

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluorouracile Hikma 50 mg/ml soluzione per iniezione/infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 50 mg di fluorouracile (come sale di sodio formato *in situ*).

Ogni flacone da 5ml contiene 250 mg di fluorouracile.

Ogni flacone da 10ml contiene 500 mg di fluorouracile.

Ogni flacone da 20ml contiene 1000 mg di fluorouracile.

Ogni flacone da 100ml contiene 5000 mg di fluorouracile.

Eccipienti con effetti noti: 6.3 mg/ml (0.27 mmol/ml) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione o infusione.

Soluzione limpida, incolore o quasi incolore con un range di pH di 8.5 – 9.1.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluorouracile è indicato nel trattamento delle seguenti neoplasie e situazioni di malattia:

- nel trattamento del tumore coloretale metastatico,
- come adiuvante nel trattamento del tumore al colon ed al retto,
- nel trattamento del tumore gastrico avanzato,
- nel trattamento del tumore pancreatico avanzato,
- nel trattamento del tumore esofageo avanzato,
- nel trattamento del tumore mammario avanzato o metastatico,
- come adiuvante nel trattamento di pazienti con tumore mammario primario operabile
- nel trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo non operabile localmente avanzato in pazienti non trattati precedentemente.
- nel trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente ricorrente o metastatico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

5-fluorouracile deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato con grande esperienza in trattamenti citotossici.

I pazienti devono essere attentamente e frequentemente monitorati durante il trattamento. I rischi ed i benefici per ogni singolo paziente devono essere attentamente considerati prima di ogni trattamento.

#### Posologia

### Somministrazione endovenosa:

La dose di 5-fluorouracile ed il programma di trattamento dipendono dal regime di trattamento prescelto, dall'indicazione, dallo stato generale del paziente e dai trattamenti precedenti. Il regime di trattamento varia nella combinazione del 5-fluorouracile con altri agenti citotossici o il dosaggio dell'acido folinico utilizzato contemporaneamente.

Il numero di cicli utilizzati deve essere deciso dal medico curante in base ai protocolli di trattamento locali e linee guida; prendendo in considerazione il successo del trattamento e la tollerabilità nei singoli pazienti.

Il trattamento iniziale deve essere somministrato in ospedale.

In pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni si consiglia una riduzione del dosaggio:

1. Cachessia
2. Operazioni chirurgiche maggiori nei 30 giorni precedenti
3. Ridotta funzionalità del midollo osseo
4. Compromessa funzionalità epatica o danno renale

Adulti e pazienti anziani che ricevono 5-fluorouracile devono essere monitorati prima di ogni dosaggio per problemi di tossicità ematologica (conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti), tossicità gastrointestinale (stomatite, diarrea, sanguinamento del tratto gastrointestinale), e tossicità neurologica, se necessario, il dosaggio del 5-fluorouracile può anche essere ridotto o sospeso.

La necessità di aggiustare il dosaggio o l'interruzione del medicinale dipende dal verificarsi di effetti indesiderati. Tossicità ematologica come ridotta quantità di leucociti ( $\leq 3500/\text{mm}^3$ ) e/o ridotta conta piastrinica ( $\leq 100000/\text{mm}^3$ ) possono richiedere interruzione del trattamento. Ripresa del trattamento deve essere decisa dal medico curante a seconda dello scenario clinico.

### **Tumore colonrettale:**

5-fluorouracile viene utilizzato nel trattamento dei tumori al colon ed al retto in una gran quantità di regimi di trattamento. Il 5-fluorouracile viene preferibilmente usato con acido folinico.

Regimi di trattamento di uso comune associano anche 5-fluorouracile e acido folinico con altri agenti chemioterapici come irinotecan (FOLFIRI e Fliri), oxaliplatino (FOLFOX) o entrambi irinotecan e oxaliplatino (FOLFIRINOX).

Il range di dosaggio comunemente usato di 5-fluorouracile varia dai 200 - 600 mg / m<sup>2</sup> di superficie corporea. La dose varia anche a seconda della somministrazione come bolo endovenoso o come infusione endovenosa continua.

Il programma di dosaggio varia anche a seconda del regime chemioterapico e la somministrazione di 5-fluorouracile può ripetersi con cadenza settimanale, quindicinale o mensile.

