

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluorouracile Hospira 50 mg/1 ml Soluzione Iniettabile per uso Endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Fluorouracile 50 mg

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

Il Fluorouracile Hospira è indicato per il trattamento palliativo del carcinoma della mammella, del colon, del retto, dello stomaco e del pancreas in pazienti selezionati attentamente e considerati intrattabili chirurgicamente o con altri mezzi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

I farmaci somministrati per via parenterale, prima della somministrazione, devono essere sottoposti ad ispezione visiva per verificare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo permettano.

Il fluorouracile può essere impiegato in combinazione con altri farmaci chemioterapici citotossici; tuttavia la soluzione iniettabile di fluorouracile non deve essere miscelata direttamente nello stesso contenitore contenente altri farmaci chemioterapici né altre soluzioni endovenose (**vedere paragrafo 6.2**).

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

Fluorouracile Hospira deve essere somministrato solo per via endovenosa. E' possibile la somministrazione anche per via intraarteriosa, facendo attenzione, in ambedue i casi, ad evitare stravaso.

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.

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.

Fluorouracile Hospira 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 6a, 8a, 10a, 12a giornata, mentre nessuna somministrazione deve essere effettuata in 5a, 7a, 9a, 11a 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 5a, 7a, 9a giornata, fino a che non si verifichi tossicità. Nessuna terapia deve essere somministrata alla 4a, 6a, 8a 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 manifestatisi in seguito al ciclo iniziale di terapia sono diminuiti, somministrare una terapia di mantenimento di 10-15 mg/Kg/settimana in un'unica somministrazione. Non superare 1 gr 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 gr 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 i giorni successivi fino a che non si riscontrano segni di tossicità oppure fino a che non si è somministrata una dose di 12-15 gr.

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

Uso in pediatria:

La sicurezza e l'efficacia del fluorouracile nei bambini non è stata ancora stabilita.

Uso negli 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.

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**).

4.3 Controindicazioni

Il medicinale è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al fluorouracile o ai suoi eccipienti.

La terapia con fluorouracile è controindicata nei pazienti in stato di denutrizione, in quelli con diminuzione delle funzionalità del midollo osseo o con gravi infezioni.

Il fluorouracile non deve essere utilizzato per il trattamento delle patologie non maligne.

Il fluorouracile è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (**vedere paragrafo 4.6**).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma latex. Può causare gravi reazioni allergiche. Il trattamento con fluorouracile è generalmente associato a leucopenia. La conta dei globuli bianchi più bassa si osserva solitamente tra il 7° e il 14° giorno dopo il primo ciclo di trattamento, sebbene la depressione possa straordinariamente protrarsi fino al 20° giorno. La conta torna solitamente a livelli normali entro il 30° giorno. Si raccomanda il monitoraggio giornaliero delle piastrine e dei globuli bianchi e il trattamento deve essere interrotto se le piastrine scendono al di sotto di $100.000/\text{mm}^3$ oppure i leucociti scendono al di sotto di $3.500/\text{mm}^3$. Quando il valore totale si abbassa al di sotto di $2000/\text{mm}^3$, in particolare in presenza di granulocitopenia, e per prevenire le infezioni sistemiche, si raccomanda di trasferire il paziente in zone isolate e protette dell'ospedale e di trattarlo con gli opportuni ausili medici.

Il trattamento deve anche essere interrotto al primo segno di ulcerazione del cavo orale o in caso di evidenti effetti avversi sul sistema gastrointestinale come stomatite, diarrea, sanguinamento dal tratto gastrointestinale o emorragia in qualsiasi altra parte del corpo, esofagofaringite o vomito intrattabile. La terapia con fluorouracile può essere ripristinata solo quando il paziente si riprende da questa sintomatologia. Il rapporto tra dose efficace e dose tossica è molto modesto ed è improbabile che la risposta terapeutica avvenga senza qualche segno di tossicità. È necessaria, pertanto, molta attenzione nella selezione dei pazienti e nell'aggiustamento della dose.

Il fluorouracile deve essere impiegato con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità renale o epatica o con ittero.

Il fluorouracile deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie cardiache. Dopo somministrazione di fluorouracile sono stati segnalati casi isolati di angina pectoris, anomalie dell'ECG e raramente infarto del miocardio. Deve essere prestata attenzione, quindi, quando si trattano sia i pazienti che lamentano dolore al

petto durante il corso della terapia che i pazienti con anamnesi positiva di malattie cardiache. Per il rischio di morte repentina, il trattamento con fluorouracile non deve essere ripristinato successivamente a una documentata reazione cardiovascolare (aritmia, angina, variazioni dell'intervallo ST).

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.

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. 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.

