

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLUOROURACILO
Forma farmacéutica:	Inyección IV
Fortaleza:	50 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio ámbar con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	SAMARTH LIFE SCIENCES PVT. LTD., Solan, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-20-084-L01
Fecha de Inscripción:	1 de diciembre de 2020
Composición:	
Cada mL contiene:	
Fluorouracilo	50,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Fluorouracilo es eficaz en el tratamiento paliativo del carcinoma de colon, recto, mama, estómago y páncreas.

Contraindicaciones:

La terapia con Fluorouracilo está contraindicada para los pacientes en un estado nutricional deficiente, las personas con depresión de la función de la médula ósea, las personas con infecciones potencialmente graves o con hipersensibilidad conocida al fluorouracilo.

El 5- fluorouracilo (5-FU) no se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. Fluorouracilo (5-FU) no debe administrarse a pacientes homocigotos para dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Precauciones:

General.

Fluorouracilo es un fármaco altamente tóxico, con un estrecho margen de seguridad. Por lo tanto, los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente, ya que la respuesta terapéutica es poco probable que ocurra sin evidencia de toxicidad. Toxicidad hematológica severa, hemorragia digestiva e incluso la muerte pueden resultar del uso de Fluorouracilo a pesar de una cuidadosa selección de los pacientes y un cuidadoso ajuste de dosis. Aunque la toxicidad severa es más probable en pacientes de riesgo, las muertes se pueden encontrar de vez en cuando, incluso en pacientes en condiciones relativamente buenas. La terapia debe ser descontinuada inmediatamente cada vez que uno de los siguientes signos de toxicidad aparece:

Estomatitis o esofagofaringitis, son el primer síntoma visible.

Leucopenia (glóbulos blancos en 3500) o un rápido descenso de glóbulos blancos. Vómitos intratables. Diarrea, deposiciones frecuentes o heces acuosas. Ulceración y sangrado gastrointestinal. Trombocitopenia (plaquetas de menos de 100,000). Hemorragia en cualquier sitio.

La administración de 5-fluorouracilo se ha asociado con la aparición del síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, también conocido como síndrome mano-pie. Este síndrome se ha caracterizado como una sensación de hormigueo en las manos y los pies que progresa en los próximos días a dolor al sostener objetos o caminar. Las palmas y las plantas de los pies hinchados se convirtieron simétricamente eritematosas con sensibilidad de las falanges distales, posiblemente acompañada de descamación. La interrupción de la terapia es seguida por la resolución gradual sobre los 5 a 7 días. A pesar de que la piridoxina ha sido reportada para mejorar el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, su seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Información para Pacientes

Los pacientes deben ser informados de efectos tóxicos, en particular las manifestaciones orales. Los pacientes deben ser alertados de la posibilidad de alopecia, como resultado de la terapia y deben ser informados de que por lo general es un efecto transitorio.

Pruebas de Laboratorio

Se recomienda recuentos de glóbulos blancos con diferencial antes de cada dosis.

Mutagénesis, Carcinogénesis, Trastornos de la Fertilidad.

Carcinogénesis

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Fluorouracilo no se han realizado. Sin embargo, no hubo evidencia de carcinogenicidad en pequeños grupos de ratas tratadas con Fluorouracilo por vía oral en dosis de 0.01, 0.3, 10 3 mg por rata 5 días por semana durante 52 semanas, seguido de un período de observación de seis meses. Además, en otros estudios, 33 mg/ kg de Fluorouracilo se administraron por vía intravenosa a ratas macho una vez por semana durante 52 semanas, seguido de la observación durante el resto de sus vidas sin evidencia de carcinogenicidad. Los ratones hembra recibieron 1 mg de Fluorouracilo por vía intravenosa una vez por semana durante 16 semanas, sin efecto sobre la incidencia de adenomas bronquiales. Sobre la base de los datos disponibles, no se puede evaluar el riesgo carcinogénico del Fluorouracilo a los seres humanos.

Mutagénesis

Transformación oncogénica de fibroblastos de embrión de ratón ha sido inducida *in vitro* por Fluorouracilo, pero la relación entre oncogenicidad y mutagenicidad no es clara. Fluorouracilo ha demostrado ser mutagénico en varias cepas de *Salmonella typhimurium*, incluyendo TA1535, TA1537 y TA1538, y *Saccharomyces cerevisiae*, aunque no hay evidencia de mutagenicidad encontrada con las cepas de *Salmonella typhimurium* TA 92, TA 98 y TA 100. Además, un efecto positivo se observó en el ensayo de micronúcleos en células de la médula ósea de ratón, el Fluorouracilo en concentraciones muy elevadas produce roturas cromosómicas en los fibroblastos de hámster *in vitro*.