Il numero di cicli varia con i regimi di trattamento utilizzati e dipende anche dalla decisione clinica basata sul successo del trattamento e sulla tollerabilità.

### **Tumore alla mammella:**

Il 5-fluorouracile viene comunemente utilizzato nei regimi chemioterapici in associazione con ciclofosfamide e metotrexato (CMF), o epirubicina, ciclofosfamide (FEC) o metotrexato e leucovorina (MFL). Il normale intervallo di dosaggio è di 500 - 600 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea come bolo endovenoso e ripetuto ogni 3-4 settimane se necessario. Nel trattamento come adiuvante del tumore alla mammella primario invasivo, la durata del trattamento prosegue per generalmente 6 cicli.

### **Tumore gastrico e tumore della giunzione gastroesofagea:**

La chemioterapia peri-operatoria in regime ECF (epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracile) è attualmente raccomandata. La dose raccomandata di 5-fluorouracile è di 200 mg / m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno somministrata in infusione continua endovenosa per 3 settimane. 6 cicli sono raccomandati, ma questo dipende dal successo del trattamento e dalla tollerabilità del medicinale da parte del paziente.

### **Tumore esofageo:**

Il 5-fluorouracile è comunemente utilizzato in combinazione con cisplatino, o cisplatino ed epirubicina, o epirubicina ed ossaliplatino. La dose varia tra 200-1000 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno come infusione endovenosa continua nell'arco di parecchi giorni e ciclicamente ripetuta a seconda del regime.

Per i tumori che coinvolgono parte inferiore dell'esofago, la chemioterapia peri-operatoria con regime ECF (epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracile) è comunemente raccomandata. La dose raccomandata di 5-fluorouracile è di 200 mg / m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno somministrata in infusione continua endovenosa per 3 settimane e ripetuta ciclicamente.

Per quanto riguarda la somministrazione di 5-fluorouracile / cisplatino in combinazione con la radioterapia, si rimanda alla letteratura.

### **Tumore pancreatico:**

5-fluorouracile è preferibilmente utilizzato in associazione con acido folinico o con gemcitabina.

I dosaggi variano tra 200 e 500 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno come iniezione in bolo endovenoso o infusione endovenosa, a seconda del regime e ripetuta ciclicamente.

### **Tumore della testa e del collo:**

Il 5-fluorouracile è preferibilmente usato in associazione con cisplatino o carboplatino. Il dosaggio varia tra 600 - 1200 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno come infusione endovenosa continua nell'arco di parecchi giorni e ripetuta ciclicamente a seconda del regime. In relazione alla somministrazione di 5-fluorouracile/cisplatino o carboplatino in combinazione con radioterapia, fare riferimento alla letteratura.

### Popolazioni speciali

#### *Dannorenale o compromissione epatica*

Si deve porre attenzione e può rendersi necessario ridurre il dosaggio in pazienti con danno renale o compromissione epatica.

#### *Popolazione pediatrica*

Fluorouracile non è raccomandato per l'uso nei bambini per l'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

### Modo di somministrazione

Il 5-fluorouracile può essere somministrato tramite iniezione endovenosa come bolo, infusione o infusione continua per più giorni.

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al fluorouracile o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni gravi (es. *Herpes zoster*, varicella).
- Pazienti gravemente debilitati.
- Depressione del midollo osseo dopo radioterapia o trattamento con agenti antineoplastici.
- Gestione di patologie non maligne.
- Grave compromissione epatica.
- Fluorouracile (5-FU) non deve essere somministrato in combinazione 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 severamente vietato in donne in gravidanza o che allattano.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda di somministrare il 5-Fluorouracile solo da e sotto la supervisione di medici qualificati che hanno dimestichezza nell'uso di potenti antimetaboliti e che hanno a disposizione le strutture adeguate per un controllo regolare degli effetti clinici, biochimici ed ematologici durante e dopo la somministrazione.

Tutti i pazienti devono essere ricoverati per il trattamento iniziale.