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

- stomatiti o esofagofaringiti, al primo segno visibile;
- leucopenia (conta dei globuli bianchi – WBC minore di 3.500) o una rapida caduta della conta dei globuli bianchi;
- vomito non trattabile;
- diarrea, frequenti movimenti intestinali e feci acquose;
- ulcerazioni gastrointestinali e sanguinamento dal tratto gastrointestinale;
- trombocitopenia (conta delle piastrine minore di 100.000);

emorragia.

In tutti i casi, gli effetti tossici devono risolversi prima di istituire la terapia di mantenimento. I sintomi tossici spesso si manifestano durante la terapia di mantenimento. Tuttavia, nell'evenienza in cui dovessero manifestarsi, la terapia deve essere interrotta fino a risoluzione degli stessi.

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**) segnalata come complicanza insolita della terapia con fluorouracile con alte dosi in bolo eprotratta.

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. La pianta 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 in 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 calcio-antagonisti.

Gli effetti tossici più marcati e dose limitanti del fluorouracile si manifestano sulle cellule normali, in rapida proliferazione del midollo osseo e sul rivestimento interno del tratto gastrointestinale. L'effetto immunosoppressivo del fluorouracile può causare una maggiore incidenza di infezioni microbiche, un ritardo della cicatrizzazione delle ferite e sanguinamento delle gengive.

Raramente, sono state segnalate, associate al fluorouracile, gravi e impreviste reazioni tossiche (che comprendono stomatiti, diarrea, neutropenia e neurotossicità). Queste reazioni sono state correlate alla carenza dell'attività della diidropirimidina deidrogenasi che sembra causare una ritardata clearance del fluorouracile.

Meno di un percento dei pazienti trattati con fluorouracile presentano atassia o altre manifestazioni di sindrome cerebellare acuta secondaria alla neurotossicità del farmaco (vedere paragrafo 4.8).. Associati alla neurotossicità, sono stati riportati disturbi oculomotori che si manifestano principalmente come debolezza della convergenza e della divergenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diverse sostanze sono state segnalate modulare la biochimica dell'effetto antitumorale o della tossicità del fluorouracile, tra quelle più frequentemente segnalate si annoverano il metotressato, il metronidazolo, il levofolinato oltre all'allopurinolo e alla cimetidina che influenza la biodisponibilità del farmaco attivo. Il pretrattamento con cimetidina, prima dell'infusione endovenosa di fluorouracile, ne aumentava l'area sotto la curva della concentrazione/tempo (AUC) del 27%. La clearance corporea totale era ridotta del 28%. Ciò può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del fluorouracile.

È stata segnalata una maggiore incidenza di infarto cerebrale nei pazienti affetti da tumori dell'orofaringe trattati con fluorouracile e cisplatino.

Aumenti significativi del tempo di protrombina e dell'INR sono stati segnalati in alcuni pazienti stabilizzati con warfarin dopo inizio di regimi terapeutici a base di fluorouracile.

È stata descritta un'interazione clinicamente significativa tra l'antivirale sorivudina e i profarmaci del fluorouracile quale conseguenza dall'inibizione della diidropirimidina deidrogenasi da parte della sorivudina. Il fluorouracile non deve essere somministrato con sorivudina né con analoghi chimicamente correlati. Deve essere prestata attenzione quando si usa il fluorouracile in combinazione con medicinali che possono influenzare l'attività della diidropirimidina deidrogenasi.

È stato segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina dopo impiego concomitante di fenitoina con capecitabina o del suo metabolita fluorouracile. Sono stati condotti studi di interazione tra fenitoina e capecitabina, tuttavia il meccanismo di interazione sembra essere l'inibizione del sistema isoenzimatico CYP2C9 da parte della capecitabina.

Fluorouracile/Calcio folinato

Il calcio folinato può aumentare la tossicità del fluorouracile.

Fluorouracile/Immunosoppressori/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.

Fluorouracile/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.

Fluorouracile/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 un periodo 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 posticipata nelle persone a diretto contatto con il paziente, specialmente i familiari.

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

Il fluorouracile è controindicato in gravidanza e nelle donne che allattano.

Donne in età fertile non devono cominciare la terapia con fluorouracile fino a che non sia stata esclusa una eventuale gravidanza e devono anche essere informate sui potenziali rischi per il feto in caso si instaurasse una gravidanza durante il trattamento (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono disponibili dati certi; pertanto, non si raccomanda di guidare né di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti del fluorouracile, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Disidratazione (frequentemente associata a diarrea e/o vomito)

Patologie gastrointestinali

Diarrea, vomito, stomatiti, esofago-faringiti (che possono portare a desquamazione e ulcerazione), anoressia, nausea, enteriti, crampi, ulcere duodenali, feci acquose, duodeniti, gastriti, glossiti, e faringiti.

Ulcerazioni gastrointestinali e sanguinamento, dolore addominale, proctite.

