RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluorouracile AHCL 50 mg/ml, Soluzione per iniezione o infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 50 mg di fluorouracile (come sale sodico formato *in situ*).
Ciascun flaconcino da 5 ml contiene 250 mg di fluorouracile.
Ciascun flaconcino da 10 ml contiene 500 mg di fluorouracile.
Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 1000 mg di fluorouracile.
Ciascun flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di fluorouracile.
Ciascun flaconcino da 100 ml contiene 5000 mg di fluorouracile.

Eccipienti con effetto noto:

8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml) di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione o infusione.

Soluzione incolore trasparente con un pH compreso tra 8,6 e 9,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluorouracile è indicato negli adulti.
Fluorouracile è indicato nel trattamento delle seguenti neoplasie maligne e patologie:

- Nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto;
- Nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon e del retto;
- Nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato;
- Nel trattamento del carcinoma pancreatico avanzato;
- Nel trattamento del carcinoma esofageo avanzato;
- Nel trattamento del carcinoma mammario avanzato o metastatico;
- Come trattamento adiuvante in pazienti con carcinoma mammario invasivo primario operabile;
- Nel trattamento del carcinoma non operabile, localmente avanzato, delle cellule squamose della testa e del collo in pazienti non precedentemente trattati;
- Nel trattamento del carcinoma localmente ricorrente o metastatico delle cellule squamose della testa e del collo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Modo di somministrazione

Il 5-fluorouracile può essere somministrato per iniezione endovenosa in bolo, infusione o infusione continua per parecchi giorni.

"Queste sono indicazioni generali. Si prega di fare riferimento a una linea guida locale o internazionale (aggiornata) per maggiori raccomandazioni".

Precauzioni da adottare prima della manipolazione e della somministrazione del medicinale Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

Somministrazione endovenosa:
La dose di 5-fluorouracile e lo schema di trattamento dipendono dal regime di trattamento scelto, dall'indicazione, dallo stato generale e dal 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 trattamento iniziale deve essere somministrato in ospedale.

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 dipendono dalla comparsa di effetti indesiderati. Le tossicità ematologiche come leucociti ridotti (≤ 3500/mm^3) e/o conta piastrinica ridotta (≤ 100000/mm^3)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

possono richiedere l'interruzione del trattamento. La ripresa del trattamento deve essere decisa dal medico curante a seconda dello scenario clinico.

Cancro del colon-retto:
Il 5 - fluorouracile è usato nel trattamento dei tumori del colon e del retto in un certo numero di regimi di trattamento. Il 5-fluorouracile viene preferibilmente usato insieme ad acido folinico. Regimi di trattamento comunemente utilizzati combinano 5-fluorouracile e acido folinico anche con altri agenti chemioterapici come l' Irinotecan (FOLFIRI e FLIRI), Oxaliplatino (FOLFOX) o entrambi Irinotecan e Oxaliplatino (FOLFIRINOX).

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

Gli orari delle dosi variano anche a seconda del regime di chemioterapia, e la dose di 5-fluorouracile potrebbe essere ripetuta settimanalmente, bi-settimanalmente o mensilmente.

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

Cancro al seno:
Il 5-fluorouracile è comunemente usato in regimi chemioterapici in combinazione con ciclofosfamide e metotrexato (CMF), o epirubicina, ciclofosfamide (FEC) o metotrexato e leucovorin (MFL). Il range del dosaggio abituale è 500-600 mg/m^2 di superficie corporea come bolo per via endovenosa e ripetuta ogni 3-4 settimane, se necessario. Nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo primario, la durata del trattamento di solito continuerà per 6 cicli.

Cancro gastrico e cancro della giunzione gastroesofagea:
E' attualmente raccomandata la chemioterapia peri-operatoria con il regime ECF (epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracile). La dose raccomandata di 5-fluorouracile è di 200 mg/m^2 di superficie corporea al giorno somministrato in infusione endovenosa continua per 3 settimane. Sono raccomandati 6 cicli, ma questo dipende dal successo del trattamento e dalla tollerabilità del medicinale da parte del paziente.

Cancro esofageo:
Il 5-fluorouracile è comunemente usato in combinazione con cisplatino; o cisplatino e epirubicina; o epirubicina e oxaliplatino. La dose varia tra 200 - 1000 mg/m^2 di superficie corporea al giorno come infusione endovenosa continua per diversi giorni e ripetuta ciclicamente a seconda del regime.