Un adeguato trattamento con fluorouracile è generalmente seguito da leucopenia, il conteggio più basso dei globuli bianchi (WBC) è generalmente osservato tra il 7° e il 14° giorno dal primo corso, ma occasionalmente può essere ritardato fino a 20 giorni. La conta generalmente torna ai normali livelli entro il 30° giorno. Si raccomanda un monitoraggio giornaliero delle piastrine e la conta dei globuli bianchi, il trattamento deve essere sospeso se il numero di piastrine scende al di sotto di 100000 per mm<sup>3</sup> o se la conta dei globuli bianchi scende al di sotto di 3500 per mm<sup>3</sup>. Se la conta totale è meno di 2000 per mm<sup>3</sup>, ed in particolare se si evidenzia granulocitopenia, si raccomanda di porre il paziente in isolamento protettivo in ospedale e trattarlo con appropriate misure per prevenire un'infezione sistemica.

Il trattamento deve anche essere interrotto al primo segnale di ulcerazione orale o se c'è evidenza di effetti indesiderati gastrointestinali come stomatiti, diarrea, sanguinamento del tratto gastrointestinale o emorragia in un qualsiasi punto. Il rapporto tra la dose efficace e la dose tossica è basso ed è improbabile che ci sia risposta terapeutica senza qualche grado di tossicità. Va posta quindi attenzione nella scelta dei pazienti e nell'aggiustamento del dosaggio. Il trattamento deve essere interrotto in caso di grave tossicità.

Fluorouracile deve essere usato con attenzione in pazienti con funzione renale o epatica ridotta o con itterizia. A seguito della somministrazione di fluorouracile sono stati segnalati casi isolate di angina, anomalie nell'ECG e, raramente, infarto del miocardio. Va quindi posta attenzione nel trattare pazienti che hanno evidenziato dolori al petto durante il trattamento o pazienti con un pregresso di patologie cardiache.

La diidropirimidina deidrogenasi (DPD) gioca un ruolo importante nel metabolismo del fluorouracile. Ci sono stati casi di aumentata tossicità del fluorouracile in pazienti con ridotta attività/carenza di DPD. Se applicabile, la determinazione dell'attività dell'enzima DPD è consigliata prima del trattamento con 5-fluoropirimidine.

Nucleosidi analoghi, come brivudina e sorivudina, che influenzano l'attività del DPD possono causare aumentate concentrazioni plasmatiche e aumentata tossicità delle fluoropirimidine

(vedere paragrafo 4.5). Quindi va tenuto un intervallo di almeno 4 settimane tra la somministrazione di fluorouracile e brivudina, sorivudina o analoghi. In caso di accidentale somministrazione di nucleosidi analoghi a pazienti trattati con fluorouracile, vanno prese opportune precauzioni per ridurre la tossicità del fluorouracile. Si raccomanda immediata ospedalizzazione. Va intrapresa qualsiasi misura per prevenire infezioni sistemiche e disidratazione.

Vaccinazioni con vaccini vivi vanno evitate in pazienti che ricevono fluorouracile per la possibilità di infezioni gravi o fatali. Va evitato il contatto con persone che sono state recentemente trattate con il vaccino contro il virus della poliomielite.

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

Usare con cautela in pazienti che hanno ricevuto ad alte dosi di radiazioni pelviche.

#### Combinazione di 5-fluorouracile e acido folinico

Il profilo di tossicità del 5-fluorouracile può essere aumentato o modificato dall'acido folinico. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucositi, stomatiti e/o diarrea che possono essere dose limitanti. Quando il 5-fluorouracile e l'acido folinico sono usati in associazione, il dosaggio di fluorouracile deve essere ridotto maggiormente in caso di tossicità piuttosto che quando il fluorouracile è utilizzato da solo. Le tossicità osservate in pazienti trattati con la combinazione sono qualitativamente simili a quelle osservate in pazienti trattati con 5-fluorouracile da solo.

Tossicità gastrointestinali sono più comunemente osservate e possono essere più gravi o anche pericolose per la sopravvivenza (in particolare stomatiti e diarrea). In casi gravi, 5-fluorouracile e acido folinico devono essere interrotti e deve essere intrapresa terapia endovenosa di supporto. I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il loro medico curante se si verificano due volte a giorno stomatiti (ulcere da lievi a moderate) e/o diarrea (feci acquose o movimenti intestinali).

Particolare attenzione va posta nel trattamento dei pazienti anziani o debilitati poiché questi pazienti possono risentire di un aumentato rischio di grave tossicità.

Donne in età fertile e uomini devono usare una contraccezione efficace durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Pazienti che assumono fenitoina in associazione con fluorouracile devono sottostare a regolari controlli per la possibilità di un elevato livello di fenitoina nel plasma.

