

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluoro-uracile Meda 250 mg/ 5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Fluoro-uracile Meda 500 mg/ 10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Fluoro-uracile Meda 1 g/ 20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Fluoro-uracile Meda 5 g/ 100 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fluoro-uracile Meda 250 mg/ 5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene:

Principio attivo

Fluorouracile 250 mg

Fluoro-uracile Meda 500 mg/ 10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flaconcino contiene:

Principio attivo

Fluorouracile 500 mg

Fluoro-uracile Meda 1 g/ 20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flaconcino contiene:

Principio attivo

Fluorouracile 1 g

Fluoro-uracile Meda 5 g/ 100 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flaconcino contiene:

Principio attivo

Fluorouracile 5 g

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento palliativo dei tumori maligni epiteliali, soprattutto del retto, del colon, della mammella, dello stomaco, del pancreas e del fegato (primitivo). Ha dimostrato efficacia anche nel trattamento dei tumori dell'utero, dell'ovaio e della vescica.

Il farmaco può anche avere indicazioni come trattamento profilattico delle recidive dei tumori, quando l'intervento chirurgico non garantisce la radicalità.

4.2 Posologia e Modo di Somministrazione

Il Fluoro-uracile Meda va somministrato solo sotto il controllo di personale medico specialistico, esperto nel trattamento con farmaci citostatici. A causa della possibilità di insorgenza di gravi reazioni tossiche, si raccomanda che almeno il trattamento iniziale venga condotto in ambiente ospedaliero.

Generalità. Il Fluoro-uracile Meda va somministrato per via endovenosa. La dose dipende in genere dall'effettivo peso corporeo del malato o dalla sua superficie

corporea: nei soggetti obesi o in quelli con edema, ascite o altra forma di ritenzione anormale di liquidi, la dose sarà calcolata secondo quello che dovrebbe essere il peso o la superficie corporea normale.

La dose totale giornaliera di Fluoro-uracile Meda non deve superare 1 g.

Trattamento iniziale. Può essere praticato mediante infusione o iniezione endovenosa. L'esperienza ha dimostrato che i sintomi di tossicità compaiono con maggiore frequenza dopo iniezione che non dopo infusione.

Infusione. 15 mg per kg o 600 mg per m² al giorno (al massimo 1 g per dose), diluiti in 300-500 ml di soluzione glucosata al 5% somministrati in infusione endovenosa della durata di 4 ore. Ripetere l'infusione ogni giorno, sino a comparsa dei primi effetti indesiderati (stomatite, diarrea, leucopenia o trombocitopenia); a questo punto sospendere il trattamento. Dopo scomparsa dei suddetti effetti secondari a carico dell'apparato digerente, e dopo aumento dei leucociti sino a 3000-4000/mm³ e dei trombociti sino a 80.000-100.000/mm³ si instaurerà una terapia di mantenimento (vedere più avanti).

Uso endovenoso. 12 mg per kg o 480 mg per m² al giorno, per via e.v. per 3 giorni consecutivi. Se non si manifesta alcun sintomo di tossicità (stomatite, diarrea, leucopenia, trombocitopenia), si inietteranno 6 mg/kg o 240 mg/m² per via e.v. in 5^a, 7^a e 9^a giornata, sempre a condizione che nel frattempo non siano comparsi effetti secondari. In assenza di tali effetti, si può passare alla terapia di mantenimento, in caso contrario si dovrà attendere la scomparsa degli effetti secondari (vedere sopra).

Terapia di mantenimento. Questa terapia si pratica mediante iniezioni: 5-10 mg/kg o 200-400 mg/m² una volta alla settimana.

La comparsa di segni di tossicità è rara, anche se essi costituiscono il fattore limitante del trattamento.

