



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

1

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACOLÓGICO

FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/ 20 mL

FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla con 20 mL de solución inyectable contiene 1000 mg de fluorouracilo

Cada frasco-ampolla con 100 mL de solución inyectable contiene 5000 mg de fluorouracilo

Excipientes: hidróxido de sodio, agua para inyectables c.s.p.

Para una lista completa de excipientes, revise la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución concentrada para perfusión

Solución transparente, incolora.

pH: 8,5 – 9,5

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento paliativo solo o combinación, para el carcinoma de colon, recto, mama, estómago, páncreas y ovario.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento con fluorouracilo solo debe ser administrado por médicos con amplia experiencia en terapia tumoral. Debe considerarse el tratamiento inicial en un hospital.

Fluorouracilo se utiliza como mono quimioterapia y como componente de poli-quimioterapia. Ya que el método de aplicación y la recomendación de dosis varían significativamente, solo pueden indicarse valores de referencia en general.

La dosis exacta debe ser tomada de protocolos de tratamiento que han probado ser exitosos en la enfermedad en particular.

El cálculo de dosis normalmente se realiza considerando el peso actual del paciente.

Fluorouracilo se puede administrar a través de una inyección intravenosa o de una perfusión intravenosa.

Posología

Terapia inicial de uso diario:

- como perfusión IV

15 mg/kg o 600 mg/m² durante 4 horas diariamente, hasta la aparición de efectos secundarios.

- como inyección IV

Administración IV lenta (2 a 3 minutos) de 12 mg/kg o 480 mg/m² el 1er, 2do y 3er día;



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

2

Si no se observan signos de toxicidad, se administrarán 6 mg/kg o 240 mg/m² el día 5, 7 y 9.

Terapia inicial de uso semanal:

Administración intravenosa lenta de 15 mg/kg o 600 mg/m² una vez a la semana.

Terapia de mantenimiento:

Se iniciará una vez que se haya logrado la remisión o luego de la resolución de los efectos secundarios, el ulterior incremento de leucocitos hasta 3.000 a 4.000/ μ l, en trombocitos hasta 80.000 a 100.000/ μ l: 5-10 mg/kg o 200-400 mg/m² IV, una vez a la semana.

No debe excederse la dosis máxima de 1 g.

Todas las dosis aplican para el peso normal, es decir, en caso de adiposidades, ascitis o edema, debe realizarse una estandarización adecuada.

La duración del tratamiento depende de la naturaleza y progreso de la enfermedad y es determinada por un especialista experimentado o de acuerdo con el protocolo de tratamiento.

Cáncer de mama:

Para el tratamiento de cáncer de mama se puede usar Fluorouracilo combinado por ejemplo con Metotrexato y Ciclofosfamida o con Doxorubicina y Ciclofosfamida. En este esquema se administran 10-15 mg/kg (400-600 mg/m²) vía IV en los días 1° y 8° de los 28 días del curso de tratamiento.

Límite de dosis en adultos: no debe exceder de 800 mg diarios.

Carcinoma colorectal: El tratamiento puede ser en forma de perfusión o inyección, pero normalmente se prefiere la primera opción por su menor toxicidad. La dosis diaria es de 15mg/kg peso (600 mg/m²) que debe ser diluida en 300-500 ml de solución de glucosa la 0,5% o en 300 -500 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, administrado cada 4 horas.

Esta dosis se administra diariamente en días consecutivos hasta que se produzca toxicidad o hasta alcanzar una dosis total de 12 – 15g. Algunos pacientes han recibido más de 30g a una velocidad máxima de 1g diario

El tratamiento se debe interrumpir hasta que se resuelva la toxicidad hematológica y gastrointestinal.

Se puede utilizar como alternativa una perfusión continua de Fluoruracilo durante 24 hs.

Cuando el fluorouracilo se combina con otros agentes citostáticos con un perfil de efectos secundarios similar o con radioterapia, la dosis debe ser reducida de acuerdo con tal perfil.

La administración puede tener lugar en forma de perfusión por goteo intravenoso continuo de 24 horas.

