

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluorouracile Teva 250 mg/5 ml soluzione per infusione
Fluorouracile Teva 500 mg/10 ml soluzione per infusione
Fluorouracile Teva 1 g/20 ml soluzione per infusione
Fluorouracile Teva 5 g/100 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene: fluorouracile 50 mg.

Eccipiente con effetti noti:

sodio 8,2 mg/ml (0,3 mmol/ml)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento palliativo del carcinoma della mammella, del colon, del retto, dello stomaco e del pancreas in pazienti selezionati, considerati intrattabili chirurgicamente o con altri mezzi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il 5-fluorouracile deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato con una vasta esperienza nella terapia con farmaci citostatici.

I farmaci somministrati per via parenterale, prima della manipolazione e della somministrazione, devono essere sottoposti ad ispezione visiva per verificare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore, ogni qualvolta la soluzione e il contenitore lo permettano. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Si raccomanda di ospedalizzare i pazienti durante il loro primo ciclo di terapia.

Fluorouracile Teva deve essere somministrato principalmente per via endovenosa.

È possibile la somministrazione anche per via endoarteriosa, facendo attenzione, in ambedue i casi, ad evitare travaso.

La dose di 5-fluorouracile e lo schema di trattamento dipendono dal regime di trattamento scelto, l'indicazione, lo stato generale e il precedente trattamento del paziente. I regimi di trattamento variano con la combinazione di 5-fluorouracile con altri agenti citotossici o con la dose di acido folinico usato in concomitanza. Il numero di cicli usati dovrebbe essere deciso dal medico curante in base ai protocolli di trattamento locali e alle linee guida, prendendo in considerazione il successo del trattamento e la tollerabilità nei singoli pazienti.

Il dosaggio deve essere personalizzato e calcolato sul peso corporeo effettivo del paziente, usando l'indice di massa magra corporea (peso secco) se il paziente è obeso o se il peso risulta artificialmente aumentato a causa di edema, ascite o altre condizioni di ritenzione idrica anormale.

Devono essere attentamente considerati prima di ogni trattamento i rischi ed i benefici per i singoli pazienti.

Si raccomanda di valutare attentamente ciascun paziente prima di iniziare il trattamento, al fine di determinare con la massima precisione il dosaggio ottimale di fluorouracile. I pazienti devono essere attentamente e frequentemente monitorati durante il trattamento.

La riduzione della dose è consigliabile in pazienti con una delle seguenti caratteristiche:

1. cachessia;
2. intervento chirurgico maggiore nei precedenti 30 giorni;
3. ridotta funzionalità midollare;
4. funzionalità epatica o renale alterata.

Adulti e pazienti anziani trattati con 5-fluorouracile devono essere monitorati prima di ogni dose per la tossicità ematologica (piastrine, leucociti e granulociti), gastrointestinale (stomatite, diarrea, sanguinamento dal tratto gastrointestinale), e neurologica, e, se necessario, la dose di 5-fluorouracile può essere sia ridotta che negata.

La necessità di aggiustamento del dosaggio o la sospensione del medicinale dipende dalla comparsa di effetti indesiderati.

Fluorouracile Teva può essere diluito con sodio cloruro 0,9% per iniezione o con destrosio 5% per iniezione. La soluzione ottenuta è stabile per 48 ore se conservata a temperatura ambiente.

Dosaggio iniziale:

La dose è di 12 mg/Kg di peso corporeo una volta al giorno per 4 giorni successivi. La dose giornaliera non dovrebbe superare gli 800 mg. Se non si nota tossicità si possono somministrare 6 mg/Kg in 6^a, 8^a, 10^a, 12^a giornata, mentre nessuna somministrazione deve essere effettuata in 5^a, 7^a, 9^a, 11^a giornata. La terapia deve essere sospesa alla fine del 12°giorno anche se non si manifestano segni di tossicità (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti a rischio e quelli defedati (vedere paragrafo 4.4) dovrebbero ricevere 6 mg/Kg per giorno per 3 giorni consecutivi. Se non compaiono manifestazioni di tossicità, si possono somministrare 3 mg/Kg alla 5^a, 7^a, 9^a giornata, fino a che non si verifichi tossicità. Nessuna terapia deve essere somministrata alla 4^a, 6^a, 8^a giornata.

La dose totale giornaliera non dovrebbe superare i 400 mg.

Una sequenza di somministrazione endovenosa appartenente all'uno o all'altro schema costituisce un "ciclo di terapia".

La terapia deve essere subito interrotta al comparire di segni di tossicità.

Terapia di mantenimento:

Nei casi in cui la tossicità non rappresenta un problema, si prosegue la terapia adottando uno o l'altro schema:

1. Ripetere la somministrazione con il medesimo dosaggio della precedente ogni 30 giorni dall'ultimo trattamento.
2. Quando i segni di tossicità manifestatasi in seguito al ciclo iniziale di terapia sono diminuiti, somministrare una dose di mantenimento di 10 - 15 mg/Kg/settimana in un'unica somministrazione. Non superare 1 g a settimana e ricorrere a dosi inferiori nei pazienti a rischio. Adattare il dosaggio a seconda delle reazioni avute dal paziente al precedente trattamento. Alcuni pazienti hanno ricevuto da 9 a 45 cicli di trattamento per un periodo compreso tra 12 e 60 mesi.