Altre modalità di somministrazione. Il Fluoro-uracile Meda può essere associato ad altri citostatici o alla terapia radiante. In questi casi, la dose indicata dovrà essere ridotta. Si è pure somministrato il Fluoro-uracile Meda in infusione endoarteriosa continua (5 - 7,5 mg per kg o 200-300 mg/m² al giorno).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il fluorouracile è controindicato nei seguenti casi:

- Infezioni gravi (ad es. Herpes zoster, varicella).
- Pazienti seriamente debilitati.
- Depressione midollare dopo la radioterapia o il trattamento con altri agenti antineoplastici.
- Trattamento di patologia non maligna.
- Grave insufficienza epatica.
- Fluorouracile (5-FU) non deve essere somministrato in associazione con brivudina, sorivudina ed analoghi. Brivudina, sorivudina ed analoghi sono potenti inibitori dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) che metabolizza il 5-FU (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- Fluorouracile (5-FU) non deve essere somministrato a pazienti omozigoti per la diidropirimidina deidrogenasi (DPD).
- Fluorouracile è rigorosamente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

Le associazioni di Fluoro-uracile Meda con farmaci antivirali nucleosidici (ad es. brivudina, sorivudina ed analoghi) sono controindicate (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze Speciali e Precauzioni d'impiego

Si raccomanda che il fluorouracile venga somministrato solamente da un medico specializzato nell'uso di potenti antimetaboliti, o sotto la sua rigorosa supervisione e che disponga di strutture per il regolare monitoraggio degli effetti clinici, biochimici ed ematologici durante e dopo la somministrazione.

Il trattamento con fluorouracile è generalmente seguito da leucopenia; la conta di globuli bianchi più bassa si osserva solitamente tra il 7° e il 14° giorno del primo ciclo, ma occasionalmente può protrarsi fino al 20° giorno. Normalmente la conta torna a livelli normali entro il 30° giorno. Si raccomanda monitoraggio giornaliero della conta piastrinica e leucocitaria ed il trattamento deve essere interrotto se la conta piastrinica scende sotto 100.000 per mm^3 o la conta leucocitaria scende sotto 3.500 per mm^3 . Se la conta totale è inferiore a 2.000 per mm^3 , e soprattutto in presenza di granulocitopenia, si raccomanda di mettere il paziente in isolamento protettivo in ospedale e di trattarlo con le misure appropriate per prevenire l'infezione sistemica. (vedere paragrafo 4.2).

Il farmaco, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari situazioni sperimentali.

La comparsa di stomatite, di diarrea e di vomito incoercibile impone l'arresto del trattamento sino al momento in cui questi sintomi siano spariti (vedere paragrafo 4.2). Se all'inizio della terapia si osserva la comparsa di ulcere e di emorragie a carico delle mucose del tratto digerente oppure qualsiasi altra manifestazione emorragica, il trattamento va immediatamente sospeso.

Il prodotto va somministrato con cautela ai pazienti con alterata funzionalità epatica o renale.

Nei casi seguenti, la posologia raccomandata dovrà essere ridotta di un terzo o della metà nella fase iniziale del trattamento:

- quando il malato si trova in uno scadente stato di nutrizione
- dopo un intervento di chirurgia maggiore (praticato nei 30 giorni che precedono l'inizio del trattamento)
- in caso di alterazioni ematopoietiche (leucociti al di sotto di $5000/\text{mm}^3$, trombociti al di sotto dei $100.000/\text{mm}^3$)
- in presenza di disturbi della funzione epatica o renale.

La diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è un enzima chiave coinvolto nel catabolismo e nell'eliminazione del Fluoro-uracile Meda. La deficienza di questo enzima può portare ad un aumento dei livelli sistemici e della tossicità del Fluoro-uracile Meda.

La determinazione dell'attività del DPD dovrebbe essere presa in considerazione quando vi è una sospetta o confermata severa tossicità sistemica del farmaco (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sospetta tossicità sistemica del farmaco deve essere preso in considerazione l'interruzione del trattamento con Fluoro-uracile Meda.

Gli analoghi nucleosidici, ad es. brivudina e sorivudina, che influiscono sull'attività della diidropirimidina deidrogenasi, possono causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità delle fluoropirimidine (vedere paragrafo 4.5). Si dovrebbe perciò mantenere un intervallo di almeno 4 settimane fra la somministrazione di fluorouracile e brivudina, sorivudina o degli analoghi. Nel caso di somministrazione accidentale degli analoghi nucleosidici in pazienti trattati con fluorouracile, è necessario adottare misure efficaci per ridurre la tossicità del fluorouracile. Si raccomanda ospedalizzazione immediata. Devono essere messe in atto le misure necessarie per prevenire le infezioni sistemiche.