Método de administración

Para uso intravenoso

Fluorouracilo debe ser aplicado estrictamente por perfusión intravenosa. Puede ser administrado por inyección o perfusión después de diluirse con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%. La penetración en el frasco ampolla se debe hacer con un dispositivo estéril, se deben usar técnicas asépticas apropiadas, bajo campana de flujo laminar. Cualquier porción no utilizada se debe descartar dentro de una hora.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

3

Luego de la dilución utilícese inmediatamente. La solución diluida en glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio 0,9%, es estable por 28 días si se almacena a temperatura ambiente siempre y cuando la dilución se realice en condiciones asépticas controladas y validadas.

Debe evitarse la aplicación extravascular.

Instrucciones especiales de dosificación:

Las dosis recomendadas deben ser reducidas, en un tercio o a la mitad, en pacientes con pobre condición nutricional, después de una intervención quirúrgica importante, en caso de mielosupresión (leucocitos < 4.000/ μ l, trombocitos < 100.000/ μ l) y función hepática y renal gravemente deteriorada.

Disfunción renal o hepática:

En pacientes con disfunción renal o hepática debe ejercerse especial precaución y si es necesario debe reducirse la dosis.

Adultos mayores (65 años o más):

No se requiere un ajuste de dosis de la dosis inicial. Sin embargo, se recomienda un cuidadoso monitoreo médico en adultos mayores.

4.3 Contraindicaciones

Fluorouracilo está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes
- Mielosupresión
- Cambios significativos en el recuento sanguíneo
- Disfunción hepática grave
- Infecciones graves
- Pacientes con mala nutrición
- Sangramiento
- Estomatitis
- Ulceración de la boca y tracto gastrointestinal
- Diarrea severa
- Disfunción renal severa
- Pacientes con pobre condición general, debilidad severa
- Durante el embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Deficiencia completa conocida de actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4)

- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina, sorivudina y analogos. La brivudina, sorivudina y analogos son potentes inhibidores de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que metaboliza al 5-FU (ver sección 4.4 y 4.5 sobre interacciones con otros productos farmacológicos)

En pacientes con deficiencia de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), dosis usuales de fluorouracilo provocan un aumento de los efectos secundarios. Si ocurren efectos no deseados



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

4

graves, puede indicarse el monitoreo de la actividad de la DPD. Los pacientes con deficiencia de DPD no deben ser tratados con fluoruracilo.

No debe aplicarse vacunas de virus vivo durante la terapia con fluorouracilo. Debe evitarse cualquier contacto con vacunas anti-poliomielitis.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Precauciones en el manejo y uso de Fluorouracilo

Debido a su potencial efecto mutagénico y carcinogénico, deben aplicarse reglas de seguridad para el personal de enfermería y médicos. Cuando manipule fluoruracilo debe evitar cualquier contacto con la piel y mucosas. La preparación debe ser realizado por medio de una técnica absolutamente aséptica. Se recomienda el uso de una banca de trabajo con flujo de aire laminar (LF). Cuando manipule fluoruracilo debe usar ropa de protección.

Debe aconsejarse a los pacientes varones tratados con fluorouracilo que no procreen durante y hasta 6 meses después del tratamiento y busquen asesoría médica sobre la preservación de espermatozoides debido a la posibilidad de deterioro grave en la espermatogénesis. Pacientes de sexo femenino no deben salir embarazadas durante la terapia con fluorouracilo y deben usar métodos anticonceptivos eficientes.

Se recomienda buscar asesoría genética después de la discontinuación del tratamiento cuando se planifique un embarazo.

El personal que se encuentre embarazada debe ser excluido de la manipulación de fluorouracilo.

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad se ha asociado con la terapia con fluoropirimidina, que incluye infarto de miocardio, angina de pecho, arritmias, miocarditis, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos (incluidos casos muy raros de prolongación del intervalo QT). Estos eventos adversos son más comunes en pacientes que reciben perfusión continua de fluorouracilo en lugar de inyección en bolo. La historia previa de enfermedad arterial coronaria puede ser un factor de riesgo para reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes que experimentaron dolor en el pecho durante los cursos de tratamiento o pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. La función cardíaca debe controlarse regularmente durante el tratamiento con fluorouracilo. En caso de cardiotoxicidad grave, el tratamiento debe interrumpirse.