#### Sodio:

Fluorouracile Hikma contiene 6.3 mg/ml (0.27 mmol/ml) di sodio, cioè è praticamente "senza sodio". Questo deve essere preso in considerazione per pazienti in dieta sodio controllata.

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione.**

Diverse sostanze sono state segnalate per modulare biochimicamente l'efficacia antitumorale o la tossicità del fluorouracile. Farmaci comuni includono metotrexato, metronidazolo, leucovorin alfa interferone ed allopurinolo.

Sia l'efficacia che la tossicità del 5-fluorouracile possono essere aumentate quando il 5-fluorouracile viene usato in combinazione con acido folinico. Gli effetti indesiderati possono essere più pronunciati e si può verificare una grave diarrea. Diarrea potenzialmente fatale è stata osservata quando 600 mg/m<sup>2</sup> di fluorouracile (come bolo endovenoso una volta alla settimana) viene somministrato insieme ad acido folinico.

In combinazione con altre sostanze mielosoppressive è necessario un aggiustamento del dosaggio. La terapia con radiazioni concomitante o antecedente può richiedere una riduzione del dosaggio.

La cardiotossicità delle antracicline può risultare aumentata.

Fluorouracile deve essere evitato in combinazione con clozapina per l'aumentato rischio di agranulocitosi.

In pazienti con cancro orofaringeo trattati con fluorouracile e cisplatino è stata segnalata un aumento dell'incidenza di infarto cerebrale.

Un marcato aumento del tempo di protrombina e dell'INR è stato segnalato in alcuni pazienti stabilizzati in terapia con warfarin dopo l'inizio del regime con fluorouracile.

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) gioca un ruolo importante nel metabolismo del fluorouracile. Analoghi nucleosidi, ad es: brivudina e sorivudina, possono indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di 5-fluorouracile o di altre fluoropirimidine accompagnate da reazioni tossicologiche. Di conseguenza va tenuto un intervallo minimo di 4 settimane tra la somministrazione di fluorouracile e brivudina, sorivudina ed analoghi.

Ove applicabile, è consigliabile determinare l'attività dell'enzima DPD prima di iniziare il trattamento con 5-fluoropirimidine.

Cimetidina, metronidazolo ed interferone possono aumentare i livelli plasmatici di 5-fluorouracile, aumentando in tal modo la tossicità del 5-fluorouracile.

In pazienti che ricevono fenitoina e fluorouracile contemporaneamente, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina risultanti in sintomi di tossicità da fenitoina.

Il fluorouracile aumenta l'azione di altri farmaci citostatici e della terapia con radiazioni (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti che ricevono ciclofosfamide, methotrexato e 5-fluorouracile, l'aggiunta di diuretici tiazidici a portato a una maggiore riduzione del numero di granulociti se confrontato con pazienti che non hanno ricevuto tiazidi.

Epatotossicità (aumento delle fosfatasi alcaline, transaminasi o bilirubina) è stata osservata comunemente in pazienti che hanno ricevuto 5-fluorouracile in combinazione con levamisolo.

In pazienti con tumore mammario, la combinazione di terapia con ciclofosfamide, metotrexate, 5-fluorouracile e tamossifene è stata segnalata come aumentare il rischio di eventi tromboembolici.

A seguito di co-somministrazione di vinorelbina e 5-fluorouracile/acido folinico si possono verificare mucositi gravi, potenzialmente con esiti fatale.

Vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata in pazienti immunocompromessi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e controllati su donne in gravidanza, comunque, sono stati segnalati difetti fetali e aborti spontanei.

Donne in età fertile devono essere avvisate di evitare di rimanere incinta e devono usare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento con fluorouracile e fino a 6 mesi dopo (vedere paragrafo 4.4). Se il farmaco viene usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta mentre sta assumendo il farmaco, la paziente deve essere adeguatamente informata sul potenziale pericolo per il feto e si raccomanda consulenza genetica.

#### Allattamento

Dal momento che non è noto se il fluorouracile passa nel latte materno, l'allattamento deve essere interrotto se la madre viene trattata con fluorouracile.