Deterioro de la Fertilidad

Fluorouracilo no ha sido suficientemente estudiado en animales para permitir una evaluación de sus efectos sobre la fertilidad y el rendimiento general de la reproducción. Sin embargo, las dosis del 125 o 250 mg / kg, administrada por vía intraperitoneal, se ha demostrado que provoca aberraciones cromosómicas y cambios en la organización cromosómica de las espermatogonias en ratas. La diferenciación de las espermatogonias también se inhibió por Fluorouracilo, resultando en infertilidad transitoria. Sin embargo, en estudios con una cepa de ratón que es sensible a la inducción de anomalías en la cabeza del espermatozoide después de la exposición a una variedad de mutágenos químicos y carcinógenos, el Fluorouracilo no produjo alteraciones en dosis orales de hasta 80 mg / kg / día. En ratas hembras, el Fluorouracilo, administrado por vía intraperitoneal en dosis semanales de 25 o 50 mg / kg por 3 semanas durante las fases pre-ovulatoria de la ovogénesis, redujo significativamente la incidencia de apareamientos fértiles, retraso en el

desarrollo de la pre-y post-implantación de embriones, aumentó la incidencia de la mortalidad pre- implantación e indujo anomalías cromosómicas en los embriones.

En un estudio limitado en conejos, una dosis única de 25 mg/kg de Fluorouracilo o 5 dosis diarias de 5mg/kg no tuvo ningún efecto sobre la ovulación, no parecía afectar a la implantación y sólo tuvo un efecto limitado en la destrucción del cigoto. Compuestos tales como Fluorouracilo, que interfieren con el ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, se puede esperar que tenga efectos adversos sobre la gametogénesis.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se recomienda que Fluorouracilo se administre sólo por o bajo la supervisión de un médico calificado que tenga experiencia en la quimioterapia del cáncer y que esté bien versado en el uso de antimetabolitos potentes. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas, se recomienda que los pacientes sean hospitalizados al menos durante el ciclo inicial del tratamiento.

LA DOSIS DIARIA DE FLUOROURACILO NO DEBE EXCEDER LOS 800 MG. SE RECOMIENDA QUE LOS PACIENTES SEAN HOSPITALIZADOS DURANTE SU PRIMER CICLO DE TRATAMIENTO.

Fluorouracilo debe utilizarse con extrema precaución en pacientes en riesgo con un historial de altas dosis de irradiación de la pelvis o el uso previo de agentes alquilantes, los que tienen una amplia participación de la médula ósea por tumores metastásicos o aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Embarazo: Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría D.

Fluorouracilo puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Fluorouracilo ha demostrado ser teratogénico en animales de laboratorio. Fluorouracilo exhibió teratogenicidad máxima cuando se administró a los ratones como una inyección intraperitoneal única del 0 a 40 mg/ kg el día 10 o 12 de gestación. Del mismo modo, las dosis intraperitoneales de 12 a 37 mg / kg a ratas entre los días 9 y 12 de gestación y las dosis intramusculares de 3-9 mg administrada a los hámster entre los días 8 y 11 de gestación, fueron teratogénicas. Las malformaciones incluyeron paladar hendido, defectos esqueléticos y apéndices, patas y cola deformados. Las dosis que fueron teratogénicas en animales son de 1 a 3 veces la dosis terapéutica humana máxima recomendada. En monos, dosis divididas de 40 mg / kg entre los días 20 y 24 de gestación no fueron teratogénicas. No hay estudios adecuados y bien controlados con Fluorouracilo en mujeres embarazadas. Si bien no hay evidencia de teratogenicidad en seres humanos debido al Fluorouracilo, se debe tener en cuenta que otros fármacos que inhiben la síntesis de ADN (por ejemplo, el metotrexato y la aminopterina) se han reportado ser teratogénicos en humanos.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de evitar el embarazo. Si el medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma el medicamento, la paciente debe ser informada acerca del posible riesgo para el feto. El Fluorouracilo debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Terapia de Combinación

Cualquier forma de terapia que se suma al estrés del paciente o que interfiere con la nutrición o deprime la función de la médula ósea, aumenta la toxicidad de Fluorouracilo.

Se ha informado de casos aislados de angina, anomalías del ECG y, en raras ocasiones, infarto de miocardio tras la administración de fluorouracilo. Debido al riesgo de infecciones graves o mortales se debe evitar la vacunación con una vacuna atenuada en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo. Se debe evitar el contacto con personas que han sido tratadas recientemente con vacunas del virus de la polio. No es recomendable una exposición prolongada a la luz solar debido al riesgo de fotosensibilidad. Usar con precaución en pacientes que han recibido radiación pélvica a dosis elevadas. Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización. Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con: Caquexia. Intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores. Función reducida de la médula ósea. Insuficiencia hepática o renal

Los pacientes adultos y de edad avanzada que reciben 5-fluorouracilo deben ser monitorizados antes de cada dosis debido a toxicidad hematológica y neurológica, y, si fuera necesario, la dosis de 5- fluorouracilo debería ser reducida o retenida.