Encefalopatía

Casos de encefalopatías (incluyendo encefalopatía hiperamonémica, leucoencefalopatía) asociadas con el tratamiento con 5-fluorouracilo se han notificado de fuentes posteriores a la comercialización. Los signos o síntomas de encefalopatía son estados mentales alterados, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla alguno de estos síntomas, suspenda el tratamiento y pruebe los niveles de amoníaco en suero de inmediato. En caso de niveles elevados de amoníaco en suero, iniciar la terapia de reducción de amoníaco.

Se debe tener precaución al administrar fluorouracilo a pacientes con insuficiencia renal y / o hepática. Los pacientes con insuficiencia renal y / o función hepática pueden tener un mayor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

riesgo de hiperamonemia y encefalopatía hiperamonémica.

La actividad de la DPD limita la velocidad del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen, por tanto, un mayor riesgo de toxicidad relacionada con fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD generalmente ocurre durante el primer ciclo de tratamiento o después del aumento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0.01-0.5% de los caucásicos).

Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un alto riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben ser tratados con 5-fluorouracilo (ver sección 4.3).

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta al 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD tienen un mayor riesgo de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis inicial reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD debe considerarse como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, las dosis posteriores pueden aumentarse con un control cuidadoso.

Testeo para la deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas de fenotipo y / o genotipo antes del inicio del tratamiento con 5-fluorouracilo a pesar de las incertidumbres con respecto a las metodologías óptimas de prueba previa al tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

Las pruebas previas al tratamiento para mutaciones raras del gen DPYD pueden identificar a los pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes de DPYD c.1905 + 1G> A [también conocido como DPYD * 2A], c.1679T> G [DPYD * 13], c.2846A> T y c.1236G> A / HapB3 pueden causar una ausencia o reducción completa de la actividad enzimática DPD.

Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

Se sabe que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. Ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905 + 1G> A o c.1679T> G) causan una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de DPD.

Se sabe que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. Ej., Combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905 + 1G> A o c.1679T> G) causan una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de DPD.

Se ha demostrado que los pacientes con ciertas variantes heterocigotas de DPYD (incluyendo las variantes c.1905+1G>A, c.1679T> G, c.2846A> T y c.1236G> A / HapB3) tienen un mayor riesgo de toxicidad grave cuando se tratan con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A—en el gen DPYD en pacientes



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

6

caucásicos es de alrededor del 1%, 1.1% para la variante c.2846A> T, 2.6-6.3% para c.1236G> A / HapB3 y 0.07 a 0.1% para c.1679T> G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes de DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En la actualidad, las cuatro variantes de DPYD (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T y c.1236G> A / HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de África (-American) o Origen asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición de los niveles sanguíneos preterapéuticos del sustrato endógeno de DPD uracilo (U) en plasma.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento se asocian con un mayor riesgo de toxicidad. A pesar de las incertidumbres sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia de DPD completa y parcial, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng / ml y <150 ng / ml debe considerarse indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng / ml debe considerarse indicativo de una deficiencia completa de DPD y estar asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidina potencialmente mortal o mortal.

Monitoreo terapéutico de fármacos con 5-fluorouracilo (MFT)

El MFT de 5-fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que reciben infusiones continuas de 5-fluorouracilo al reducir la toxicidad y mejorar la eficacia. Se supone que el AUC está entre 20 y 30 mg x h / L.

Brivudina no debe administrarse concomitantemente con 5-fluorouracilo. Se han informado casos fatales después de esta interacción farmacológica. Debe haber al menos un período de espera de 4 semanas entre el final del tratamiento con brivudina y el inicio de la terapia con 5-fluorouracilo. El tratamiento con brivudina puede iniciarse 24 horas después de la última dosis de 5-fluorouracilo. (Ver secciones 4.3 y 4.5). Si es necesario, la determinación de la actividad de la enzima DPD está indicada antes de la terapia con 5-fluoropirimidinas.

En caso de administración accidental de brivudina a pacientes tratados con 5-fluorouracilo, se deben tomar medidas efectivas para reducir la toxicidad del 5-fluorouracilo. Se recomienda el ingreso inmediato al hospital. Todas las medidas deben iniciarse para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con fluorouracilo deben ser examinados a intervalos regulares para detectar un nivel elevado de fenitoína en plasma.