Per i tumori che coinvolgono parte inferiore dell'esofago, è comunemente raccomandata la chemioterapia peri-operatoria con il regime ECF (epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracile). La dose raccomandata di 5-fluorouracile è di 200 mg/m^2 di superficie corporea al giorno somministrata in infusione endovenosa continua per 3 settimane e ripetuta ciclicamente. Per quanto riguarda la somministrazione di 5-fluorouracile/cisplatino in combinazione con la radioterapia, si rimanda alla letteratura.

Cancro al pancreas:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il 5-fluorouracile viene preferibilmente usato in combinazione con acido folinico o gemcitabina. La dose varia tra 200-500 mg/m^2 di superficie corporea al giorno come iniezione endovenosa in bolo o per infusione endovenosa, a seconda del regime e ripetuta ciclicamente.

Cancro della testa e del collo: Il 5-fluorouracile viene preferibilmente usato in combinazione con cisplatino o carboplatino. La dose varia tra 600-1200 mg/m^2 di superficie corporea al giorno come iniezione endovenosa continua per parecchi giorni e ripetuta ciclicamente a seconda del regime.
Per quanto riguarda la somministrazione di 5-fluorouracile/cisplatino o carboplatino in combinazione con la radioterapia, si rimanda alla letteratura.

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

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al fluorouracile o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il fluorouracile è controindicato nei seguenti casi:

- Infezioni gravi (ad es. Herpes zoster, varicella).
- Pazienti seriamente debilitati.
- Depressione midollare dopo la radioterapia o il trattamento con altri agenti antineoplastici.
- Trattamento di patologia non maligna.
- Grave insufficienza epatica.
- Fluorouracile (5-FU) non deve essere somministrato in associazione con brivudina, sorivudina ed analoghi. Brivudina, sorivudina ed analoghi sono potenti inibitori dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) che metabolizza il 5-FU (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- Fluorouracile (5-FU) non deve essere somministrato a pazienti omozigoti per la diidropirimidina deidrogenasi (DPD).
- Fluorouracile è rigorosamente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Tutti i pazienti devono essere ospedalizzati per il trattamento iniziale.

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.

Il trattamento deve essere inoltre interrotto al primo segno di ulcerazione del cavo orale o se sono evidenti effetti collaterali gastrointestinali come stomatite, diarrea, sanguinamento dall'apparato gastrointestinale o emorragia in qualsiasi sede. Il rapporto fra dose efficace e dose tossica è minimo ed è improbabile che la risposta terapeutica si verifichi senza qualche segno di tossicità. Occorre quindi prestare attenzione nella selezione dei pazienti e nell'aggiustamento del dosaggio. Il trattamento deve essere interrotto in caso di grave tossicità.

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.

La diidropirimidina deidrogenasi (DPD) svolge un ruolo importante nel metabolismo del fluorouracile. Sono stati riferiti casi di aumento della tossicità del fluorouracile in pazienti con attività ridotta/carenza di DPD. Nei casi pertinenti, la determinazione dell'attività dell'enzima DPD è indicata prima del trattamento con le 5-fluoropirimidine.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

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

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

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

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

Sodio:
Fluorouracile AHCL contiene 7,78 mmol (178,2 mg) di sodio come dose massima giornaliera (600 mg/m^2). Questo va tenuto in considerazione dai pazienti con una dieta sodica controllata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Il fluorouracile è severamente controindicato nelle donne in gravidanza e in allattamento.

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

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

Fertilità:
Si consiglia agli uomini trattati con il fluorouracile di non concepire un figlio durante il trattamento e per un massimo di 6 mesi dopo la cessazione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). E' 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.

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare 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 frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione:
Molto comune (≥1/10),
Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10),
Non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100),

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000),
Molto raro (< 1/10.000),
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Molto comune:
Mielosoppressione (Insorgenza: 7-10 giorni, Nadir: 9-14 giorni, Recupero: 21-28 giorni), neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia e pancitopenia.

Patologie del sistema immunitario:
Molto comune:
Broncospasmo, immunosoppressione con un aumentato rischio di infezione.
Raro:
Reazioni allergiche generalizzate, anafilassi, shock anafilattico.