Infusione:

Una dose giornaliera di 15 mg/kg, ma non superiore ad 1 g per infusione, da diluire in 500 ml di destrosio 5% per iniezione o sodio cloruro 0,9% per iniezione e somministrata per infusione endovenosa alla velocità di 40 gocce al minuto in 4 ore.

In alternativa, la dose giornaliera può essere infusa per 30 - 60 minuti, oppure con una infusione continua durante le 24 ore.

Questa dose giornaliera va somministrata in giorni successivi fino a che non si riscontrano segni di tossicità oppure fino a che non si è somministrata una dose di 12 - 15 g.

Questa sequenza di iniezioni costituisce un "ciclo" di terapia. Alcuni pazienti hanno ricevuto fino a 30 g con una dose giornaliera massima fino ad 1 g. L'intervallo tra due cicli dovrebbe essere di 4/6 settimane.

Terapia combinata:

Qualsiasi terapia che determini un aumento dello stress nel paziente, interferisca con la nutrizione o deprima le funzionalità del midollo osseo, può aumentare la tossicità del fluorouracile (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale o epatica

Si consiglia cautela ed è probabilmente necessario ridurre la dose in pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

L'uso di fluorouracile non è raccomandato nei bambini a causa dell'insufficienza dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Anziani

I pazienti anziani presentano più frequentemente diminuzione della funzionalità renale correlata all'età, che rende necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti sottoposti a terapia con fluorouracile.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in pazienti gravemente debilitati (ad es. pazienti in stato di denutrizione);
- in pazienti con diminuita funzionalità midollare, ad es. dopo radioterapia o trattamento con altri agenti antineoplastici;
- in pazienti con serie infezioni (ad es. Herpes zoster, varicella);
- assenza totale nota di attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (vedere paragrafo 4.4);
- in pazienti con mutazioni omozigotiche per la diidropirimidina deidrogenasi (DPD);
- trattamento recente o concomitante con brivudina, sorivudina ed analoghi. Brivudina, sorivudina ed analoghi sono potenti inibitori dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) che metabolizza il 5-FU (vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per le interazioni farmacologiche);
- trattamento di patologia non maligna;
- grave insufficienza epatica;
- durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda che il fluorouracile sia impiegato solo da, o sotto la supervisione di, un medico specializzato nell'uso di chemioterapici ed in particolare nell'uso di potenti antimetaboliti, e che disponga di strutture per il regolare monitoraggio degli effetti clinici, biochimici ed ematologici durante e dopo la somministrazione.

A causa della possibilità di gravi effetti tossici, si raccomanda di ospedalizzare i pazienti almeno durante il ciclo iniziale di terapia.

Si deve usare particolare cautela: nei pazienti a rischio già sottoposti a irradiazioni pelviche ad alte dosi, o a trattamento con farmaci alchilanti; in pazienti il cui midollo osseo presenta metastasi diffuse, oppure con funzione renale o epatica ridotta.

Qualsiasi terapia che aumenti lo stress del paziente, che interferisca con lo stato nutrizionale o che deprima la funzionalità del midollo osseo aumenta la tossicità del farmaco.

Il fluorouracile non rappresenta una terapia adiuvante da associare alla terapia chirurgica.

Il fluorouracile è un farmaco che possiede elevata tossicità con un basso margine di sicurezza. Occorre quindi prestare attenzione nella selezione dei pazienti e nell'aggiustamento del dosaggio. Il trattamento deve essere interrotto in caso di grave tossicità. I pazienti devono essere attentamente monitorati, dal momento che difficilmente la risposta terapeutica si verifica senza qualche segno di tossicità.

Con l'uso di fluorouracile si possono verificare grave tossicità a livello ematologico, emorragie gastrointestinali e anche decesso, malgrado una attenta selezione dei pazienti e un preciso aggiustamento del dosaggio.

Sebbene si possano verificare più facilmente gravi effetti tossici in pazienti a rischio, occasionalmente si possono verificare anche in pazienti in condizioni relativamente buone.

Durante la terapia deve essere controllata frequentemente la conta delle cellule ematiche.

L'uso di vaccini vivi deve essere evitato 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 (vedere paragrafo 4.5).

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

La terapia deve essere interrotta ogni qualvolta si manifestino uno dei seguenti segni di tossicità:

- al primo segno di ulcerazione del cavo orale o se sono evidenti effetti collaterali gastrointestinali come stomatite o esofagofaringite;
- leucopenia (conta dei globuli bianchi - WBC minore di 3500) o una rapida caduta della conta dei globuli bianchi;
- vomito non trattabile;
- diarrea, frequenti movimenti intestinali e feci acquose;
- ulcerazioni gastrointestinali e sanguinamento;
- trombocitopenia (conta delle piastrine minore di 100.000);
- emorragia in qualsiasi sede;
- disturbi neurotossici;
- disturbi cardiotossici.

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.

La somministrazione di fluorouracile è stata associata alla comparsa della sindrome di eritrodismetria palmo-plantare, anche conosciuta come "hand-foot syndrome" (vedere paragrafo 4.8).