La diarrea puede ser un signo de toxicidad gastrointestinal; los pacientes que presentan diarrea deben, por lo tanto, monitorizarse estrechamente hasta que no se observen mas síntomas, ya que puede haber un deterioro rápido de la situación clínica que puede provocar la muerte. Si se produce diarrea y/o estomatitis, es aconsejable reducir la dosis de fluorouracilo hasta que los síntomas se hayan resuelto por completo.

En particular, los ancianos y los pacientes con mal estado general debido a su enfermedad corren un mayor riesgo de desarrollar tales signos de toxicidad. Por lo tanto, se requiere una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

precaución especial en estos pacientes.

En pacientes que reciben una combinación de fluorouracilo / folinato de calcio, las concentraciones de calcio deben ser monitoreadas y complementadas si son bajas.

Si se produce alguno de los siguientes síntomas de toxicidad, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente:

Caída rápida de leucocitos durante el tratamiento o desarrollo de leucocitopenia (RCB $<$ 3500 / μ l), trombocitopenia (plaquetas $<$ 100 000 / μ l) (ver también sección 4.2), estomatitis, esofagofaringitis, mucositis, diarrea, ulceración y hemorragia de la mucosa gastrointestinal, hemorragia en cualquier parte del cuerpo, vómitos incontrolables, así como la aparición de otras reacciones adversas graves (por ejemplo, trastornos neurotóxicos, trastornos cardiotóxicos).

Una vez que se han resuelto los cambios en el hemograma (restauración de los leucocitos a al menos 3500 / μ l, plaquetas a al menos 100 000 / μ l), se puede reanudar el tratamiento, si es necesario a una dosis reducida, siempre que no haya otros efectos adversos que desaconsejen la reanudación de la terapia.

El daño a la pared intestinal requiere tratamiento sintomático de acuerdo al grado de severidad, como sustitución de fluidos. La diarrea leve puede responder a antidiarréicos. Sin embargo, no son suficientes en la diarrea moderada a grave.

Antes y durante la terapia con fluorouracilo se recomienda los siguientes exámenes:

- Inspección diaria de la cavidad oral y faríngea en busca de alteraciones a la mucosa
- Exámenes de sangre, incluyendo recuento diferencial y de trombocitos antes de cada administración de fluorouracilo
- Valores de retención
- Valores hepáticos.

En el uso concurrente de fluorouracilo y anticoagulantes orales, el valor de Quick o tiempo de protombina debe ser monitoreado estrechamente.

Los pacientes deben ser advertidos además de la posible ocurrencia de estomatitis/mucositis, diarrea y sangrado (en particular del tracto gastrointestinal). Debe advertirse a los pacientes de consultar al médico si ocurrieran los primeros síntomas.

Población pediátrica

No existe experiencia suficiente disponible con respecto a la eficacia y seguridad de fluorouracilo en niños.

4.5 Interacción con otros productos farmacológicos y otras formas de interacción

Brivudina: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y fluoropirimidinas (por ejemplo, capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur), resultante de la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por brivudina. Esta interacción, que conduce



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

8

a una mayor toxicidad por fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, la brivudina no debe administrarse concomitantemente con 5-fluorouracilo (ver secciones 4.3 y 4.4). Debe haber al menos un período de espera de 4 semanas entre el final del tratamiento con brivudina y el inicio de la terapia con 5-fluorouracilo. El tratamiento con brivudina puede iniciarse 24 horas después de la última dosis de 5-fluorouracilo.

Todas las medidas terapéuticas que empeoren la condición física del paciente o que afectan las funciones mieloides (como otros agentes citostáticos) pueden incrementar la toxicidad del fluorouracilo.

El fluorouracilo puede incrementar la toxicidad a la piel causada por la radioterapia.

El folinato de calcio, intensifica la unión del fluorouracilo a la síntesis del timidilato, incrementa el efecto del fluorouracilo. Las consecuencias clínicas de esta interacción son una toxicidad gastrointestinal intensificada que pueden derivar en una diarrea grave y a veces fatal, pero también un aumento en la mielosupresión. Un número mayor de estas fatalidades fue reportado como relacionado con el esquema de administración que incluye una inyección por bolo IV de 600 mg/m² de superficie corporal de fluorouracilo una vez a la semana combinado con folinato de calcio.