Patologie endocrine:
Raro:
incremento del T4 (tiroxina totale) ed incremento del T3 (triiodotironina totale).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Molto comune:
Iperuricemia.

Disturbi psichiatrici:
Non comune:
Euforia

Raro:
Può verificarsi stato confusionale reversibile
Molto raro:
Disorientamento

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema nervoso:
Non comune:
Nistagmo, cefalea, capogiri, sintomi della malattia di Parkinson, segni piramidali, euforia, sonnolenza.
Molto raro:
Sintomi di leucoencefalopatia tra cui atassia, sindrome cerebellare acuta, disartria, confusione, disorientamento, miastenia, afasia, convulsione o coma in pazienti che ricevono dosi elevate di fluorouracile e nei pazienti con carenza di diidropirimidina deidrogenasi, insufficienza renale.
Non nota:
Può verificarsi neuropatia periferica.

Patologie dell'occhio:
Il trattamento sistemico con fluorouracile è stato associato a vari tipi di tossicità oculare.
Non comune:
Lacrimazione eccessiva, visione offuscata, disturbi del movimento degli occhi, neurite ottica, diplopia, riduzione dell'acuità visiva, fotofobia, congiuntivite, blefarite, ectropion, dacriostenosi.

Patologie cardiache:
Molto comune
Anomalie ischemiche nell'ECG.
Comune
Dolore toracico simile all'angina pectoris.
Non comune
Aritmia, infarto miocardico, ischemia miocardica, miocardite, insufficienza cardiaca, cardiomiopatia dilatativa, shock cardiaco.
Molto raro
Arresto cardiaco, morte cardiaca improvvisa.
Gli eventi avversi cardiotossici si verificano principalmente durante o entro alcune ore dopo il primo ciclo di terapia. Esiste un rischio maggiore di cardiotossicità nei pazienti con storia pregressa di cardiopatia coronarica o cardiomiopatia.
Non nota
Tachicardia, affanno

Patologie vascolari:
Raro:
Ischemia cerebrale, intestinale e periferica, sindromedi Raynaud's, tromboembolia, tromboflebite / vene ingrossate.
Non comune:
Ipotensione.

Patologie gastrointestinali:
Molto comune
Gli eventi avversi gastrointestinali sono molti comuni e sono potenzialmente pericolosi per la vita. Mucosite (stomatite, esofagite, faringite, proctite), anoressia, diarrea acquosa, nausea, vomito.
Non comune
Disidratazione, sepsi, ulcerazione ed emorragia gastrointestinale (può comportare sospensione del trattamento), formazione di escara.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie epatobiliari:
Non comune:
Danni alle cellule del fegato.
Molto raro:
Necrosi epatica (casi con esito fatale), sclerosi biliare, colecistite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Molto comune
Alopecia che può verificarsi in un consistente numero di casi, soprattutto nelle donne, ma è reversibile.
La sindrome di eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede) è stata osservata con l'infusione protratta e continua a dose elevata.
La sindrome inizia con la disestesia del palmo della mano e della pianta del piede che progredisce fino a provocare dolore e indolenzimento. Sono presenti gonfiore e eritema simmetrico associato della mano e del piede.
Non comune
Dermatite, alterazioni cutanee (ad es. pelle secca, vescicole, erosione, eritema, rash maculopapulare pruritico), esantema, orticaria, fotosensibilità, iperpigmentazione della pelle, iperpigmentazione striata o depigmentazione vicino alle vene. Cambiamenti nelle unghie (ad. es. pigmentazione blu superficiale diffusa, iperpigmentazione, distrofia ungueale, dolore e ispessimento del letto ungueale, paronichia) e onicolisi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Non comune:
Spermatogenesi e disturbo dell'ovulazione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Molto comune
Ritardo nella guarigione delle ferite, epistassi, malessere, debolezza, affaticamento.
Non nota:
Febbre, scolorimento della vena in prossimità dei siti di iniezione.

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco.
Sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il trattamento consiste nell'interruzione del farmaco e l'istituzione delle misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).

Non esistono antidoti specifici.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **Agenti antineoplastici; Antimetaboliti;** Analoghi pirimidinici.
Codice ATC: L01BC02.