#### Fertilità

Gli uomini trattati con fluorouracile devono essere avvisati di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo aver cessato il trattamento (vedere paragrafo 4.4). Devono essere dati consigli sulla conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento a seguito della possibilità di infertilità irreversibile a seguito della terapia con fluorouracile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.**

Non è stato condotto alcuno studio sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Il fluorouracile può indurre effetti indesiderati come nausea e vomito. Può anche causare eventi avversi sul sistema nervoso e cambiamenti visivi che possono interferire con la guida o con l'uso di macchinari pesanti.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

All'interno delle classi organosistemiche, le reazioni avverse sono elencate per classe di frequenza (numero di pazienti che ci si attende possano manifestare la reazione).

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 (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ),

Rara (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ),

Molto rara ( $< 1/10000$ ),

Non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> (da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )	<b>Rara</b> (da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )	<b>Molto rara</b> ( $< 1/10,000$ )	<b>Non nota</b> (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
<b>Disturbi del sangue e del sistema emolinfopoietico</b>	Mielosoppressione <sup>(1)</sup> , neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia e pancitopenia					

	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	<b>Non comune</b> (da $\geq 1/1,000$ a $<1/100$ )	<b>Rara</b> (da $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$ )	<b>Molto rara</b> ( $<1/10,000$ )	<b>Non nota</b> (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Broncospasmo, immunosoppressione con aumento del rischio di infezione.			Reazioni allergiche generalizzate, anafilassi, shock anafilattico.		
<b>Patologie endocrine</b>				Aumento del T4 (tiroxina totale), aumento del T3 (triiodotironina totale).		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Iperuricemia					
<b>Disturbi psichiatrici</b>				Confusione		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			Nistagmo, mal di testa, vertigini, sintomi della malattia di Parkinson, sintomi piramidali, euforia, sonnolenza.		Sintomi di leucoencefalopatia inclusa atassia, sindrome acuta cerebellare, disartria, confusione, disorientamento, miastenia, afasia, convulsioni o coma <sup>(2)</sup> .	Si può verificare neuropatia periferica
<b>Patologie dell'occhio</b>			Eccessiva lacrimazione, visione offuscata, disturbo nei movimenti degli occhi, neurite ottica, diplopia, riduzione			



	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	<b>Non comune</b> (da $\geq 1/1,000$ a $<1/100$ )	<b>Rara</b> (da $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$ )	<b>Molto rara</b> ( $<1/10,000$ )	<b>Non nota</b> (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
			dell'acutezza visiva, fotofobia, congiuntiviti, blefariti, ectropion, dacriostenosi.			
<b>Patologie cardiache</b>	Anomalie ischemiche dell'ECG.	Dolore al petto tipo angina pectoris	Aritmia, infarto miocardico, ischemia miocardica, miocardite, insufficienza cardiaca, cardiomiopatia dilatativa, shock cardiaco.		Arresto cardiaco, improvvisa morte cardiaca. <sup>(3)</sup>	
<b>Patologie vascolari</b>			Ipotensione	Ischemia cerebrale, intestinale e periferica, sindrome di Raynaud, tromboembolismo, tromboflebiti/tracciamiento delle vene.		
<b>Patologie gastrointestinali</b> <sup>(4)</sup>	Mucositi (stomatiti, esofagiti, faringiti, proctiti), anoressia, diarrea acquosa, nausea, vomito.		Disidratazione, sepsi, ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale, desquamazione.			
<b>Patologie epatobiliari</b>			Danno alle cellule epatiche.		Necrosi epatica (casi con esito fatale), Biliare sclerosi,	

	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	<b>Non comune</b> (da $\geq 1/1,000$ a $<1/100$ )	<b>Rara</b> (da $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$ )	<b>Molto rara</b> ( $<1/10,000$ )	<b>Non nota</b> (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
					Colecistiti	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Alopecia. sindrome da eritrodisastesi palmare-plantare (sindrome mani-piedi) <sup>(5)</sup> .		Dermatiti, alterazioni della pelle (es. pelle secca, fessurazioni erosioni, eritema, rash pruriginoso maculopapulare), esantema, orticaria, fotosensibilità, iperpigmentazione della pelle, iperpigmentazione a macchia o depigmentazione vicino alle vene. Cambiamenti nelle unghie (es. pigmentazione blu superficiale diffusa, iperpigmentazione, distrofia all'unghia, dolore ed ispessimento del letto ungueale, paronichia) ed onicolisi.			
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Spermatogenesi e disturbi nell'ovulazione.			