Cimetidina, metronidazol, alopurinol e interferón pueden incrementar el nivel plasmático de fluorouracilo, incrementando así su toxicidad.

En combinación con metronidazol, se ha observado una reducción significativa en el clearance de fluorouracilo, con un aumento posterior en la concentración sérica de fluorouracilo y una mayor toxicidad. Por lo tanto, se debe evitar la administración concurrente de ambos medicamentos.

En pacientes femeninos que reciben diuréticos tipo tiazida además de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, el descenso en el número de granulocitos fue más pronunciado que para un número equivalente de ciclos citostáticos sin tiazida.

Se observaron casos aislados de disminución del valor de Quick en pacientes tratados con warfarina y que adicionalmente recibieron 5-fluorouracilo, solo o en combinación con levamisol.

Se ha observado frecuente hepatotoxicidad (incremento de alcalino fosfatasas, transaminasas o bilirrubina) en el tratamiento concomitante con fluorouracilo y levamisol.

Se ha reportado un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer de mama, en terapia de combinación con ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo y tamoxifeno.

Puede ocurrir mucositis potencialmente mortal luego de la administración de vinorelbina y fluorouracilo/ácido fólnico.

Las técnicas de ensayo para la bilirrubina y el ácido 5-hidroxiindolacético pueden producir valores superiores o falsos positivos.

Gemcitabina puede aumentar la carga sistémica de 5-FU.

Notas generales

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos después de la vacunación contra la influenza.

Los citostáticos pueden elevar el riesgo de infección después de vacunas vivas.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

El fluorouracilo puede ser mutagénico y no debe ser administrado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con fluorouracilo y por hasta 6 meses luego de éste. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con fluorouracilo, se le debe recomendar el asesoramiento genético.

Lactancia

Fluorouracilo no debe ser usado durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Fluorouracilo puede ser dañino genéticamente. Por tanto no se recomienda que los hombres tratados con fluorouracilo tengan un hijo durante el tratamiento y hasta por 6 meses después de éste.

Se aconseja la conservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de alteraciones graves en la espermatogénesis debido a la terapia con fluorouracilo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El fluorouracilo puede incrementar las náuseas y vómitos y por tanto influenciar directamente la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Por tanto, durante el tratamiento con fluorouracilo, los pacientes no deben conducir u operar maquinaria.

4.8 Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes y graves del fluorouracilo son la toxicidad para la médula ósea y síntomas gastrointestinales:

La evaluación de los efectos secundarios se basa en la siguiente información de frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$),

Desconocido (no puede ser estimado a partir de datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

Infecciones e infestaciones.

Muy frecuentes: Infecciones.

Frecuente: Inmunosupresión con tasa de infección elevada

Raro: Sepsis

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Muy frecuente: Mielosupresión (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia), anemia

Frecuente: Neutropenia febril

Muy raro: Agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raro: Reacciones alérgicas generalizadas hasta shock anafiláctico

Trastornos endocrinos

Desconocido: Aumento en tiroxina total (T₄) y triiodotironina total (T₃) en suero sin incremento en T₄ libre y TSH y sin signos clínicos de hipertiroidismo

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy frecuente: Hiperuricemia

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuente: Nistagmus, dolor de cabeza, vértigo, síntomas de parkinson, signos piramidales, euforia

Raro: Neuropatía periférica (en combinación con radioterapia)

Muy raro: Disgeusia, leucoencefalopatía que incluye ataxia, síndrome cerebeloso agudo, disartria, confusión, desorientación, miastenia, afasia, convulsión o coma.

Desconocido: Encefalopatía hiperamonémica

Trastornos de la visión

Poco frecuente: Lagrimation excesiva, visión borrosa, alteración del movimiento del ojo, neuritis óptica, diplopía, reducción de la agudeza visual, fotofobia, conjuntivitis, blefaritis, ectropión debido a la formación de cicatrices y fibrosis de la glándula lacrimal.

