

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FLUOROURACILO 500 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	50 mg/ mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un vial de vidrio ámbar con 10 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., MONTEVIDEO, URUGUAY.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., MONTEVIDEO, URUGUAY.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-097-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	28 de junio de 2017
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Fluorouracilo	500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	18 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Se utiliza solo o en combinación en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama y del tracto gastrointestinal.

También como terapia paliativa en cáncer de la esfera gastrointestinal, mama, cabeza y cuello, hígado, genitourinario y páncreas.

### 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, deficiencia de la enzima dihidropiridina-deshidrogenasa.

Administración combinada con brivudina, sorivudina y análogos.

### 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.

Deben realizarse recuentos sanguíneos frecuentes; la terapia debe suspenderse transitoriamente si aparece neutropenia (inferior a 2000 /  $\mu$ L) o trombocitopenia (inferior a 80000 /  $\mu$ L).

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

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 o hepática, 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.

**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:**

La severidad y frecuencia de aparición de efectos adversos es dosis dependiente. La principal toxicidad se observa a nivel de la médula ósea y el tracto gastrointestinal. La toxicidad a nivel de la médula ósea se incrementa si se asocian otros agentes antineoplásicos o si el paciente recibió o recibe radioterapia. A nivel gastrointestinal, es más frecuente la aparición de efectos adversos si se administra concomitantemente leucovorina.

Médula ósea: Leucopenia que suele ser más severa entre los días 7 y 20 de administración del fármaco. Trombocitopenia. Anemia.

Tracto gastrointestinal: náuseas y vómitos, estomatitis, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinal.

Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen: prurito/eritema palmo-plantar, dermatitis e hiperpigmentación, alopecia, irritación ocular, neurotoxicidad (especialmente ataxia cerebelosa), isquemia miocárdica, arritmias.

Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen: prurito/eritema palmo-plantar, dermatitis e hiperpigmentación, alopecia, irritación ocular, neurotoxicidad (especialmente ataxia cerebelosa), isquemia miocárdica, arritmias.

### **Posología y método 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.

En términos generales, la dosis varía entre 200 y 2600 mg/m<sup>2</sup> dependiendo del protocolo.

A modo de ejemplo se citan los siguientes esquemas:

-en bolo intravenoso 500-600 mg/m<sup>2</sup> cada 3-4 semanas o 425 mg/m<sup>2</sup> en días 1 a 5 cada 4 semanas.

-en infusión continua intravenosa: 1000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4-5 días cada 3-4 semanas.

-300-400 mg/m<sup>2</sup>/día o 225 mg/m<sup>2</sup>/día cada 5-8 semanas (en asociación con radioterapia).

Salvo en casos estrictamente definidos por el protocolo a utilizar, en general no deben administrarse dosis superiores a 1 g/m<sup>2</sup> por inyección.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

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.

Clozapina, cisplatino, aminofenona, fenibultazona y sulfamidas.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Se recomienda evitar el uso de fluorouracilo durante el primer trimestre de embarazo debido al potencial mutagénico y teratogénico. No se conoce su excreción por la leche humana; no obstante, se recomienda suspender la lactancia materna durante la administración del fármaco. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazos.

#### **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:**

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):**

Distribución, metabolismo y 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 a-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:** La solución puede precipitar si se almacena a bajas temperaturas. En ese caso redissolver mediante agitación y ligero calentamiento. No congelar.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 28 de junio de 2017.