	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	<b>Non comune</b> (da $\geq 1/1,000$ a $<1/100$ )	<b>Rara</b> (da $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$ )	<b>Molto rara</b> ( $<1/10,000$ )	<b>Non nota</b> (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Ritardata guarigione delle ferite, epistassi, fatica, debolezza generale, stanchezza, mancanza di energia.					Febbre

<sup>(1)</sup> Inizio: 7-10 giorni, Nadir: 9-14 giorni, Recupero: 21-28 giorni.

<sup>(2)</sup> In pazienti che ricevono alte dosi di fluorouracile ed in pazienti con carenza di diidropirimidina deidrogenasi, insufficienza renale.

<sup>(3)</sup> Eventi avversi cardiotoxici principalmente si verificano durante o entro le ore seguenti il primo ciclo di trattamento. Esiste un aumentato rischio di cardiotoxicità in pazienti con pregressa patologia cardiaca coronarica o con cardiomiopatia.

<sup>(4)</sup> Gli eventi avversi gastrointestinali sono molto comuni e possono essere fatali.

<sup>(5)</sup> Sindrome da eritrosiemesia palmare-plantare (sindrome mani-piedi) è stata notata con infusione continua protratta e ad alte dosi. La sindrome inizia con disestesia delle palme e delle piante dei piedi che progredisce a dolore e rammollimento. Vi è associato gonfiore simmetrico ed eritema della mano e del piede.

#### Segnalazione di sospette reazioni avverse

Le segnalazioni delle reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

I sintomi ed i segnali di sovradosaggio sono qualitativamente simili alle reazioni avverse ma generalmente sono più pronunciate, in particolare si possono verificare le seguenti reazioni avverse: nausea, vomito, diarrea, ulcerazioni e sanguinamenti gastrointestinali, depressione del midollo osseo (inclusa trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi).

Il trattamento consiste nell'interruzione del farmaco ed in misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).

Non esiste un antidoto specifico.

Pazienti che sono stati esposti ad un sovradosaggio di fluorouracile devono essere monitorati dal punto di vista ematologico per almeno 4 settimane. Qualora emergano anomalie, deve essere intrapresa una terapia idonea.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il fluorouracile è un analogo dell'uracile, un componente dell'acido ribonucleico. Si ritiene che il farmaco abbia una funzione di antimetabolita. Dopo la conversione intracellulare all'attivo deossinucleotide, esso interferisce con la sintesi del DNA bloccando la conversione dell'acido deossiridilico ad acido timidilico tramite l'enzima cellulare timidilato sintetasi. Il fluorouracile può anche interferire con la sintesi dell'RNA.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, il fluorouracile si distribuisce attraverso i fluidi corporei e scompare dal sangue entro 3 ore. E' preferibilmente assorbito dai tessuti che si dividono rapidamente e dai tumori dopo la conversione al suo nucleotide. Il fluorouracile attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica ed il tessuto cerebrale.

A seguito della somministrazione endovenosa, l'emivita media dell'eliminazione plasmatica è di circa 16 minuti ed è dose dipendente. A seguito di un singolo dosaggio endovenoso di fluorouracile approssimativamente il 15% della dose è escreta immodificata nelle urine entro 6 ore; più del 90% viene eliminato entro la prima ora. La quantità rimanente viene principalmente metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi dallo stesso meccanismo corporeo usato per l'uracile. L'insufficienza epatica può portare a un ridotto metabolismo del fluorouracile e può richiedere un aggiustamento della dose.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le informazioni precliniche non sono state incluse, poichè il profilo di tossicità clinica del fluorouracile è stato stabilito dopo parecchi anni di uso clinico.

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Il fluorouracile è incompatibile con acido folinico, carboplatino, cisplatino, citarabina, diazepam, doxorubicina, droperidolo, filgrastim, gallio nitrato, methotrexato, metoclopramide, morfina, ondansetrone, nutrizione parenterale, vinorelbina, ed altre antracicline.

Le soluzioni formulate sono alcaline e si raccomanda di evitare la miscela con farmaci acidi o con preparazioni acide.

In assenza di studi di compatibilità, il prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

## 6.3 Periodo di validità

### Validità del flacone chiuso:

18 mesi

### Periodo di validità dopo diluizione

*In uso*: la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C con soluzioni di Glucosio 5% o Sodio Cloruro 0.9% ad una concentrazione di 0.6 mg/ml ed 4.0 mg/ml di Fluorouracile Hikma.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere maggiori di 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.

Conservare il contenitore nella confezione esterna in modo da proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Se a seguito di esposizione a basse temperature si forma un precipitato, ridissolverlo scaldando a 60°C accompagnando da una vigorosa agitazione. Lasciare raffreddare a temperatura corporea prima dell'uso.

Il prodotto deve essere eliminato se la soluzione appare marrone o giallo scuro.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fluorouracile Hikma 50 mg/ml è posto in flaconi di vetro chiaro tipo I, (con un volume di 5 ml, 10 ml, 20 ml e 100 ml), chiuso con tappi di gomme e capsule flip-off.

Confezionamento: 1 flacone.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il pH di Fluorouracile Hikma è di 8.9 ed il farmaco ha la sua massima stabilità in un range di pH tra 8.5 e 9.1.

Il fluorouracile è irritante, deve essere evitato il contatto con la pelle e le membrane mucose.

##### **Linee Guida per la manipolazione dei citotossici**

Fluorouracile Hikma deve essere somministrato solo sotto la supervisione di medici qualificati che hanno esperienza nell'uso di farmaci chemioterapici.

##### **Somministrazione**

Per istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

##### **Preparazione (linee guida):**

###### Contaminazione

In caso di contatto con la pelle o con gli occhi, l'area colpita deve essere lavata con grandi quantità di acqua o soluzione salina normale. Una crema all'idrocortisone 1% può essere usata per trattare il bruciore transitorio della pelle. Se vengono colpiti gli occhi o se la preparazione viene inalata o ingerita va chiesto un consulto medico.

In casi di versamento, gli operatori devono indossare guanti, mascherina, protezioni agli occhi ed un grembiule monouso ed assorbire il materiale rovesciato con materiale assorbente conservato in zona per quello scopo. L'area deve essere pulita e tutto il materiale contaminato

trasferito in una borsa o in un bidone per lo smaltimento di citotossici, sigillato e mandato all'inceneritore.

### **Primo soccorso**

Contatto con gli occhi: lavare immediatamente con acqua e chiedere consulto medico

Contatto con la pelle: lavare accuratamente con sapone ed acqua e rimuovere gli indumenti contaminati.

Inalazione, ingestione: chiedere un consulto medico.

### **Smaltimento**

Le siringhe, i contenitori, i materiali assorbenti, la soluzione ed altro materiale contaminato va posto in una borsa di plastica spessa o altri contenitori impermeabili, segnalato come rifiuto citotossico e incenerito ad almeno 700°C.

L'inattivazione chimica può essere raggiunta dall'uso di sodio ipoclorito 5% in 24 ore.

- a) Gli agenti chemioterapici devono essere preparati per la somministrazione solo da professionisti che sono stati addestrati all'uso sicuro della preparazione.
- b) Operazioni come la ricostituzione della polvere ed il trasferimento in siringhe deve avvenire solo in aree definite.
- c) Il personale che conduce queste operazioni deve essere adeguatamente protetto con indumenti speciali, due paia di guanti, uno in lattice ed uno in PVC (quello in lattice deve essere indossato al di sotto di quello in PVC), questo protegge dalle differenze in permeabilità dei diversi antineoplastici, e protezioni agli occhi. Siringhe luerlock e raccordi devono sempre essere usati entrambi nella preparazione dei prodotti citotossici e per la loro somministrazione.
- (d) Il personale in gravidanza non deve manipolare agenti chemioterapici.
- (e) Riferirsi alle linee guida locali prima di iniziare.

### **Istruzioni per l'uso**

#### **Diluenti**

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C Glucosio 5% o Sodio Cloruro 0.9% a concentrazioni di 0.6 mg/ml e 4.0 mg/ml di Fluorouracile Hikma.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, I tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere più lunghi di 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Il prodotto in soluzione deve essere eliminato se appare marrone o giallo scuro.

La soluzione rimanente deve essere gettata dopo l'uso: non utilizzare in preparazioni multidose.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da M6, 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

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

044062014 - "50 mg/ml SOLUZIONE INIETTABILE/PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 5 ml

044062026 - "50 mg// ml SOLUZIONE INIETTABILE/PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 10 ml

044062038 - "50 mg// ml SOLUZIONE INIETTABILE/PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 20 ml

044062040 - "50 mg// ml SOLUZIONE INIETTABILE/PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 100 ml

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**