Trastornos cardiacos

Muy frecuente: Alteraciones en el ECG típicos de isquemia

Frecuente: Dolor de pecho como Angina de pecho

Poco frecuente: Arritmia, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía dilatativa, shock cardiogénico

Muy raro: Paro cardiaco, muerte súbita cardiaca

Desconocido: Pericarditis

Trastornos Vasculares

Poco frecuente: Hipotensión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

Raro: Tromboflebitis
Desconocido: Isquemia cerebral, intestinal y periférica, síndrome de Raynaud, tromboembolismo

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy frecuente: Broncoespasmo, espistaxis

Trastornos Gastrointestinales

Muy frecuente: Efectos gastrointestinales (potencialmente mortales) como mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos (ver también sección 4.4).

Poco frecuente: Deshidratación, así como ulceraciones y hemorragias en el tracto gastrointestinal, esfacelación

Trastornos Hepatobiliares

Poco frecuente: Daño a células hepáticas, colecistitis sin piedras

Muy raro: Necrosis hepática (parcialmente fatal)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: Alopecia, síndrome mano-pie (ver a continuación) asociado con disestesia, así como enrojecimiento, hinchazón, dolor y descamación de la piel en palmas y plantas del pie.

Poco frecuente: Exantemas, alteraciones de la piel (piel seca, erosión/fisuras, eritema, exantema maculopapuloso y pruriginoso), dermatitis, urticaria, fotosensibilidad, hiperpigmentación de la piel, hiperpigmentación a franjas o despigmentación cerca de las venas, cambios en las uñas (p. ej. pigmentación azul superficial y difusa, hiperpigmentación, onicodistrofia, dolor y engrosamiento del lecho ungueal, paroniquia) y onicólisis.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuente: Retraso en la curación de las heridas, agotamiento, astenia general, fatiga, falta de impulso, fiebre

Descripción de eventos adversos seleccionados

Trastornos de la sangre y sistema linfático

La mielosupresión es un efecto secundario limitante de dosis (ver también sección 4.2 y 4.4).

El grado de mielosupresión (NCI grados I - IV) depende del modo de administración (inyección de bolo i.v. o perfusión continua i.v.) y la dosis.

Ocurre neutropenia después de cada ciclo terapéutico con la inyección de bolo i.v. a una dosis adecuada. El nadir(valor más bajo) generalmente se alcanza entre los días 9 y 14 del tratamiento, a veces hasta el día 20; los valores normales usualmente después del día 30.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

Trastornos cardíacos

Los efectos secundarios cardiotoxicos ocurren mayormente durante o pocas horas después del primer ciclo terapéutico.

Los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria preexistente o cardiomiopatía tienen mayor riesgo de desarrollar efectos cardiotoxicos.

Efectos secundarios Gastrointestinales

La gravedad de los efectos gastrointestinales (NCI grados I - IV) depende de la dosis y modo de administración. En perfusión i.v. continua, la estomatitis ha probado ser limitante de dosis más que la mielosupresión.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

El así llamado síndrome mano-pie asociado con disestesia así como enrojecimiento, hinchazón, dolor y descamación de la piel de palmas y plantas del pie es **muy frecuente** después de la perfusión i.v. continua y **frecuente** después de la inyección por bolo i.v..

4.9 Sobredosis

Síntomas de intoxicación

Los siguientes efectos pueden ocurrir mayormente como consecuencia de una sobredosis: Náuseas, vómitos, diarreas, mucositis grave, úlceras y hemorragia gastrointestinal, mielosupresión (trombocitopenia, leucocitopenia, agranulocitosis).

Aguda

Reacciones sicóticas, somnolencia, potenciación de la acción de fármacos para la sedación, mayor toxicidad alcohólicas. Si se requiriera sedación, pueden administrarse pequeñas dosis de diazepam (empezando con 5 mg) por IV mientras se monitorea la circulación y respiración.

Crónica: Depresión de la médula ósea a agranulocitosis y trombopenia grave, tendencia al sangrado, ulceración gastrointestinal, diarrea, pérdida de cabello.

Terapia de intoxicación

Si ocurren síntomas de intoxicación debe discontinuar la administración de fluorouracilo inmediatamente e iniciar medidas terapéuticas.

La mielosupresión pronunciada debe ser tratada bajo condiciones hospitalarias. Involucra, si es necesario, la sustitución de componentes faltantes de la sangre y terapia antibiótica. Puede ser necesario transferir al paciente a una sala aséptica.