Questa sindrome è caratterizzata da una sensazione di formicolio delle mani e dei piedi che può degenerare in pochi giorni in dolore quando si afferrano oggetti o si sta camminando. Le piante dei piedi e delle mani diventano eritematose e gonfie in maniera simmetrica, con accentuata sensibilità delle falangi distali, a volte con desquamazione.

L'interruzione della terapia porta ad una graduale risoluzione in 5 - 7 giorni. Sebbene si sia osservato che la piridossina può migliorare questa condizione, la sua sicurezza ed efficacia non sono state ancora stabilite.

Si può verificare vasospasmo coronarico con episodi di angina pectoris in pazienti in terapia con fluorouracile (vedere paragrafo 4.8). Sembra che gli attacchi di angina si verifichino circa 6 ore (range, da minuti fino a 7 giorni) dopo la terza dose (range 1 - 13 dosi). Il rischio è maggiore in pazienti con preesistenti disturbi coronarici. I nitrati o la morfina sembrano efficaci nell'alleviare il dolore; può essere

efficace anche un trattamento preventivo con calcioantagonisti. L'effetto immunosoppressore del fluorouracile può portare ad un aumentato rischio di infezioni microbiche, ritardata cicatrizzazione e sanguinamento delle gengive.

Cardiotossità

Cardiotossicità è stata associata con la terapia a base di fluoropirimidine, inclusi infarto miocardico, angina, aritmie, miocardite, shock cardiogeno, morte improvvisa, cardiomiopatia da stress (sindrome tako-tsubo) e cambiamenti nell'elettrocardiogramma (inclusi casi molto rari di prolungamento del QT). Queste reazioni avverse sono molto comuni nei pazienti che ricevono infusione continua piuttosto che iniezione in bolo di 5-fluorouracile.

Una precedente storia di malattia coronarica può essere un fattore di rischio per alcune reazioni avverse cardiache. Perciò si deve prestare attenzione nel trattare pazienti che riportano dolore toracico durante i cicli di trattamento, o pazienti con una storia di patologie cardiache. La funzione cardiaca deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con fluorouracile. In caso di cardiotossicità grave il trattamento deve essere interrotto.

Il fluorouracile deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con funzionalità renale o epatica ridotta o con itterizia.

Casi isolati di angina, anomalie nell'ECG e, raramente, infarto miocardico sono stati riferiti dopo la somministrazione di fluorouracile. È perciò necessario esercitare cautela nel trattamento di pazienti che avvertono dolore toracico durante i cicli di trattamento o di pazienti con anamnesi di cardiopatia.

Encefalopatia

Nelle fonti post-marketing sono stati riportati casi di encefalopatia (inclusi encefalopatia iperammoniemica, leucoencefalopatia, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)) associati al trattamento con 5-fluorouracile. Segni o sintomi di encefalopatia sono alterazione dello stato mentale, confusione, disorientamento, coma o atassia. Se un paziente sviluppa qualcuno di questi sintomi, interrompere il trattamento immediatamente e misurare subito i livelli di ammoniaca nel sangue. In caso di elevati livelli di ammoniaca nel sangue, iniziare una terapia per abbassarli. L'encefalopatia iperammoniemica spesso si manifesta in concomitanza con l'acidosi lattica.

Deve essere prestata attenzione quando il fluorouracile viene somministrato a pazienti con danno renale e/o compromissione epatica. I pazienti con danno renale e/o compromissione epatica possono avere un aumentato rischio per l'encefalopatia iperammoniemica e iperammoniemia.

Sindrome da lisi tumorale

Casi di sindrome da lisi tumorale associati al trattamento con fluorouracile sono stati segnalati da fonti post-immissione in commercio. I pazienti a maggior rischio di sindrome da lisi tumorale (ad es. pazienti con compromissione renale, iperuricemia, elevato carico tumorale, rapida progressione) devono essere attentamente monitorati. Devono essere prese in considerazione misure preventive (ad es. idratazione, correzione di livelli elevati di acido urico).

Deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD)

L'attività della DPD è un fattore limitante nel catabolismo di 5-fluorouracile (vedere Paragrafo 5.2). I pazienti con deficit di DPD sono pertanto a maggior rischio di tossicità associata alle fluoropirimidine, tra cui ad esempio stomatite, diarrea, infiammazione delle mucose, neutropenia e neurotossicità.

La tossicità associata a deficit di DPD si manifesta generalmente durante il primo ciclo di trattamento o in seguito ad aumento della dose.

Assenza totale di attività di DPD

L'assenza totale di attività di DPD è una malattia rara (0,01-0,5% della popolazione Caucasica). I pazienti con una totale assenza di attività di DPD sono a rischio elevato di tossicità letale o potenzialmente letale e non devono essere sottoposti a trattamento con Fluorouracile Teva (vedere paragrafo 4.3).

Deficit parziale di DPD

5

Si stima che il deficit parziale di DPD colpisca il 3-9% della popolazione Caucasic. I pazienti con deficit parziale di DPD sono a maggior rischio di tossicità grave e potenzialmente fatale. Per ridurre tale tossicità si raccomanda di somministrare una dose iniziale ridotta. In aggiunta ad altre misurazioni di routine, il deficit di DPD deve essere ritenuto un parametro di valutazione per la riduzione della dose. La riduzione della dose iniziale può avere un impatto sull'efficacia del trattamento. In assenza di grave tossicità, le dosi successive possono essere aumentate con attento monitoraggio.

