

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLUOROURACILO
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV.
Fortaleza:	50 mg/mL
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio ámbar con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO, Montevideo, Uruguay.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO, Montevideo, Uruguay. Producto Terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-17-097-L01
Fecha de Inscripción:	28 de junio de 2022.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Fluorouracilo	500,0 mg
Hidróxido de sodio	
Agua para inyección	
Nitrógeno	
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz

Indicaciones terapéuticas:

Se utiliza solo o en combinación como tratamiento paliativo de neoplasias malignas comunes, en particular cáncer de colon y de mama.

Contraindicaciones:

Su uso está contraindicado en embarazo, lactancia, hipersensibilidad al 5-fluorouracilo, pacientes en mal estado nutricional, insuficiencia medular severa, infección en curso no controlada.

No se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos ya que son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el 5-FU, la dihidropirimidina-deshidrogenasa.

Precauciones:

Deberán considerarse todas las medidas habituales para la manipulación de agentes citotóxicos. Su administración debe realizarse bajo la supervisión de médico y equipo de salud con experiencia en el uso de agentes antitumorales.

El tratamiento adecuado con fluorouracilo normalmente produce leucopenia, alcanzándose el valor más bajo del recuento de leucocitos por lo general entre los días 7 y 14 del primer ciclo. Normalmente se recupera la normalidad el día 30. Se recomienda el control diario de plaquetas y el recuento de leucocitos. El tratamiento se debe detener si las plaquetas descienden por debajo de 100.000 /mm³ o el número de leucocitos desciende por debajo de 3.500 /mm³.

Deberá suspenderse el tratamiento si aparecen efectos adversos gastrointestinales severos (estomatitis, diarrea, hemorragia digestiva, úlcera bucal).

Debe administrarse con precaución especial a pacientes con cardiopatía. El tratamiento debe suspenderse de inmediato y no debe volver a utilizarse fluorouracilo en caso de aparición de toxicidad cardíaca (isquemia, arritmias).

La dosis debe reducirse en pacientes con deficiente estado nutricional, insuficiencia renal, hepática, ictericia, luego de cirugía mayor y en aquellos pacientes con depresión de la médula ósea. La toxicidad por fluorouracilo está incrementada en los pacientes con deficiencia congénita de la enzima dihidropiridina-deshidrogenasa.

Debido al riesgo de infecciones graves se debe evitar la vacunación con vacunas atenuadas, contacto con personas recientemente vacunadas con el virus de la polio.

No es recomendable exposición prolongada a la luz solar debido al riesgo de fotosensibilidad.

Usar con precaución en pacientes con radiación pélvica a dosis elevada.

Los pacientes tratados de forma concomitante con fluorouracilo y fenitoína, deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad del aumento del nivel de fenitoína en sangre.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En caso de administrar mediante infusión intravenosa, se puede diluir en solución de glucosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9% (por ejemplo, puede obtenerse un preparado con 15 mL de la solución inyectable diluidos en 250 mL de dichas soluciones). Debido a que la preparación no contiene conservantes antimicrobianos, debe utilizarse lo más rápidamente posible luego de preparado. En caso necesario puede conservarse entre 2°C y 8°C por un período no mayor a 24 horas luego de preparado. El frasco-ampolla es para uso único por lo que deberá descartarse todo residuo no utilizado.

Las preparaciones de fluorouracilo son alcalinas por lo que pueden presentarse problemas de compatibilidad con preparaciones o drogas ácidas, o en aquellas que son inestables en presencia de soluciones alcalinas.

No debe mezclarse fluorouracilo con otros medicamentos (excepto las soluciones indicadas para dilución).

Pacientes que han recibido radiación pélvica en dosis elevadas.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el mismo.

No es recomendable la exposición prolongada al sol.

Efectos indeseables:

Las frecuencias se definen con los siguientes intervalos de frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Trastornos cardíacos:

Muy frecuentes

Anomalías isquémicas en el ECG.

Frecuentes

Angina de pecho - como dolor torácico.

Poco frecuentes

Arritmia, infarto de miocardio, isquemia del miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada, shock cardíaco.

Muy raras

Parada cardíaca, muerte cardíaca súbita.

Los acontecimientos adversos cardiotóxicos ocurren principalmente durante el primer ciclo de tratamiento o unas horas después. Hay un mayor riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con enfermedad coronaria previa o miocardiopatía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes

Mielodepresión (Aparición: 7-10 días, punto mínimo: 9-14 días, recuperación: 21-28 días), neutropenia, trombocitopenia, leucocitopenia, agranulocitosis, anemia y pancitopenia.