~~No existe antídoto específico.~~

Debe seguirse un monitoreo hematológico hasta 4 semanas después de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la pirimidina, Antimetabolitos,
Código ATC: L01BC02

El antimetabolito fluorouracilo es una pirimidina fluorada. El fluorouracilo es activado enzimáticamente a desoxi-fluorouracilo monofosfato que inhibe la actividad de la timidilato sintetasa y por tanto la síntesis de desoxitimidina monofosfato a través de la formación de complejos. Esto resulta en la inhibición fase específica de la síntesis de ADN. Además, los desoxifluoronucleósidos inhiben la síntesis de novo de los nucleótidos de pirimidina.

El folinato de calcio con fluorouracilo y timidilato sintetasa forma un complejo ternario relativamente estable prolongando por tanto la acción inhibitoria de fluorouracilo sobre la timidilato sintetasa. El resultado es el incremento del efecto citotóxico de fluorouracilo.

El fluorouracilo tiene una acción fase específica en el ciclo celular, especialmente en la fase S. El efecto del fluorouracilo es especialmente pronunciada en los tejidos de rápida proliferación (médula ósea, piel y mucosas).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El Fluorouracilo solo se absorbe parcialmente por vía oral (0 - 80%).

El fluorouracilo muestra una distribución de 0,12 l/kg de peso corporal (luego de 15 mg/kg peso corporal IV) y puede ser encontrado especialmente en tejido de rápida proliferación como médula ósea, mucosa intestinal y neoplasia; el Fluorouracilo penetra la barrera hematoencefálica.

El 5-fluorouracilo es catabolizado por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) al dihidro-fluorouracilo mucho menos tóxico (FUH₂). La dihidropirimidina corta el anillo de pirimidina para producir ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureidopropionasa escinde FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) que se elimina en la orina. La actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso limitante de la velocidad. La deficiencia de DPD puede llevar a un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La metabolización tiene lugar en el hígado y es similar a la metabolización del uracilo. El Fluorouracilo se transforma rápidamente en el metabolito activo dihidro-fluorouracilo, que muestra un periodo de vida media sustancialmente mayor que el fluorouracilo. Otros metabolitos no tóxicos son el dióxido de carbono y la urea.

La vida media plasmática (fase alfa) se encuentra entre los 8 y 22 minutos. La vida media de eliminación (fase beta) alcanza aproximadamente 20 horas debido a los metabolitos activos en el tejido y depende de la dosis.

El Fluorouracilo (60 - 80%) se excreta principalmente por los pulmones como dióxido de carbono. El Fluorouracilo se excreta de manera secundaria sin modificación por el sistema renal (aprox. 7 - 20%), aprox. 90% del cual se excreta durante la primera hora. El aclaramiento renal es de aproximadamente 170-180 ml/min. En casos de deterioro de la función renal, se excreta lentamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

La concentración máxima en el agua corporal se alcanza aproximadamente 1,5 – 2 horas y representa aproximadamente el 50% de la concentración plasmática.

Cinética en situaciones clínicas especiales:

A pesar de la baja proporción (aprox. 15%) que se elimina renalmente, se recomienda un ajuste adecuado de la dosis que dependa del grado de insuficiencia renal y la reacción de cada paciente debido al deterioro de la función de la médula ósea en caso de azotemia (debido a insuficiencia renal) y la interferencia potencial con los trombocitos. En casos de deterioro de la función hepática debe considerarse un ajuste de la dosis.

5.3 Datos de seguridad pre-clínicos

Toxicidad

Los efectos inhibidores del fluorouracilo en la división celular afecta principalmente a los tejidos de rápida proliferación, tanto tejidos tumorales como sanos.

Así, las toxicidades se muestran especialmente en la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia, sangrado gastrointestinal y secundariamente con infecciones.

Toxicidad reproductiva/mutagenicidad/carcinogenicidad

En diferentes cultivos *in vitro*, fluorouracilo muestra potencial mutagénico (diferentes cepas de salmonella typhimurium, pruebas de micronúcleo en ratones, a altas concentraciones daño a la cadena de cromosomas en los fibroblastos de hámster). In vivo en ratas macho, se han observado aberraciones cromosómicas y espermatogénesis alterada e incluso infertilidad. En ratas hembras, el fluorouracilo reduce la fertilidad e induce aberraciones cromosómicas en los embriones. Los efectos en conejos fueron menos sustanciales.