Analisi del deficit della DPD

Si raccomanda l'esecuzione di test di genotipizzazione e/o fenotipizzazione prima dell'inizio del trattamento con Fluorouracile Teva malgrado le incertezze associate alle metodologie ottimali di analisi pretrattamento. Fare riferimento alle linee guida cliniche applicabili.

Caratterizzazione genotipica del deficit di DPD

Le analisi pretrattamento di mutazioni rare del gene DPYD sono in grado di identificare pazienti con deficit di DPD.

Le quattro varianti DPYD c.1905+1G>A [nota anche come DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3 possono causare un'assenza totale o una riduzione dell'attività enzimatica di DPD. Altre varianti rare possono essere inoltre associate a un incremento del rischio di tossicità grave o potenzialmente letale.

Alcune mutazioni omozigotiche ed eterozigotiche composte nel locus genetico DPYD (ad es. combinazioni delle quattro varianti con almeno un allele di c.1905+1G>A o c.1679T>G) sono note per causare l'assenza completa o quasi completa dell'attività enzimatica di DPD.

Pazienti con alcune varianti eterozigotiche DPYD (incluse c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e varianti c.1236G>A/HapB3) sono a maggior rischio di grave tossicità quando trattati con fluoropirimidine. La frequenza del genotipo eterozigote c.1905+1G>A nel gene DPYD nei pazienti Caucasici è di circa 1%, 1,1% per la variante c.2846A>T, 2,6-6,3% per la variante c.1236G>A/HapB3 e 0,07-0,1% per la variante c.1679T>G.

I dati sulla frequenza di queste quattro varianti DPYD in altre popolazioni rispetto a quella Caucasic sono limitati. Attualmente, le quattro varianti DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) sono ritenute pressoché assenti nelle popolazioni Africane (-Americane) o Asiatiche.

Caratterizzazione fenotipica del deficit di DPD

Per la caratterizzazione fenotipica del deficit di DPD, si raccomanda la misurazione dei livelli ematici pre-terapeutici di uracile (U) endogeno del substrato DPD nel plasma.

Concentrazioni elevate di uracile pretrattamento sono associate a un aumento del rischio di tossicità. Malgrado le incertezze sulle soglie di uracile che definiscono il deficit parziale e l'assenza parziale di attività di DPD, un livello di uracile nel sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml deve essere ritenuto indicativo di deficit parziale di DPD e associato a un aumento del rischio di tossicità da fluoropirimidine. Un livello di uracile del sangue ≥ 150 ng/ml deve essere ritenuto indicativo di assenza totale di attività di DPD e associato a un rischio di tossicità fatale o potenzialmente fatale da fluoropirimidine.

Monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) 5-fluorouracile

Il TDM di 5-fluorouracile può migliorare gli esiti clinici nei pazienti che ricevono infusioni continue di 5-fluorouracile, riducendone le tossicità e migliorandone l'efficacia. Si stima che l'AUC sia pari a 20-30 mg x h/L.

Brivudina, sorivudina e analoghi nucleosidici

Brivudina non deve essere somministrata in concomitanza con fluorouracile. A seguito di questa interazione tra farmaci sono stati segnalati casi fatali. Gli analoghi nucleosidici, ad es. brivudina e sorivudina, che influiscono sull'attività della didropirimidina deidrogenasi, possono causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità delle fluoropirimidine (vedere paragrafo 4.5). È necessario attendere almeno 4 settimane tra la fine del trattamento con brivudina, sorivudina o analoghi e

l'inizio della terapia con fluorouracile. Il trattamento con brivudina può essere iniziato 24 ore dopo l'ultima dose di fluorouracile (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

In caso di somministrazione accidentale degli analoghi nucleosidici a pazienti in trattamento con fluorouracile, devono essere adottate misure efficaci al fine di ridurre la tossicità del fluorouracile. Si raccomanda il ricovero immediato in ospedale. È necessario istituire tutte le misure opportune a prevenire le infezioni sistemiche e disidratazione.

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.

Fenitoina

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 8,2 mg di sodio per ml, ossia 131,6 mg di sodio per dose massima da 800 mg di fluorouracile (16 mL), equivalente al 6,58% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Brivudina, sorivudina ed analoghi

È stata riportata un'interazione clinicamente significativa tra brivudina, sorivudina ed analoghi e le fluoropirimidine (per esempio capecitabina, 5-fluorouracile, tegafur), dovuta all'inibizione della diidropirimidina deidrogenasi da parte della brivudina, della sorivudina e degli analoghi. Questa interazione, che comporta un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale. Per questo motivo, la brivudina, la sorivudina e gli analoghi non devono essere somministrati in concomitanza con fluorouracile (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). È necessario attendere almeno 4 settimane tra la fine del trattamento con brivudina, sorivudina e analoghi e l'inizio della terapia con fluorouracile. Il trattamento con brivudina può essere iniziato 24 ore dopo l'ultima dose di fluorouracile. Se applicabile, la determinazione dell'attività dell'enzima DPD è indicata prima del trattamento con 5-fluoropirimidine.

Allopurinolo

La somministrazione concomitante di fluorouracile e allopurinolo porta ad un cambio degli effetti collaterali (vedere anche sottoparagrafo *Altre Interazioni*).