Trastornos psiquiátricos:

Raras

Confusión

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes

Nistagmo, dolor de cabeza, mareos, síntomas de la enfermedad de Parkinson, signos piramidales, euforia, somnolencia.

Muy raras

Síntomas de leucoencefalopatía incluyendo ataxia, síndrome cerebeloso agudo, disartria, confusión, desorientación, miastenia, afasia, convulsión o coma en pacientes que reciben altas dosis de 5-fluorouracilo y en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, insuficiencia renal.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes

Lagrimación excesiva, visión borrosa, alteración del movimiento del ojo, neuritis óptica, diplopía, reducción de la agudeza visual, fotofobia, conjuntivitis, blefaritis, ectropion, dacriostenosis.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes

Los episodios adversos gastrointestinales son muy comunes y pueden ser potencialmente mortales. Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes

Deshidratación, septicemia, úlcera y hemorragia gastrointestinal, esfacelación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes

Alopecia.

Se ha observado el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) con perfusión prolongada y continua a dosis altas.

El síndrome se inicia con disestesia de las palmas y plantas de los pies que progresa a dolor y dolor a la palpación. Se asocia a hinchazón simétrica y eritema de la mano y el pie.

Poco frecuentes

Dermatitis, alteraciones cutáneas (p. ej. piel seca, erosión fisuras, eritema, exantema maculopapuloso y pruriginoso), exantema, 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 del metabolismo y la nutrición:

Muy frecuentes

Hiperuricemia.

Trastornos vasculares:

Raras

Isquemia cerebral, intestinal y periférica, síndrome de Raynaud, tromboembolia, tromboflebitis.

Poco frecuentes

Hipotensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes

Retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, fatiga, debilidad general, cansancio y falta de energía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes

Broncoespasmo, inmunodepresión con un mayor riesgo de infección.

Raras

Reacciones alérgicas generalizadas, anafilaxis, choque anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes

Daño de las células hepáticas.

Muy raras

Necrosis hepática (casos con desenlace mortal), esclerosis biliar, colecistitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes

Trastorno de la espermatogénesis y de la ovulación.

Trastornos endocrinos:

Raras

Incremento de T4 (tiroxina total), incremento de T3 (triyodotironina)

Posología y modo de administración:

En caso de administrar mediante infusión intravenosa, se puede diluir en solución de glucosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9% (por ejemplo, puede obtenerse un preparado con 15 mL de la solución inyectable diluidos en 250 mL de dichas soluciones).

Debido a que la preparación no contiene conservantes antimicrobianos, debe utilizarse lo más rápidamente posible luego de preparado.

La ampolla es para uso único por lo que deberá descartarse todo residuo no utilizado.

El fluorouracilo se utiliza en monoterapia o en diferentes esquemas de poliquimioterapia. Las dosis, días de administración así como el modo de administración intravenoso (bolo o infusión), serán aquellos determinados por el protocolo de tratamiento utilizado.

La dosis diaria total no debe exceder 1 gramo.

Se recomienda reducir la dosis en pacientes con caquexia, intervención quirúrgica importante, función reducida de la médula ósea, insuficiencia hepática o renal. A modo de ejemplo se citan los siguientes esquemas en monoterapia:

En bolo intravenoso:

480 mg/m² durante 3 días y luego 240 mg/m² en días alternos durante otras tres dosis (día 5-7-9).

En infusión continua intravenosa:

600 mg/m²/día. La perfusión se puede repetir diariamente de acuerdo al protocolo.

Perfusión intraarterial continua de 24 horas: 200-300 mg/m²/día

Combinación con radiación: ha resultado útil en el tratamiento de ciertos tipos de lesiones metastásicas localizadas en los pulmones. Se debe usar la dosis normal de 5-FU.

Poblaciones especiales: insuficiencia renal ó hepática. Se recomienda precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal ó hepática.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Diversos agentes modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del fluorouracilo: metotrexato, metronidazol, leucovorina, interferón alfa y alopurinol.

El uso concomitante de leucovorina puede incrementar la toxicidad gastrointestinal.

Se han observado casos de leucoencefalopatía multifocal cuando se utiliza en asociación con levamisol.

El uso de allopurinol podría disminuir la toxicidad sobre la médula ósea.

El uso de cimetidina puede incrementar los niveles plasmáticos de fluorouracilo.

Se desaconseja el uso concomitante de warfarina ya que existe riesgo de aumento del efecto anticoagulante.

La asociación con interferón alfa aumenta la toxicidad gastrointestinal.

La asociación con metronidazol puede disminuir el clearance de fluorouracilo.