In caso di uso in associazione della fenitoina con il Fluoro-uracile Meda sono necessari regolari controlli delle concentrazioni plasmatiche della fenitoina per rilevarne eventuali aumenti (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)

L'uso di vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti che ricevono il 5-fluorouracile a causa del rischio potenziale di infezioni gravi o fatali. Deve essere evitato il contatto con persone che hanno ricevuto recentemente un vaccino contenente il virus della poliomielite.

Non è consigliabile l'esposizione prolungata alla luce del sole a causa del rischio di fotosensibilità.

Usare con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a irradiazioni pelviche ad alte dosi.

Combinazione di 5-fluorouracile e acido folinico: Il profilo di tossicità del 5-fluorouracile può essere aumentato o spostato dall'acido folinico. Le più comuni manifestazioni sono leucopenia, mucositi, stomatiti e/o diarrea che può essere dose-limitante. Quando il 5-fluorouracile e l'acido folinico sono utilizzati in combinazione, il dosaggio di fluorouracile deve essere ulteriormente ridotto in casi di tossicità rispetto a quando il fluorouracile viene usato da solo. Le tossicità osservate nei pazienti trattati con l'associazione sono qualitativamente simili a quelle osservate nei pazienti trattati con 5-fluorouracile da solo.

Tossicità gastrointestinali sono state osservate più frequentemente e possono essere più gravi o addirittura pericolose per la vita (in particolare stomatiti e diarrea). Nei casi gravi, 5-fluorouracile e acido folinico devono essere interrotti, e deve essere iniziata una terapia endovenosa di supporto. I pazienti devono essere invitati a consultare immediatamente il proprio medico curante se si presentano stomatite (con ulcere da lievi a moderate) e/o diarrea (feci acquose o movimenti intestinali) due volte al giorno.

Particolare attenzione deve essere presa nel trattamento dei pazienti anziani o debilitati, in quanto questi pazienti potrebbero avere un aumentato rischio di grave tossicità.

Le donne in età fertile e gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

I pazienti trattati contemporaneamente con fenitoina e fluorouracile devono essere monitorati regolarmente per la possibilità di elevate concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Informazioni sugli eccipienti:

Fluoro-uracile Meda contiene 7,60 mmol (174,86 mg) di sodio come dose massima giornaliera (600 mg/m²). Questo va tenuto in considerazione dai pazienti con una dieta sodica controllata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

È stato osservato che diversi agenti modulano biochimicamente l'efficacia antitumorale o la tossicità del fluorouracile. I farmaci comuni comprendono metotrexato, metronidazolo, leucovorina, interferone alfa e allopurinolo.

Sia l'efficacia che la tossicità del 5-fluorouracile possono essere aumentate quando 5-fluorouracile viene usato in combinazione con acido folinico. Gli effetti collaterali possono essere più pronunciati e può verificarsi diarrea grave. Diarree pericolose per la vita sono state osservate se 600 mg/m² di fluorouracile (bolo e.v. una volta a settimana) sono somministrati insieme con acido folinico.

In combinazione con altre sostanze mielosoppressive, è necessario un aggiustamento del dosaggio. La radioterapia concomitante o precedente può richiedere una riduzione del dosaggio. La cardiotoxicità delle antracicline può essere aumentata.

Deve essere evitata l'associazione di fluorouracile e clozapina a causa del maggiore rischio di agranulocitosi.

Una maggiore incidenza di infarto cerebrale è stata riferita in pazienti affetti da tumore orofaringeo trattati con 5-fluorouracile e cisplatino.

Marcate elevazioni del tempo di protrombina e INR (*International Normalised Ratio*) sono state riferite in alcuni pazienti stabilizzati con la terapia con warfarin successiva all'inizio dei cicli con fluorouracile.