Cimetidina, Metronidazolo, Interferone

La cimetidina, il metronidazolo e l'interferone possono aumentare i livelli plasmatici del fluorouracile (vedere anche sottoparagrafo *Altre Interazioni*). Questo può incrementare la tossicità del fluorouracile.

Calcio folinato, Acido folinico

7

Sia l'efficacia che la tossicità del 5-fluorouracile possono essere aumentate quando 5-fluorouracile viene usato in combinazione con acido folinico o con il calcio folinato. 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.

Immunosoppressori/mielosoppressori/terapia radiante

Il fluorouracile potenzia l'azione di altri farmaci citostatici e della terapia radiante.

Si può verificare un aumento dell'azione immunosoppressiva; può essere necessario ridurre il dosaggio quando uno o più farmaci immunosoppressivi, inclusa la terapia radiante, sono usati contemporaneamente o consecutivamente. In combinazione con altre sostanze mielosoppressori, è necessario un aggiustamento del dosaggio. La cardiotossicità delle antracicline può essere aumentata.

Vaccini, Virus uccisi

In funzione del fatto che la terapia con fluorouracile può diminuire le normali difese immunitarie, la risposta anticorpale del soggetto può risultare diminuita. L'intervallo tra l'interruzione della terapia che causa immunosoppressione e il ripristinarsi della capacità del paziente di rispondere al vaccino dipende dall'intensità e dal tipo di immunosoppressione che il farmaco determina, dalla patologia sottostante e da altri fattori; si calcola approssimativamente un periodo compreso tra 3 mesi ed 1 anno.

Vaccini, Virus vivi attenuati

In funzione del fatto che la terapia con fluorouracile può diminuire le normali difese immunitarie, l'uso concomitante di vaccini con virus vivi attenuati può determinare un potenziamento della replicazione del virus, con conseguente aumento degli effetti collaterali del vaccino, e/o può diminuire la risposta anticorpale del soggetto al vaccino; la vaccinazione di questi pazienti deve essere effettuata con estrema cautela e solo dopo attenta valutazione dei parametri ematologici del paziente e solo con il consenso del medico che si occupa della terapia con fluorouracile.

L'intervallo tra l'interruzione della terapia che causa immunosoppressione e il ripristinarsi della capacità del paziente di rispondere al vaccino dipende dall'intensità e dal tipo di immunosoppressione che il farmaco determina, dalla patologia e da altri fattori; si calcola approssimativamente compreso tra 3 mesi ed 1 anno.

I pazienti con leucemia in remissione non dovrebbero ricevere vaccini contenenti virus vivi attenuati prima di tre mesi dalla loro ultima seduta di chemioterapia. Inoltre, l'immunizzazione con vaccini contenenti il virus della poliomielite somministrati per via orale dovrà essere posticipato nelle persone a diretto contatto con il paziente, specialmente i familiari.

Anticoagulanti

L'uso concomitante con anticoagulanti come il warfarin può determinare un aumento dell'effetto anticoagulante (marcato aumento del tempo di protrombina e INR (International Normalised Ratio)). Si raccomanda di adeguare la dose di anticoagulante in base ad una frequente determinazione del tempo di protrombina.

Levamisolo

Il trattamento con fluorouracile e levamisolo ha dimostrato un tasso significativamente più alto di epatotossicità (aumento della fosfatasi alcalina, transaminasi o della bilirubina) paragonato al trattamento con il solo levamisolo o all'assenza di trattamento.

Altre interazioni

I diuretici tiazidici possono aumentare la mielosoppressione data dagli agenti antineoplastici. Infatti, in pazienti che ricevono il 5-fluorouracile, l'aggiunta di diuretici tiazidici comporta una riduzione più marcata del numero di granulociti rispetto ai pazienti non trattati con tiazidici.

L'aggiunta del regime ciclofosfamide, metotressato e fluorouracile al tamoxifene ha mostrato un maggiore rischio di eventi tromboembolici in donne in post-menopausa trattate per il tumore al seno.

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

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.

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

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 (vedere anche sottoparagrafi *Cimetidina*, *Metronidazolo*, *Interferone* e *Allopurinolo*).

Interferenze diagnostiche

Si può verificare un aumento della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina e della lattico-deidrogenasi. Si può verificare un aumento nelle urine dell'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA).

L'albumina plasmatica può diminuire in seguito ad un malassorbimento proteico causato dal farmaco.

4.6 Fertilità, gravidanza e 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.

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 da parte di uno specialista. Fluorouracile deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se il fluorouracile passi nel latte materno. Poiché il fluorouracile inibisce la sintesi di DNA, RNA e proteine, le donne in trattamento con il farmaco non devono allattare al seno.

Fertilità

Si consiglia agli uomini trattati con il fluorouracile di non concepire un figlio durante il trattamento e per un massimo di 3 mesi dopo la cessazione del trattamento. È necessario ottenere 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.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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

Le reazioni avverse secondo la classificazione organosistemica MedDRA sono di seguito elencate. Le frequenze sono definite usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Molto raro ($< 1/10.000$)
Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

Molto comune: infezioni.
Non comune: sepsi.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto comune: insufficienza midollare (insorgenza: 7-10 giorni, nadir: 9-14 giorni, recupero: 21-28 giorni), neutropenia, trombocitopenia, leucopenia*, agranulocitosi, anemia e pancitopenia.