La gemcitabina puede incrementar los niveles séricos de fluorouracilo.

Pueden incrementarse los niveles séricos de fenitoína. No deben administrarse vacunas con agentes vivos atenuados.

Se ha informado mayor incidencia de infarto cerebral en pacientes con cáncer orofaríngeo tratados con 5-fluorouracilo y cisplatino.

Se recomienda un intervalo de tiempo (mínimo 4 semanas) entre el tratamiento con fluorouracilo y brivudina, sorivudina y análogos.

Incompatibilidades

Las preparaciones de fluorouracilo son alcalinas por lo que pueden presentarse problemas de compatibilidad con preparaciones o drogas ácidas, o en aquellas que son inestables en presencia de soluciones alcalinas.

No debe mezclarse fluorouracilo con otros medicamentos (excepto las soluciones indicadas para dilución).

El fluorouracilo es incompatible con folinato cálcico, carboplatino, cisplatino, cistarrabina, diazepam, doxorubicina, droperidol, filgrastim, nitrato de galio, metotrexato, metoclopramida, morfina, ondansetron, nutrición parenteral, vinorelbina, otras antraciclinas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.

Dado que se desconoce si el fluorouracilo pasa a la leche materna, se debe interrumpir la lactancia si la madre recibe tratamiento con fluorouracilo.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

En algunos casos, puede tener efectos sobre el sistema nervioso central, por lo que podría alterarse la capacidad de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Sobredosis:

La sobredosificación se expresa por un incremento de los efectos adversos descritos, especialmente los trastornos gastrointestinales y la depresión de la función de la médula ósea.

En caso de sobredosificación, deberá suspenderse el uso de fluorouracilo y el tratamiento será sintomático y de sostén de las funciones en falla.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BC02

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos, Análogos de las pirimidinas.

El fluorouracilo es un análogo del uracilo, un componente del ácido ribonucleico.

Inhibe la biosíntesis de los nucleótidos de pirimidina provocando la interferencia en la síntesis de ácidos nucleicos.

El 5-fluorouracilo es convertido enzimáticamente en nucleótido como paso previo para ejercer su actividad. Actúa como antimetabolito del uracilo. De esta manera, el 5-fluorouracilo se incorpora en el ARN y produce efectos en el procesamiento y funciones del ARN. También interfiere con la síntesis de ADN bloqueando la enzima timidilato sintetasa, inhibiendo la conversión de ácido desoxiuridílico en ácido timidílico.

Su acción no es ciclo específica aunque se ha demostrado que ejerce su mayor efecto en aquellas células que se encuentran en estado de crecimiento logarítmico frente a las que se hallan en estado estable.

La absorción por vía oral es errática y variable. Su biodisponibilidad oscila entre 40 y 70 % de la dosis administrada. Tras la administración por vía IV se distribuye ampliamente por todos los tejidos, con concentraciones máximas en la mucosa gastrointestinal, médula ósea e hígado. Atraviesa la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica, se distribuye en el líquido cefalorraquídeo y parénquima cerebral. Alcanza niveles altos y persistentes en terceros espacios (líquido ascítico, pericárdico y pleural). Su unión a proteínas plasmáticas es casi 10 %.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Luego de una inyección intravenosa, el Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula espinal, hígado y otros tejidos corporales. De acuerdo a su solubilidad lipídica limitada, el Fluorouracilo se difunde a través de la barrera hematoencefálica y se distribuye en líquido cefalorraquídeo y en tejido cerebral. De un 7% a 20% de la droga se excreta inalterada en orina a las 6 horas; y de éste más de un 90% se excreta en la primera hora. El porcentaje remanente de la dosis administrada se metaboliza principalmente en el hígado. El metabolismo catabólico del Fluorouracilo resulta en productos de degradación inactivos (Dióxido de Carbono Urea y α -flúor-b-alanina). Los metabolitos se excretan en orina en las 3 o 4 horas siguientes. Cuando se marca el Fluorouracilo en el carbono 6, evitando el metabolismo del carbono marcado a Dióxido de Carbono, se observa que aproximadamente el 90% de la radioactividad total se excreta en la orina. Cuando el Fluorouracilo se marca en la posición 2, se observa que aproximadamente el 90% de la radioactividad total se elimina como Dióxido de Carbono. Luego de una administración intravenosa de Fluorouracilo, la vida media de eliminación es de aproximadamente 16 minutos, con un rango de 8 a 20 minutos, y es dependiente de la dosis. No se detecta droga intacta en el plasma 3 horas después de una inyección intravenosa.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2022.