, solution et tous les autres matériaux contaminés doivent être placés dans un sac en plastique épais ou un autre conteneur étanche, portant l'indication de déchets cytotoxiques, et incinérés à une température minimum de 700°C.

L'inactivation chimique peut être obtenue par traitement à l'hypochlorite de sodium à 5 % pendant 24 heures.

Instructions d'utilisation

Diluants

La stabilité chimique et physique du produit pendant son utilisation a été démontrée pendant

24 heures à 25°C avec du glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables ou de l'eau pour préparations injectables à une concentration de 0,98 mg/ml de fluorouracile.

Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate du produit dilué, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Tout produit d'apparence brune ou jaune foncée en solution doit être éliminé.

Les restes de solutions doivent être éliminés après emploi : ne pas reconstituer des préparations pour plusieurs doses.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

(5 ml) BE345606
(10 ml) BE345597
(20 ml) BE345615
(50 ml) BE415712
(100 ml) BE345624

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12/08/2009

10. DATE DE MISE À JOUR /D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2024
Date d'approbation : 02/2025