Efectos indeseables:

Estomatitis y esofagofaringitis (que puede conducir a la erosión y ulceración), diarrea, anorexia, náusea y vómito se observan con frecuencia durante el tratamiento.

La leucopenia suele seguir a todos los ciclos de terapia adecuada con Fluorouracilo. La cuenta más baja de glóbulos blancos se observa comúnmente entre los días 9 y 14 después del primer ciclo de tratamiento, aunque es raro que la depresión máxima pueda retrasarse hasta 20 días. A los 30 días el recuento por lo general ha vuelto a la normalidad. La alopecia y dermatitis pueden ser vistas en un número considerable de casos. La dermatitis más frecuente es una erupción pruriginosa maculopapular usualmente en las extremidades y con menor frecuencia en el tronco. Por lo general, reversible y usualmente responde al tratamiento sintomático.

Otras Reacciones Adversas son las Siguietes:

Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina de pecho.

Aparato Digestivo: Ulceras gastrointestinales y sangrado.

Reacciones Alérgicas: Anafilaxia y reacciones alérgicas generalizadas.

Neurológicas: Síndrome cerebeloso (que puede persistir después de la interrupción del tratamiento) nistagmo, dolor de cabeza.

Dermatológicas: Piel seca, fisuras, fotosensibilidad, tal como se manifiesta por un eritema o aumento de la pigmentación de la piel, pigmentación de la vena, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, que se manifiesta por sensación de hormigueo de las manos y los pies seguido por dolor, eritema e hinchazón. Oftálmicas: Estenosis del conducto lagrimal, cambios en la visión, lagrimeo, fotofobia.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión, euforia.

Varias: Tromboflebitis, epistaxis, cambios en las uñas (incluyendo la pérdida de las uñas).

Posología y modo de administración:

Instrucciones Generales

Fluorouracilo debe ser administrado solamente por vía intravenosa, teniendo cuidado para evitar la extravasación. No se requiere dilución. Todas las dosis se basan en el peso real del paciente. Sin embargo, la masa corporal magra estimada (peso seco) se utiliza si el paciente es obeso o si ha habido un aumento de peso no esencial debido a edema, ascitis u otras formas de retención de líquidos anormales. Se recomienda que antes del tratamiento cada paciente sea evaluado cuidadosamente a fin de estimar con la mayor precisión posible, la dosis óptima inicial de Fluorouracilo inyección.

Dosis

12 mg / kg por vía intravenosa una vez al día, durante 4 días consecutivos. La dosis diaria no debe superar los 800 mg. Si no se observa toxicidad, 6 mg / kg se dan en los días 6, 8, 10 y 12 a menos que se produzca toxicidad. No se administra tratamiento en los días 5, 7, 9 u 11. La terapia debe ser descontinuada a finales de los 12 días, aunque no se haya puesto de manifiesto la toxicidad. Los pacientes de riesgo pobre o aquellos que no están en un estado nutricional adecuado deben recibir 6 mg / kg / día durante 3 días. Si no se observa toxicidad, 3 mg / kg se puede administrar en los días 5, 7 y 9 a menos que se produzca toxicidad. No se administra tratamiento en los días 4, 6 u 8. La dosis diaria no debe superar los 400 mg.

Una secuencia de inyecciones en cada programa constituye un "curso de la terapia.

Terapia de Mantenimiento

En los casos en que la toxicidad no ha sido un problema, se recomienda que la terapia se continúe utilizando cualquiera de los siguientes horarios:

Repita la dosis del primer curso cada 30 días después del último día del curso previo de tratamiento.

Cuando los signos tóxicos resultantes del ciclo inicial del tratamiento han disminuido, administrar una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg/kg/semana en una sola dosis. No exceder de 1 g por semana.

La reacción de los pacientes al curso anterior de la terapia se debe tomar en cuenta para determinar la cantidad del medicamento que se utiliza, y la dosis debe ajustarse en consecuencia. Algunos pacientes han recibido 9 a 45 ciclos de tratamiento durante los períodos que oscilaban entre 12 a 60 meses.

En uso: Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso durante 24 horas a 25°C con las inyecciones de glucosa al 5% o cloruro sódico 0,9% o agua para inyectables con una concentración de fluorouracilo de 0,98 mg/ml. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La leucovorina cálcica puede aumentar la toxicidad del Fluorouracilo. Véase también la sección ADVERTENCIAS.

Se ha informado de que diversos agentes modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del fluorouracilo. Los fármacos más habituales incluyen metotrexato, metronidazol, leucovorina, interferón alfa y alopurinol. La eficacia y la toxicidad del 5-fluorouracilo pueden aumentarse cuando 5-fluorouracilo se usa en combinación con ácido folínico. En combinación con otras sustancias mielosupresoras, es necesario un ajuste de la dosificación. Radioterapia concomitante o previa puede requerir una reducción de la dosis. Puede aumentarse la cardiotoxicidad de antraciclinas.