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) svolge un ruolo importante nel metabolismo del fluorouracile. Analoghi nucleosidici, ad es. brivudina e sorivudina possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di 5-FU o altre fluoropirimidine accompagnate da reazioni tossicologiche. Di conseguenza, deve essere mantenuto un intervallo di tempo di almeno 4 settimane fra la somministrazione di fluorouracile e brivudina, sorivudina e degli analoghi.

Se applicabile, la determinazione dell'attività dell'enzima DPD è indicata prima del trattamento con 5-fluoripirimidine.

Cimetidina, metronidazolo ed interferone possono aumentare i livelli plasmatici del 5-fluorouracile, aumentando quindi la tossicità del 5-fluorouracile.

Nei pazienti che ricevono un trattamento combinato con fenitoina e 5-fluorouracile è stato riportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina con conseguenti sintomi di tossicità della fenitoina.

Il fluorouracile potenzia l'azione di altri farmaci citostatici e della terapia radiante (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti che ricevono ciclofosfamide, metotrexato e 5-fluorouracile, l'aggiunta di diuretici tiazidici comporta una riduzione più marcata del numero di granulociti rispetto ai pazienti non trattati con tiazidici.

Epatotossicità (aumento della fosfatasi alcalina, delle transaminasi o della bilirubina) è stata comunemente osservata in pazienti trattati con 5-fluorouracile in combinazione con levamisolo.

È stato segnalato che, nelle pazienti con cancro al seno, la terapia di combinazione con ciclofosfamide, metotrexato, 5-fluorouracile e tamoxifene aumenta il rischio di eventi tromboembolici.

Mucosite grave, potenzialmente pericolosa per la vita, può verificarsi a seguito della co-somministrazione di vinorelbina e 5-fluorouracile/acido folinico.

La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti immunocompromessi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il prodotto è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

Gravidanza:

Non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, tuttavia, sono stati segnalati difetti fetali e aborti spontanei.

È necessario consigliare alle donne in età fertile di evitare l'inizio della gravidanza e di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con fluorouracile e fino a 6 mesi dopo la terapia (vedere paragrafo 4.4). Se il farmaco viene usato durante la gravidanza, o se si instaura una gravidanza durante l'assunzione del farmaco, la paziente deve essere informata sui potenziali rischi per il feto; si raccomanda la fornitura del counselling genetico.

Fertilità:

Si consiglia agli uomini trattati con il fluorouracile di non concepire un figlio durante il trattamento e per un massimo di 6 mesi dopo la cessazione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). È necessario fornire le informazioni sulle modalità di conservazione del liquido seminale prima del trattamento a causa della possibilità di sterilità irreversibile dovuta alla terapia con il fluorouracile.

Allattamento:

Poiché non è noto se il fluorouracile passi nel latte materno, l'allattamento al seno deve essere interrotto se la madre è trattata con il fluorouracile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Fluoro-uracile Meda altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Il fluorouracile può causare effetti collaterali come nausea e vomito. Può inoltre produrre eventi avversi sul sistema nervoso e alterazioni visive che potrebbero interferire sulla guida o sull'uso di macchinari pesanti.

4.8 Effetti Indesiderati

Se ci si attiene alle dosi ed alle modalità di somministrazione sopra indicate, la tolleranza al Fluoro-uracile Meda è soddisfacente.

All'inizio del trattamento, diarrea, nausea e vomito sono frequenti. La diarrea va in genere trattata con tintura d'oppio; nausea e vomito regrediscono assumendo antiemetici. Raramente si osserva la comparsa di alopecia e di dermatiti e, ancor

meno frequentemente, di emorragie di diversa localizzazione, soprattutto a livello digerente. Leucopenia e trombocitopenia si riscontrano con frequenza all'inizio del trattamento: esse sono tuttavia più rare dopo l'instaurazione della terapia di mantenimento. Detti effetti indesiderati vanno attentamente controllati perché potrebbero, anche se in rari casi, manifestarsi in forma grave.