Comune: neutropenia febbrile.

* La conta di globuli bianchi più bassa si osserva solitamente tra il 7° e il 14° giorno dopo il primo ciclo di trattamento, sebbene la massima depressione possa straordinariamente protrarsi fino al 20° giorno. La conta torna solitamente a livelli normali entro il 30° giorno.

Patologie cardiache:

Comune: dolore toracico simile all'angina pectoris.

Non comune: aritmia, infarto miocardico, ischemia miocardica, miocardite, insufficienza cardiaca, cardiomiopatia congestizia, shock cardiogeno.

Molto raro: arresto cardiaco, morte cardiaca improvvisa.

Non nota: tachicardia, pericardite, cardiomiopatia da stress (sindrome tako-tsubo).

Gli eventi avversi cardiotoxici si verificano principalmente durante o entro alcune ore dopo il primo ciclo di terapia. Esiste un rischio maggiore di cardiotoxicità nei pazienti con storia pregressa di cardiopatia coronarica o cardiomiopatia.

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: infiammazione della mucosa (stomatite, esofagite**, faringite**, proctite), diarrea, nausea, vomito. Gli eventi avversi gastrointestinali sono molti comuni e sono potenzialmente pericolosi per la vita.

Comune: enterite, dolore addominale, ulcera duodenale, duodenite, gastrite e glossite.

Non comune: ulcera ed emorragia gastrointestinale (può comportare sospensione del trattamento), formazione di escara.

Raro: ischemia intestinale.

Non nota: possibili sclerosi intra ed extra epatiche, pneumatosi intestinale.

** Possono portare a desquamazione e ulcerazione

Disturbi del metabolismo della nutrizione

Molto comune: iperuricemia, appetito ridotto.

Non comune: disidratazione.

Non nota: acidosi lattica, sindrome da lisi tumorale.

Disturbi del sistema immunitario:

Molto comune: immunosoppressione con un aumentato rischio di infezione.

Raro: reazioni allergiche generalizzate, reazione anafilattica, shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: nistagmo, cefalea, capogiro, sintomi della malattia di Parkinson, sindrome piramidale, sonnolenza.

Raro: ischemia cerebrale.

- Molto raro: sintomi di leucoencefalopatia tra cui atassia, sindrome cerebellare acuta (che può persistere anche dopo il termine del trattamento), disartria, afasia, crisi convulsiva o coma.
- Non nota: neuropatia periferica, letargia, encefalopatia iperammoniemica, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune: alopecia (può verificarsi in un consistente numero di casi, soprattutto nelle donne, ma è reversibile); sindrome di eritrodisestesia palmo-piantare (sindrome mano-piede), osservata con l'infusione protratta e continua a dose elevata, inizia con la disestesia del palmo della mano e della pianta del piede e progredisce fino a provocare dolore e indolenzimento. Sono presenti gonfiore e eritema simmetrico associato della mano e del piede.

Comune: dermatite***.

Non comune: alterazioni cutanee (ad es. cute secca, vescicola, erosione cutanea, eritema, rash maculopapulare prurítico), eruzione cutanea, orticaria, reazione di fotosensibilità, iperpigmentazione cutanea, iperpigmentazione striata o depigmentazione vicino alle vene. Cambiamenti nelle unghie (ad. es. pigmentazione blu superficiale diffusa, iperpigmentazione, distrofia ungueale, dolorabilità e ispessimento del letto ungueale, paronichia) e onicolisi.

Non nota: Lupus eritematoso cutaneo.

*** La dermatite che compare più frequentemente è una eruzione maculopapulare pruriginosa generalmente localizzata alle estremità e meno frequentemente al tronco. È generalmente reversibile e solitamente risponde ad un trattamento sintomatico.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: insufficienza renale.

Patologie dell'occhio:

Non comune: lacrimazione aumentata, visione offuscata, disturbo del movimento oculare, neurite ottica, diplopia, acuità visiva diminuita, fotofobia, congiuntivite, blefarite, ectropion, dacriostenosi acquisita.

Non nota: compromissione della visione.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: umore euforico.

Raro: stato confusionale.

Molto raro: disorientamento.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: azoospermia e disturbo dell'ovulazione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: ritardo nella guarigione delle ferite, malessere, astenia, stanchezza.

Non nota: piressia, alterazione del colore della parete vascolare in prossimità dei siti di iniezione, trombosi arteriosa, sanguinamento a livello della cannula, ostruzione della cannula, embolia, fibromialgia, ascesso, infezione in sede di catetere.

Patologie vascolari

Raro: ischemia periferica, fenomeno di Raynaud, tromboembolia, tromboflebite / vene ingrossate.
Non comune: ipotensione.
Non nota: aneurisma, ischemia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Molto comune: epistassi, broncospasmo.
Non nota: dispnea.

Patologie epatobiliari:

Non comune: traumatismo epatocellulare.
Molto raro: necrosi epatica (casi con esito fatale), sclerosi biliare, colecistite****.
**** Anche in assenza di calcoli

Esami diagnostici:

Molto comune: anomalie ischemiche nell'ECG
Raro: tiroxina aumentata, triiodotironina aumentata.
Non nota: variazione dell'elettrocardiogramma.