El fluorouracilo no se debe administrar conjuntamente con clozapina debido al mayor riesgo de agranulocitosis. La cimetidina, el metronidazol y el interferón pueden aumentar el nivel plasmático de 5- fluorouracilo, y de ese modo, aumentar la toxicidad del 5-fluorouracilo
Incompatibilidades: El fluorouracilo es incompatible con folinato cálcico, carboplatino, cisplatino, citarabina, diazepam, doxorubicina, droperidol, filgrastim, nitrato de galio, metotrexato, metoclopramida, morfina, ondansetrón, nutrición parenteral, vinorelbina, otras antraciclinas. Las soluciones formuladas son alcalinas y se recomienda evitar las mezclas con fármacos o preparaciones ácidas. En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo Categoría D.

Consulte la sección ADVERTENCIAS.

Efectos No Teratogénicos

Fluorouracilo no ha sido estudiado en animales para determinar sus efectos sobre el desarrollo perinatal y posnatal. Sin embargo, el Fluorouracilo ha demostrado que atraviesa la placenta y entra en la circulación fetal en la rata. La administración de Fluorouracilo se ha traducido en aumento de la reabsorción y embriofetalidad en ratas. En los monos, la dosis materna superior a 40 mg / kg causó un aborto de todos los embriones expuestos a Fluorouracilo. Los compuestos que inhiben el ADN, el ARN y la síntesis de proteínas se puede esperar que tengan efectos adversos sobre el desarrollo perinatal y posnatal.

Lactancia

No se sabe si el fluorouracilo se excreta en la leche humana. Debido a que fluorouracilo inhibe el ADN, ARN y la síntesis de proteínas, las madres no deberían lactar mientras reciben este medicamento.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede

Sobredosis:

La posibilidad de una sobredosis con Fluorouracilo es improbable debido al modo de administración. No obstante, las manifestaciones anticipadas pueden ser náusea, vómito, diarrea, úlcera gastrointestinal y sangramiento, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe antídoto terapéutico específico. Los pacientes expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deben ser monitoreados hematológicamente como mínimo por cuatro semanas. Pueden aparecer anomalías ante las cuales debe utilizarse terapia adecuada. La toxicidad aguda intravenosa del fluorouracilo es como sigue:

Especies	LD₅₀ (mg/kg ± S.E.)
Ratón	340 ± 17
Rata	165 ± 26
Conejo	27 ± 5.1

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01B C02

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01B: Antimetabolitos, L01BC: Análogos de las pirimidinas..

Es evidente que el metabolismo del Fluorouracilo en la ruta anabólica bloquea la reacción de metilación de ácido desoxiuridílico a ácido timidílico. De esta manera el Fluorouracilo interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) e inhibe en una pequeña proporción la formación de ácido ribonucleico (ARN). Puesto que el ADN y el ARN son esenciales para la división y crecimiento de las células, el efecto del Fluorouracilo puede crear una deficiencia de tiamina, la cual provoca un crecimiento desbalanceado y muerte de las células. Los efectos de la privación de ADN y ARN son más marcadas en estas células, las cuales crecen más rápidamente y toman el Fluorouracilo a mayor velocidad.

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

Después de la administración intravenosa, Fluorouracilo se distribuye a través del agua del cuerpo y desaparece de la sangre en un plazo de 3 horas. Es tomado preferencialmente por tejidos en división activa y tumores después de la conversión a su nucleótido. El Fluorouracilo listo penetra en el tejido cerebral y en el líquido cefalorraquídeo.

Después de la administración IV, la vida media promedio de eliminación en el plasma es de unos 16 minutos y es dependiente de la dosis. Después de una sola dosis intravenosa de Fluorouracilo, aproximadamente el 15% de la dosis se excreta sin cambio en la orina en un plazo de unas 6 horas; de ésta el 90% se excreta en la primera hora. El resto es metabolizado por el cuerpo sobre todo en el hígado.

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

Manejo y Disposición

Deben ser considerados los procedimientos para la manipulación y eliminación de los medicamentos contra el cáncer. Varias directrices sobre este tema han sido publicadas.1-7 No hay un acuerdo general en que todos los procedimientos recomendados en las directrices sean necesarios o apropiados.

Nota: Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Aunque la solución de Fluorouracilo puede decolorarse ligeramente durante el almacenamiento, la potencia y la seguridad no se ven adversamente afectados. Si se produce un precipitado debido a la exposición a bajas temperaturas, resolubilizar por calentamiento a 140 °F y agitar enérgicamente, dejar enfriar a temperatura corporal antes de usar.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2026