Dolori precordiali e modificazioni transitorie dell'ECG sono stati segnalati in rari casi isolati; in tale evenienza si consiglia di sospendere il trattamento con Fluorouracile Meda. Effetti neurotossici di tipo cerebellare e extrapiramidale, reversibili con la sospensione del 5-fluorouracile, sono stati osservati in una piccolissima percentuale di pazienti. In qualche caso isolato è stata segnalata una sindrome cerebellare acuta, con atassia, nistagmo, disartria e disorientamento; tale sindrome può persistere anche dopo la sospensione del trattamento.

Disordini del sangue e del sistema linfatico

Disordini ematologici (associati alla tossicità sistemica del farmaco, vedere paragrafo 4.4, ad es. pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi e i segni di sovradosaggio sono qualitativamente simili alle reazioni avverse, ma in genere sono più pronunciati; in particolare, potrebbero verificarsi le seguenti reazioni:

Nausea, vomito, diarrea, ulcerazione gastrointestinale e sanguinamento, depressione midollare (incluse trombocitopenia, leucopenia e agranulocitosi).

Il trattamento consiste nell'interruzione del farmaco e l'istituzione delle misure di supporto

Non esistono antidoti specifici.

I pazienti in cui si è verificato un sovradosaggio di fluorouracile devono essere attentamente monitorati per almeno 4 settimane. Se compaiono anomalie, dovrà essere adottata una appropriata terapia.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antimetaboliti, analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC02

Il meccanismo d'azione del Fluoro-uracile Meda si esplica attraverso l'inibizione dell'enzima timidilatosintetasi. Questo enzima catalizza la metilazione dell'acido desossiridilico ad acido timidilico, che a sua volta fornisce la timina per la sintesi del DNA. L'azione antitumorale del 5-fluorouracile è infatti correlata alla inibizione della sintesi del DNA.

Collateralmente il 5-fluorouracile interferisce con il meccanismo d'azione dell'RNA, determinando la formazione di un RNA anomalo per la incorporazione del 5-fluorouracile nei ribonucleotidi.

Rispetto al ciclo cellulare il 5-fluorouracile agisce esclusivamente sulle cellule in ciclo mitotico, ovvero in attività proliferativa, per cui deve essere considerato un chemioterapico ciclo-specifico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Qualunque sia la via di somministrazione, il 5-fluorouracile si distribuisce rapidamente nei tessuti. Il metabolismo del farmaco è simile a quello dell'uracile endogeno. Il metabolita attivo del 5-fluorouracile è la fluoro desossipuridina monofosfato che inibisce la timidilatosintetasi.

La via catabolica comporta la riduzione epatica del 5-fluorouracile a diidro-5-fluorouracile e poi attraverso successivi passaggi di degradazione enzimatica si trasforma infine in fluoroalanina, anidride carbonica, urea e ammoniaca.

La concentrazione plasmatica del 5-fluorouracile diminuisce molto rapidamente dopo somministrazione endovenosa. Il tempo di dimezzamento è mediamente intorno ai 10 minuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono note ad oggi incompatibilità specifiche.

6.3 Periodo di Validità

2 anni. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare. In caso di comparsa di un precipitato in seguito ad esposizione temporanea a temperature troppo basse, è opportuno riscaldare leggermente la soluzione ed agitarla fino a quando non ridiventa limpida. Conservare il prodotto al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro (con tappo in gomma e capsula di alluminio) racchiusi in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

Fluoro-uracile Meda 250 mg/5 ml	10 fiale da 5 ml
Fluoro-uracile Meda 500 mg/10 ml	5 flaconcini da 10 ml
Fluoro-uracile Meda 1 g/20 ml,	5 flaconcini da 20 ml
Fluoro-uracile Meda 5 g/100 ml	1 flaconcino da 100 ml
	5 flaconcini da 100 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma SpA
Viale Brenta 18
20139 Milano
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fluoro-uracile Meda 250 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

10 fiale AIC n. 020352011

Fluoro-uracile Meda 500 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
5 flaconcini AIC n. 020352050

Fluoro-uracile Meda 1 g/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
5 flaconcini AIC n. 020352062

Fluoro-uracile Meda 5 g/100 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
1 flaconcino AIC n. 020352074

Fluoro-uracile Meda 5 g/100 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
5 flaconcini AIC n. 020352086

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Rinnovo: Giugno2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del...