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Manifestazioni

La possibilità che si verifichi sovradosaggio con fluorouracile è difficile proprio in virtù delle condizioni di somministrazione. 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, ulcerazioni gastrointestinali e sanguinamento, diminuzione della funzionalità midollare (incluso il verificarsi di trombocitopenia, leucopenia e agranulocitosi).

Trattamento

Il trattamento consiste nell'interruzione del farmaco e l'istituzione delle misure di supporto. I pazienti in cui si è verificato un sovradosaggio di fluorouracile, devono essere attentamente monitorati per almeno 4 settimane. Dovrà essere adottata una appropriata terapia, in caso compaiano anomalie.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimetaboliti, analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC02.

Il Fluorouracile è una pirimidina fluorourata appartenente alla categoria degli antimetaboliti, strutturalmente simile all'uracile.

Non è ancora stato chiarito l'esatto meccanismo (o meccanismi) d'azione, ma si presume che il farmaco agisca come antimetabolita in tre differenti modi. Il desossiribonucleotide del farmaco, 5-fluoro-2'-

12

desossitimidina-5'-fosfato, inibisce la timidilato sintetasi, inibendo perciò la metilazione dell'acido desossitimidilico ad acido timidilico e quindi interferendo con la sintesi del DNA. Inoltre, il fluorouracile viene incorporato, per una piccola frazione, nell'RNA, producendo un RNA anormale; in ultimo, inibisce l'utilizzazione di uracile presintetizzato nella sintesi dell'RNA, bloccando l'uracile fosfatasi. Dal momento che DNA e RNA sono essenziali per la divisione e crescita cellulare, il fluorouracile può provocare una crescita sbilanciata e morte della cellula. È stato dimostrato che la somministrazione per via parenterale di fluorouracile inibisce la crescita di neoplasie nell'uomo e che gli effetti terapeutici sono migliori se adoperato per tumori del midollo osseo, tumori della mucosa intestinale, e certi tumori della mammella, del retto e del colon.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito a somministrazione e.v., il fluorouracile si distribuisce nel tessuto tumorale, nella mucosa intestinale, nel midollo osseo, nel fegato, e in altri tessuti. Nonostante la sua scarsa liposolubilità, il farmaco supera rapidamente la barriera emato-encefalica e si distribuisce nel fluido cerebrospinale e nel tessuto cerebrale. Studi sulla distribuzione in animali e sull'uomo hanno dimostrato una maggior concentrazione del farmaco, o dei suoi metaboliti, nel tessuto tumorale piuttosto che negli altri tessuti. È stato anche dimostrato che il fluorouracile permane più a lungo in alcuni tessuti tumorali che nei normali tessuti dell'ospite, forse a causa di una riduzione del catabolismo dell'uracile. Il fluorouracile attraversa la placenta nel ratto. Non è noto se il fluorouracile sia escreto nel latte materno.

Biotrasformazione

Il 5-fluorouracile viene catabolizzato dall'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nel diidro-5-fluorouracile (FUH2) molto meno tossico. La diidropirimidinasi scinde l'anello pirimidinico per produrre acido 5-fluoro-ureidopropionico (FUPA). Infine, la β -ureido-propionasi scinde la FUPA in α -fluoro- β -alanina (FBAL) che viene eliminata nelle urine. L'attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è la fase di limitazione della velocità. La carenza di DPD può causare un aumento della tossicità del 5-fluorouracile (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Emivita

L'emivita media di eliminazione dal plasma è di circa 16 minuti, con un range di 8 - 20 minuti, ed è dose dipendente. Dopo tre ore dall'infusione endovenosa, non si ritrova farmaco non metabolizzato nel plasma.

Eliminazione

Il farmaco è escreto non modificato nelle urine in 6 ore per circa il 7 - 20%; di questo, più del 90% è escreto durante la prima ora. Il rimanente della dose somministrata è metabolizzato, principalmente nel fegato. Il metabolismo catabolico del fluorouracile porta a prodotti (CO_2 , urea, alfa-fluoro-beta-alanina) inattivi. I metaboliti inattivi sono escreti nelle urine nelle successive 3 - 4 ore.

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica, il metabolismo del fluorouracile può risultare più lento e, pertanto, può rendersi necessaria la titolazione del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Potenziale mutageno

È stato osservato un esito positivo al test del micronucleo sulle cellule del midollo osseo di topo, e il fluorouracile ad alte concentrazioni determina rottura cromosomiale nei fibroblasti di criceto in vitro. Il fluorouracile si è dimostrato mutageno in diversi ceppi di *Salmonella typhimurium*, compresi il TA 1535, TA 1537 e TA 1538 e nel *Saccharomyces cerevisiae* ma non nei ceppi TA 92, TA 98, e TA 100 di *Salmonella typhimurium*.

Teratogenicità

Il fluorouracile può causare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Il fluorouracile è risultato teratogeno in animali da laboratorio. Il dosaggio che si rivela teratogeno è da 1 a 3 volte maggiore della massima dose terapeutica raccomandata. Le deformazioni fetali comprendono palatoschisi, difetti dello scheletro, deformazioni delle appendici, delle zampe e della coda.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi a lungo termine negli animali per determinare il potenziale cancerogeno del fluorouracile, tuttavia in diversi studi negli animali durati fino ad un anno, con somministrazione orale o e.v., non è stata osservata alcuna evidenza di cancerogenicità. Il rischio di cancerogenesi nell'uomo non è stato accertato.