Los antimetabolitos en estudios animales revelaron propiedades carcinogénicas. Sin embargo, el riesgo de tumores secundarios en humanos parecen ser menores que las causadas por sustancias alquilantes.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Fluorouracilo solo debe ser diluido con solución salina fisiológica o solución de glucosa al 5%.

Fluorouracilo no debe ser diluido con soluciones fuertemente amortiguadas con pH <8, ya que el fluorouracilo precipita en este ambiente. No mezcle con otras soluciones quimioterapéuticas.

Se han reportado incompatibilidades con las siguientes sustancias:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

15

Cisplatino, citarabina, diazepam, doxorubicina, droperidol, filgrastim, nitrato de galio, leucovorina, metotrexato, metoclopramida, morfina, ondansetron, soluciones de nutrición parenteral, vinorelbina.

Folinato de calcio

Fluorouracilo no debe ser mezclado en la misma perfusión que el folinato de calcio porque puede formar un precipitado. Fluorouracilo 50 mg/ml con folinato de calcio 20 mg/ml, con o sin dextrosa al 5% en agua ha demostrado ser incompatible cuando se mezcla en diferentes cantidades y se almacena a 4° C, 23° C o 32° C en envases de cloruro de polivinilo.

6.3 Vida útil

Ver fecha indicada en el envase

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

No almacene sobre 25°C. No refrigere o congele.
Almacene en su envase original protegido de la luz.

Solo para un uso.

Solo utilice soluciones transparentes y sin color a ligeramente amarillentas.

Si se forma un precipitado como resultado de una exposición a bajas temperaturas redisuelva calentando cuidadosamente a 60°C acompañado de agitación. Deje enfriar antes de usar.

Vida útil luego de la dilución

Fluorouracilo 1000 mg/20 mL

28 días, mantenido a no más de 25°C o entre 2° y 8°C, cuando el producto es diluido en Cloruro de sodio al 0,9% o en glucosa al 5%.

Fluorouracilo 5000 mg/100 mL

24 horas, almacenado entre 2°C y 8°C, para el producto diluido en condiciones asépticas validadas, con cloruro de sodio al 0.9% o una solución de dextrosa al 5%.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Frasco ampolla de vidrio tipo I, rotulado, ámbar, sellada con tapón de bromobutilo con reborde de aluminio, con o sin cubierta de plástico protector transparente

6.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Debido a sus posibles efectos mutagénicos y carcinogénicos, deben aplicarse precauciones de seguridad para el personal del hospital y médicos. Debe evitarse todo contacto con la piel



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 1000 mg/20mL
FLUOROURACILO Solución concentrada para perfusión 5000 mg/100mL

16

y membranas mucosas mientras se manipula el fluorouracilo. Si ocurriera contacto, lave inmediatamente con agua y jabón.

En caso de contacto con los ojos, debe lavar el área afectada con abundante cantidad de agua y buscar atención médica. Debe tomarse todas las precauciones necesarias para un trabajo absolutamente aséptico. Se recomienda el uso de un espacio de trabajo con flujo laminar. Debe usarse ropa de protección mientras se maneja el fluorouracilo.

Mujeres embarazadas del personal no deben trabajar con fluorouracilo

Inactivación

- 700 °C
- Hipolorito de sodio (liquor natrii hypochlorosi) diluido en 10 partes de agua
- NaOH concentrado por varias horas.

La solución lista debe ser usada inmediatamente después de la preparación.

Si se formara un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas, vuelva a disolver calentando a 60°C agitando vigorosamente. Deje enfriar a temperatura corporal antes del uso.

La literatura describe pérdida de eficacia debido a la adsorción de Fluorouracilo en el envase de perfusión de vidrio.

Debe cumplirse con las regulaciones para el manejo y eliminación de citostáticos.

Cualquier fármaco no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

Para mayor información dirigirse al área médica de Sandoz: consultas.medicas@sandoz.com

Resol. 22859