Meccansimo d'azione
Il fluorouracile è un analogo dell'uracile, un componente dell'acido ribonucleico. Si ritiene che il farmaco agisca come un antimetabolita. Dopo la conversione intracellulare nel deossinucleotide attivo, interferisce con la sintesi del DNA bloccando la conversione dell'acido deossiuridilico in acido timidilico mediante l'enzima timidilato sintetasi cellulare. Il fluorouracile può anche interferire con la sintesi dell'RNA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione per via endovenosa, il fluorouracile si distribuisce attraverso l'acqua corporea e scompare dal sangue entro 3 ore. Viene captato in modo preferenziale mediante la divisione attiva dei tessuti e dei tumori dopo la conversione nel suo nucleotide. Il fluorouracile si distribuisce prontamente nel fluido cerebrospinale e nel tessuto cerebrale.

In seguito a somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di eliminazione plasmatica è di circa 16 minuti ed è dose-dipendente. In seguito a somministrazione di una singola dose endovenosa di fluorouracile, circa il 15% della dose viene escreto immodificato nelle urine entro 6 ore; più del 90% è escreto durante la prima ora. Il resto della dose viene principalmente metabolizzato nel fegato in metaboliti inattivi mediante i consueti meccanismi corporei per l'uracile. La compromissione epatica può produrre un metabolismo più lento del fluorouracile e può richiedere la titolazione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non sono stati inclusi, perché il profilo di tossicità clinica del fluorouracile è stato stabilito dopo molti anni di uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

Le soluzioni formulate sono alcaline e si raccomanda di evitare la miscela con farmaci o preparati acidi.
In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del flaconcino integro:
2 anni.

Flaconcino dopo la prima apertura:
Usare immediatamente dopo l'apertura

Periodo di validità dopo la diluizione
Durante l'uso: La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C con glucosio 5% o cloruro di sodio 0,9% per iniezioni B.P. o acqua per preparazioni iniettabili B.P. alla concentrazione di 0,98 mg/ml di fluorouracile.
Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero eccedere 24 ore alla temperatura da 2° a 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il pH di Fluorouracile iniettabile è 8,9 e il farmaco ha una stabilità massimale nel range di pH tra 8,6 e 9,4.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

Se si forma un precipitato a seguito dell'esposizione a basse temperature, questo può essere riportato in soluzione riscaldando a 60°C a agitando vigorosamente. Lasciare raffreddare a temperatura corporea prima dell'uso. Il prodotto deve essere eliminato se la soluzione risulta di colore marrone o giallo scuro.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fluorouracile Iniezione 50 mg/ml, 5 ml contenuti in flaconcini di vetro trasparente di tipo I Ph. Eur. con tappo in gomma.
Fluorouracile Iniezione 50 mg/ml, 10 ml contenuti in flaconcini di vetro trasparente di tipo I Ph. Eur. con tappo in gomma.
Fluorouracile Iniezione 50 mg/ml, 20 ml contenuti in flaconcini di vetro trasparente di tipo I Ph. Eur. con tappo in gomma.
Fluorouracile Iniezione 50 mg/ml, 50 ml contenuti in flaconcini di vetro trasparente di tipo I Ph. Eur. con tappo in gomma.
Fluorouracile Iniezione 50 mg/ml, 100 ml contenuti in flaconcini di vetro trasparente di tipo I Ph. Eur. con tappo in gomma.

Dimensioni delle confezioni:
Confezione di 1 flaconcino da 5 ml
Confezione di 1 flaconcino da 10 ml
Confezione di 1 flaconcino da 20 ml
Confezione di 1 flaconcino da 50 ml
Confezione di 1 flaconcino da 100 ml
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Linee guida per la manipolazione degli agenti citotossici

Il fluorouracile deve essere somministrato esclusivamente da, e sotto la supervisione di un medico qualificato con esperienza nell'uso dei farmaci chemioterapici oncologici.

Fluorouracile AHCL deve essere preparato per la somministrazione esclusivamente da parte di professionisti abilitati ad un utilizzo sicuro del preparato. La preparazione deve essere eseguita solo in ambiente asettico o in una stanza dedicata all'allestimento dei citotossici.

In caso di dispersione, gli operatori devono indossare guanti, maschera, occhiali protettivi e camice monouso e devono raccogliere la soluzione dispersa con un materiale assorbente tenuto nell'area appositamente per quello scopo. L'area deve essere poi pulita e tutto il materiale contaminato deve essere trasferito in un sacco o in un bidone per dispersioni citotossiche e sigillato per l'incenerimento.