Patologie cardiache

Tachicardia, angina, ischemia miocardica, cardiotossicità.

Sono stati segnalati casi di infarto del miocardio. Ci sono stati rapporti di decesso repentino.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dispnea, epistassi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Ematotossicità

Leucopenia (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).

Mielosoppressione, pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia, tromboflebiti.

Infezioni ed infestazioni

Febbre e sepsi (dovute alle complicanze infettive della tossicità sul midollo spinale ed ematologica).

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità: anafilassi e reazioni allergiche generalizzate.

Disturbi psichiatrici

Disorientamento, confusione, euforia.

Patologie del sistema nervoso

Leucoencefalopatia, neuropatia.

Atassia, mal di testa, letargia, dizione difettosa, capogiri, instabilità, sindrome cerebellare acuta. Questi sintomi possono persistere dopo l'interruzione della terapia.

Patologie dell'occhio

Fotofobia, lacrimazione, riduzione dell'acuità visiva, nistagmo, diplopia, stenosi del dotto lacrimale, alterazioni della vista.

Patologie epatobiliari

Sclerosi intra ed extra epatiche, colecistite in assenza di calcoli.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

In un numero cospicuo di casi si sono osservati alopecia e dermatiti. La dermatite che compare più frequentemente è una eruzione maculopapulare pruriginosa generalmente localizzata alle estremità e meno frequentemente al tronco. E' generalmente reversibile e solitamente risponde ad un trattamento sintomatico.

Pelle secca, screpolature, fotosensibilità, che si manifesta sotto forma di eritema o aumentata pigmentazione della pelle, pigmentazione delle vene, sindrome da eritrodisestesia palmare-plantare, che si manifesta come formicolio alle mani ed ai piedi seguito da dolore, eritema e gonfiore, alterazione delle unghie (comprende striature o perdita delle unghie).

Esami diagnostici

Modificazione dell'elettrocardiogramma

Aumento dei livelli della tiroxina totale sierica (TT4) e della triiodotironina totale sierica (TT3).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere, debolezza.

Complicazioni infusionali a livello delle arterie regionali: aneurisma arterioso, ischemia arteriosa, trombosi arteriosa, sanguinamento a livello della cannula, ostruzione della cannula, sfilamento della cannula dal vaso

venoso o fuoriuscita in loco del liquido infusione; embolia, fibromiositi, ascessi, infezioni a livello del sito in cui è inserita la cannula, tromboflebiti.

“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

Manifestazioni:

La possibilità che si verifichi sovradosaggio con fluorouracile è difficile proprio in virtù delle condizioni di somministrazione. Tuttavia, i sintomi che preannunciano un sovradosaggio sono nausea, vomito, diarrea, ulcerazioni gastrointestinali o sanguinamento, diminuzione della funzionalità midollare (incluso il verificarsi di trombocitopenia, leucopenia e agranulocitosi). La somministrazione di fluorouracile va prontamente interrotta al manifestarsi di questi sintomi.

Trattamento:

Non si è a conoscenza di un antidoto specifico. I pazienti in cui si è verificato un sovradosaggio di fluorouracile, dovranno essere attentamente monitorati per almeno 4 settimane. Dovrà essere adottata una appropriata terapia, in caso compaiano anomalie.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il Fluorouracile è una pirimidina fluorurata 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 deossiribonucleotide del farmaco, 5-fluoro-2'-deossiridina-5'-fosfato, inibisce la timidilato sintetasi, inibendo perciò la metilazione dell'acido desossiridilico a 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.

E' 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 maggiore concentrazione del farmaco, o dei suoi metaboliti, nel tessuto tumorale piuttosto che negli altri tessuti. E' 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.

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.

Escrezione

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 (CO₂, urea, alfa-fluoro-beta-alanina) inattivi. I metaboliti inattivi sono escreti nelle urine nelle successive 3-4 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ del fluorouracile per somministrazione i.p. è risultata nel topo pari a 101 mg/kg e nel ratto pari a 237 mg/kg. Il sistema ematopoietico è molto sensibile al 5-FU e molte delle manifestazioni tossiche si verificano a questo livello. La somministrazione di 23 mg/kg/die i.p. per sei giorni provoca un cambiamento totale di cellule del midollo osseo e nel numero di unità formanti colonie endogene (UFC) nei topi. Il conteggio di UFC ritorna alla normalità 10 giorni dopo l'ultima somministrazione. Il 5-FU induce modificazioni qualitative e strutturali in confronto alle cellule normali cariocite, quando viene testato per gli effetti mutageni sui cromosomi delle cellule umane (Strain CA-1). Come molti altri agenti citotossici chemioterapici, il 5-FU ha mostrato azione teratogena su animali da laboratorio. I tipi di malformazione includevano deformazione del palato, delle zampe e della coda.