Effetti sullo sviluppo peri- post-natale

Il fluorouracile non è stato testato sugli animali per i suoi effetti sullo sviluppo peri- e post-natale. Comunque è stato dimostrato che il fluorouracile attraversa la placenta ed entra nel circolo fetale del ratto. È stato dimostrato che la somministrazione di fluorouracile aumenta gli aborti e la letalità degli embrioni nei ratti. Nelle scimmie, dosi maggiori di 40 mg/kg somministrate alla madre, hanno determinato la morte di tutti i feti esposti al fluorouracile. Le sostanze che inibiscono la sintesi di DNA, RNA e proteine possono interferire con lo sviluppo peri-e post-natale.

Effetti sulla fertilità e riproduzione

Il fluorouracile non è stato sufficientemente testato sugli animali per determinare gli effetti sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva in generale. In seguito alla somministrazione intraperitoneale di 125 o 250 mg/kg, si determina aberrazione cromosomica e modificazione nell'organizzazione cromosomica della spermatogonia: è inibita anche la differenziazione spermatogoniale, ciò determina una temporanea perdita della fertilità. In seguito alla somministrazione intraperitoneale di dosi di 25 o 50 mg/kg a settimana per 3 settimane durante le fasi pre-ovulatorie della oogenesi in femmine di ratto, si riduce sostanzialmente l'incidenza dell'accoppiamento fertile. Studi limitati condotti su conigli, hanno evidenziato che la somministrazione di dosi singole di 25 mg/kg o una dose giornaliera di 5 mg/kg per 5 giorni non ha effetti sull'ovulazione. È prevedibile che i composti simili al fluorouracile, che inibiscono la sintesi del DNA, RNA, e delle proteine, possano determinare effetti tossici sulla gametogenesi. È consigliato l'uso di un contraccettivo non ormonale durante la terapia citotossica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fluorouracile Teva 50 mg/ml	
Ogni ml di soluzione contiene:	
sodio idrossido	14,3 mg/ml
acido cloridrico diluito 1:20	aggiustamento del pH
acqua per preparazioni iniettabili	q.b.

6.2 Incompatibilità

Non miscelare fluorouracile per iniezione con additivi per infusione endovenosa o con altri agenti chemioterapici.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

14

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15° e 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il fluorouracile diluito con sodio cloruro allo 0,9% per iniezione o con destrosio 5% per iniezione, è stabile per 48 ore a temperatura ambiente, protetto dalla luce.

La soluzione del fluorouracile per infusione endovenosa può cambiare colore durante lo stoccaggio; la validità e la sicurezza del prodotto non sono compromessi. Se si dovesse formare un precipitato nella soluzione, dovuto ad un'esposizione a basse temperature, scaldare a 60°C e agitare vigorosamente; raffreddare fino a temperatura corporea prima dell'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è fornito in flaconcini da 5, 10, 20 e 100 ml con tappo in gomma clorobutilica. I contenitori sono in vetro neutro (classe I) incolore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il fluorouracile per infusione endovenosa va diluito con Sodio Cloruro 0,9% per infusione endovenosa o con Destrosio al 5% per infusione endovenosa.

Come per tutte le preparazioni citotossiche, bisogna prestare particolare attenzione per un corretto e sicuro maneggiamento.

1. Può maneggiare il farmaco solo personale adeguatamente addestrato. Donne in stato di gravidanza non devono maneggiare il farmaco.
2. Il maneggiamento deve essere effettuato in un'area prestabilita, in una cappa a flusso laminare verticale. La superficie di lavoro deve essere coperta con una carta assorbente plastificata monouso.
3. Deve essere indossato un vestiario protettivo adatto, per esempio guanti in plastica, occhiali protettivi e la mascherina. In caso di contatto con gli occhi, lavarli sotto acqua corrente o con soluzione fisiologica.
4. In tutte le siringhe e apparecchiature devono essere applicati apparecchiature luer-lock. L'eventuale nebulizzazione della soluzione può essere ridotta usando aghi con ampio diametro interno e aghi con presa d'aria.
5. Tutti i materiali inutilizzati, gli aghi, le siringhe, le fiale e gli altri oggetti che sono stati in contatto con farmaci citotossici devono essere tenuti separati, messi in sacche di polipropilene chiuse ermeticamente e incenerite ad una temperatura superiore a 1000°C. Gli escreti devono essere trattati in modo simile. I liquidi di scarto devono essere eliminati insieme ad una grande quantità d'acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<i>Fluorouracile Teva 1 g/20 ml</i>	A.I.C. n. 026542047
<i>Fluorouracile Teva 5 g/100 ml</i>	A.I.C. n. 026542050
<i>Fluorouracile Teva 250 mg/5 ml</i>	A.I.C. n. 026542062
<i>Fluorouracile Teva 500 mg/10 ml</i>	A.I.C. n. 026542074

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Fluorouracile Teva 1 g/20 ml: 26 Ottobre 1999

Fluorouracile Teva 5 g/100 ml: 26 Ottobre 1999

Fluorouracile Teva 250 mg/5 ml: 17 Aprile 2008

Fluorouracile Teva 500 mg/10 ml: 17 Aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 30 Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|