Contaminazione
Il Fluorouracile è una sostanza irritante, evitare il contatto con la pelle e con le membrane mucose.

In caso di contatto con la pelle o con gli occhi, la parte colpita deve essere lavata abbondantemente con acqua o normale soluzione salina. Per trattare il bruciore transitorio della pelle può essere utilizzata una crema contenente idrocortisone all'1%. In caso di contatto con gli occhi o in caso di inalazione o ingestione del preparato, rivolgersi ad un medico.

Pronto soccorso

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Contatto con gli occhi: Irrigare immediatamente con acqua e rivolgersi a un medico.

Contatto con la pelle: Lavare bene con acqua e sapone e rimuovere gli indumenti contaminati.

Inalazione, ingestione: Rivolgersi a un medico.

Linee guida per la preparazione

a) Gli agenti chemioterapici devono essere preparati per la somministrazione esclusivamente da operatori addestrati ad utilizzare in modo sicuro il preparato.

b) Le operazioni come la ricostituzione della polvere e il trasferimento alle siringhe devono essere effettuate esclusivamente nell'area appositamente designata.

c) Il personale che esegue tali operazioni deve essere adeguatamente protetto con indumenti speciali, due paia di guanti un paio in lattice, un paio in PVC (con i guanti in lattice indossati sotto quelli in PVC) per coprire le differenze nelle permeabilità ai vari antineoplastici, e occhiali protettivi. Le siringhe e le apparecchiature dotate di connettori Luer-Lock devono essere sempre utilizzate nella preparazione dei prodotti citotossici e per la loro somministrazione.

(d) Si consiglia alle donne in gravidanza di non maneggiare gli agenti chemioterapici.

(e) Prima di iniziare, fare riferimento alle linee guida locali vigenti.

Smaltimento

Le siringhe, i contenitori, i materiali assorbenti, la soluzione e qualsiasi altro materiale contaminato vanno riposti in un sacco di plastica resistente o in altro contenitore impermeabile, marcato come rifiuto citotossico e incenerito ad una temperatura minima di 700°C.

L'inattivazione chimica può essere effettuata mediante l'uso di ipoclorito di sodio al 5% nel corso di 24 ore.

a) Gli agenti chemioterapici devono essere preparati per la somministrazione esclusivamente da operatori addestrati nell'uso sicuro del preparato.

b) Le operazioni, come la ricostituzione della polvere e il trasferimento alle siringhe, devono essere effettuate esclusivamente nell'area appositamente designata.

c) Il personale che esegue tali operazioni deve essere adeguatamente protetto con indumenti speciali, due paia di guanti, un paio in lattice, un paio in PVC,(con i guanti in lattice indossati sotto quelli in PVC) per coprire le differenze nelle permeabilità ai vari antineoplastici, e occhiali protettivi. Le siringhe e le apparecchiature dotate di connettori Luer-Lock devono

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

essere sempre utilizzate nella preparazione dei prodotti citotossici e per la loro somministrazione.

(d) Si consiglia alle donne in gravidanza di non maneggiare gli agenti chemioterapici.

(e) Prima di iniziare, fare riferimento alle linee guida locali vigenti.

Istruzioni per l'uso

Diluenti

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C con glucosio 5% o cloruro di sodio 0,9% per iniezioni B.P. o acqua per preparazioni iniettabili B.P. alla concentrazione di 0,98 mg/ml di fluorouracile.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero eccedere 24 ore alla temperatura da 2° a 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Il prodotto deve essere smaltito se la soluzione risulta di colore marrone o giallo scuro.

Il resto della soluzione deve essere gettato via dopo l'uso: non usarlo per la preparazione di dosi multiple.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited,
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

"50 mg/ml soluzione iniettabile o infusione", 1 flaconcino in vetro da 5 ml
AIC n.: 040593016
"50 mg/ml soluzione iniettabile o infusione", 1 flaconcino in vetro da 10 ml
AIC n.: 040593028
"50 mg/ml soluzione iniettabile o infusione", 1 flaconcino in vetro da 20 ml
AIC n.: 040593030
"50 mg/ml soluzione iniettabile o infusione", 1 flaconcino in vetro da 50 ml
AIC n.: 040593055
"50 mg/ml soluzione iniettabile o infusione", 1 flaconcino in vetro da 100 ml
AIC n.: 040593042

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).