Potenziale mutageno

E' 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 sugli animali durati fino ad un anno, con una 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. E' 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 determinarne 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 preovulatorie 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.

E' prevedibile che i composti simili al fluorouracile, che inibiscono la sintesi del DNA, RNA, e delle proteine, possano determinare effetti tossici sulla gametogenesi. E' consigliato l'uso di un contraccettivo non ormonale durante la terapia citotossica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido - Acqua per preparazioni iniettabili – NaOH/HCl come correttori di pH

6.2 Incompatibilità

Il 5-fluorouracile è incompatibile con il carboplatino, cisplatino, citarabina, diazepam, doxorubicina e con le altre antracicline e probabilmente anche con il metotrexato.

Le soluzioni di fluorouracile sono alcaline e pertanto si raccomanda di evitare di aggiungere a queste soluzioni farmaci o preparazioni acide.

La soluzione iniettabile di fluorouracile non deve essere miscelata direttamente nello stesso contenitore contenente altri farmaci chemioterapici né altre soluzioni endovenose.

6.3 Periodo di Validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale a temperatura inferiore ai 25°C, lontano dalla luce. Non refrigerare, né congelare.

ATTENZIONE: Il prodotto non contiene conservanti. Dopo l'uso va gettato anche se utilizzato solo parzialmente. Se diluito con tecnica asettica con adatte soluzioni perfusionali le risultanti soluzioni possono essere conservate fino a 24 ore tra i 2°C e gli 8°C. L'utilizzatore è pertanto responsabile sia della modalità che della durata di conservazione del farmaco diluito.

Il pH del fluorouracile iniettabile BP è 8,9 e il prodotto è stabile ad un pH compreso tra 8,5-9,1. Se si forma un precipitato a seguito dell'esposizione alle basse temperature, questo può essere riportato in soluzione agitando e riscaldando la soluzione a 60°C. **Prima dell'uso lasciare raffreddare a temperatura corporea.**

Il prodotto non deve essere usato se il suo colore è marrone o giallo scuro.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente tipo I, Onco-Tain, costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flaconcino con chiusura in materiale elastomero. Sigillo in alluminio con cappuccio di plastica "flip-off".

Confezioni da 1 o 5 flaconcini + foglio illustrativo.

Confezione da un flaconcino + foglio illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non deve essere utilizzato il dispositivo Chemo-Dispensing Pin o dispositivi perforatori simili che possano provocare la caduta del tappo all'interno del flaconcino, con conseguente perdita di sterilità del prodotto.

Linee guida per la manipolazione dei farmaci citotossici

Somministrazione

Deve essere somministrato solo sotto la diretta supervisione di un medico con esperienza nell'uso dei farmaci citostatici.

Preparazione

- 1) Il fluorouracile va approntato per l'uso solo da professionisti esperti nella sua manipolazione.
- 2) Le operazioni come la ricostituzione delle polveri e il trasferimento nelle siringhe devono essere condotte solo in adatte aree appositamente designate (preferibilmente sotto cappa a flusso laminare adeguata per trattare composti citotossici).
- 3) Il personale che esegue tali operazioni deve essere adeguatamente protetto da camici, guanti e occhiali di sicurezza.
- 4) Il personale femminile in stato di gravidanza non deve maneggiare queste sostanze.

Contaminazione

- a) In caso di contatto accidentale con la cute o gli occhi, la zona deve essere lavata abbondantemente con acqua o salina normale. Per curare la momentanea irritazione della pelle è possibile utilizzare una crema blanda. Consultare lo specialista in caso di contatto accidentale con gli occhi oppure se il farmaco viene inalato o ingerito.
- b) In caso di spandimento, gli operatori dovrebbero indossare guanti e raccogliere la soluzione con una spugna tenuta nella zona di lavoro appositamente per questo scopo. Lavare la superficie due volte con acqua. Riporre la soluzione, la spugna e il materiale inquinato in una busta di plastica e sigillarla.

Eliminazione

Le siringhe, il contenitore, il materiale assorbente, la soluzione e altro materiale contaminato vanno riposti in una busta di plastica doppia o in altri contenitori impermeabili e quindi inceneriti a 700°C.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia Srl
Via Orazio, 20/22 - 80122 Napoli

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC no. 034316 012	5 flaconcini Onco-Tain 250mg/5ml
AIC no. 034316 024	5 flaconcini Onco-Tain 500mg/10ml
AIC no. 034316 087	5 flaconcini Onco-Tain 1g/20ml
AIC no. 034316 036	1 flaconcino Onco-Tain 1g/20ml
AIC no. 034316 048	1 flaconcino Onco-Tain 2,5g/50ml
AIC no. 034316 051	1 flaconcino Onco-Tain 5g/100ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo A.I.C.: 02.11.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO