



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4 6 3 4

BUENOS AIRES, 01 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006626-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto FLUOROURACILO FILAXIS / FLUOROURACILO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 250 mg/5 ml; 500 mg/10 ml; 1 g/20 ml, autorizado por el Certificado Nº 45.007.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 150 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4 6 3 4

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 78 a 95, prospectos de fojas 13 a 51, e información para el paciente de fojas 53 a 76, desglosando de fojas 13 a 25, 53 a 60 y 78 a 83, para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO FILAXIS / FLUOROURACILO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 250 mg/5 ml; 500 mg/10 ml; 1 g/20 ml, propiedad de la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., anulando los anteriores.

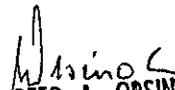
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.007 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-006626-14-1

DISPOSICIÓN Nº

4 6 3 4


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7634

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO



FLUOROURACILO FILAXIS
250 mg/5 ml
FLUOROURACILO
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Fluorouracilo 250 mg. Excipientes: Agua para inyectable, Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 8,6-9,4.

CONTENIDO

1 frasco ampolla.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 45.007

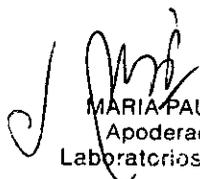
Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Lote:
Vto:

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:
FLUOROURACILO FILAXIS 250 mg/5 ml x 12 frascos ampolla.


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4634



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

FLUOROURACILO FILAXIS
250 mg/5 ml
Solución Inyectable

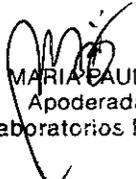
Venta bajo receta archivada

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

E.M.A.M.S.
Certificado N°: 45.007

Laboratorios Filaxis S.A.

Lote:
Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4634



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

FLUOROURACILO FILAXIS
500 mg/10 ml
FLUOROURACILO
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Fluorouracilo 500 mg. Excipientes: Agua para inyectable, Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 8,6-9,4.

CONTENIDO

1 frasco ampolla.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 45.007

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Lote:

Vto:

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:
FLUOROURACILO FILAXIS, 500 mg/10 ml x 5 frascos ampolla.


MARIA PAULA BEZZI
Apothecaria Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

79

4634



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

FLUOROURACILO FILAXIS
500 mg/10 ml
Solución Inyectable

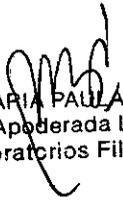
Venta bajo receta archivada

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

E.M.A.M.S.
Certificado N°: 45.007

Laboratorios Filaxis S.A.

Lote:
Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4634



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

FLUOROURACILO FILAXIS
1 g/20 ml
FLUOROURACILO
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Fluorouracilo 1 g. Excipientes: Agua para inyectable, Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 8,6-9,4.

CONTENIDO

1 frasco ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 45.007

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Lote:
Vto:

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:
FLUOROURACILO FILAXIS 1 g/20 ml x 5 frascos ampolla.

d

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

cf
Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4634

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

FLUOROURACILO FILAXIS
1 g/20 ml
Solución Inyectable



Venta bajo receta archivada

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. No congelar.

E.M.A.M.S.
Certificado N°: 45.007

Laboratorios Filaxis S.A.

Lote:
Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alasia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

51

2634



PROYECTO
INFORMACION PARA EL PACIENTE

FLUOROURACILO FILAXIS
250 mg/5 ml, 500 mg/10 ml y 1 g/20 ml
Solución inyectable
Fluorouracilo

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha prescripto solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede ser perjudicial.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1- ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

- Qué es Fluorouracilo Filaxis y para qué se utiliza

Fluorouracilo Filaxis contiene una sustancia llamada Fluorouracilo, que pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antineoplásicos que interfieren con el crecimiento de las células neoplásicas (malignas), con la finalidad de eliminarlas y evitar su diseminación.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de muchos tipos comunes de cáncer, en particular el cáncer de colon y recto, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama. Se puede utilizar solo o en asociación con otros agentes antineoplásicos y radioterapia.

Fluorouracilo Filaxis únicamente debe ser prescripto por un médico con experiencia en medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Si tiene alguna duda de por qué se le ha prescripto este medicamento, consulte con su médico.

-Qué necesita saber antes de recibir Fluorouracilo Filaxis

No se le administrará Fluorouracilo Filaxis si usted:

- Es alérgico (hipersensible) al Fluorouracilo, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver sección contenido del envase e información adicional).
- Tiene infecciones graves (p.ej.: herpes zóster, varicela, entre otras).
- Tiene un tumor no maligno.
- Se encuentra muy debilitado a causa de una larga enfermedad.
- Tiene mielosupresión grave (disminución de la actividad de la médula ósea) debido a otros tratamientos (incluida la radioterapia).
- Está tomando Brivudina, Sorivudina o análogos (medicamentos antivirales)
- Tiene insuficiencia hepática grave.
- Es homocigota para la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Está embarazada o en período de lactancia.

Advertencias y Precauciones

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliand Alasia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4634



Fluorouracilo Filaxis solo deberá ser usado por o bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de esta droga.

Antes de recibir Fluorouracilo Filaxis su médico deberá controlar:

- Si sus valores de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en sangre son bajos. Se le realizará un análisis de sangre.
- Si usted tiene úlceras orales, fiebre o hemorragia en cualquier sitio o debilidad ya que estos síntomas pueden ser la manifestación de un bajo número de células de la sangre.
- Si usted tiene problemas renales.
- Si usted tiene problema hepáticos incluyendo ictericia (coloración amarilla de la piel).
- Si usted tiene algún problema cardíaco. Comuníquese a su médico si experimenta algún dolor en el pecho durante el tratamiento.
- Si usted tiene una actividad reducida de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) ya conocida.
- Si usted ha recibido previamente altas dosis de radiación en la zona pélvica.
- Si usted tiene efectos gastrointestinales (estomatitis, diarrea, sangrado gastrointestinal), o sangrado en cualquier sitio.

El tratamiento con Fluorouracilo normalmente produce mielosupresión (disminución de la actividad de la médula ósea) produciendo disminución de las células de la sangre (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia). Esto lo hace más propenso a sufrir infecciones o hemorragias. Su médico le realizará periódicamente (antes de iniciar el tratamiento y previo al inicio de cada ciclo posterior) un análisis de sangre (recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).

El Fluorouracilo Filaxis puede producir estomatitis (úlceras leves a moderadas), diarrea (deposiciones acuosas o movimientos intestinales) y sangrado gastrointestinal. Comuníquese de inmediato a su médico, le indicará el tratamiento de apoyo adecuado.

Se han informado casos aislados de angina, anomalías del electroencefalograma y, en raras ocasiones, infarto de miocardio luego de la administración de Fluorouracilo, que pueden ocurrir durante el primer ciclo de tratamiento o unas horas después. Comuníquese de inmediato a su médico si experimenta dolor en el pecho durante el tratamiento.

El Fluorouracilo puede producir alopecia (caída del cabello), que es en general transitoria.

No es recomendable una exposición prolongada a la luz solar debido al riesgo de fotosensibilidad (es decir, de aumento del efecto del sol en la piel debido a una mayor sensibilidad inducida por el medicamento).

No se recomienda la vacunación en pacientes tratados con Fluorouracilo. Debe evitar el contacto con personas recientemente vacunadas contra la polio.

-Uso de Fluorouracilo Filaxis con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos que usted adquiera sin receta y plantas medicinales.

Es posible que algunos medicamentos puedan modificar la actividad de Fluorouracilo Filaxis y este a su vez puede modificar la actividad de otros medicamentos.

4634



Consulte a su médico o farmacéutico si ya está en tratamiento con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Metotrexato (un medicamento utilizado para tratar el cáncer, la artritis o psoriasis).
- Metronidazol (un antiparasitario).
- Leucovorina cálcica (también llamada ácido folínico, se usa para modular los efectos del Fluorouracilo).
- Allopurinol (utilizado para tratar la gota).
- Cimetidina (utilizada para tratar úlceras estomacales).
- Warfarina (utilizada como anticoagulante).
- Interferón alfa; Brivudina, Sorivudin y análogos (antivirales).
- Cisplatino (un medicamento utilizado para tratar el cáncer).
- Fenitoina (utilizada para controlar la epilepsia/convulsiones).
- Vacunas.
- Vinorelbina (un medicamento utilizado para tratar el cáncer).
- Ciclofosfamida (un medicamento utilizado para tratar el cáncer).
- Levamisol (un medicamento para tratar parásitos).
- Tamoxifeno (un medicamento hormonal, utilizado para tratar el cáncer).

-Embarazo, lactancia y anticoncepción

Fluorouracilo Filaxis está contraindicado en el embarazo. No debe recibir este medicamento si usted está embarazada cree que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada. Consulte a su médico.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento. En caso de ser necesaria la administración de este medicamento durante el embarazo o si usted queda embarazada mientras está recibiendo este medicamento, su médico le informará del riesgo potencial para el feto. El Fluorouracilo se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial compensa el riesgo para el feto.

Los hombres deben evitar concebir un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento con Fluorouracilo Filaxis. Se debe buscar asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento con Fluorouracilo dado que el mismo puede causar esterilidad irreversible.

Dado que se desconoce si el Fluorouracilo pasa a la leche materna, no debe amamantar si está en tratamiento con Fluorouracilo Filaxis. Este medicamento está contraindicado durante la lactancia. Consulte a su médico.

-Conducción y uso de máquinas

Fluorouracilo Filaxis puede provocar efectos adversos como náuseas y vómitos, efectos sobre el sistema nervioso central y cambios en la visión, por lo tanto no se recomienda conducir vehículos o usar maquinaria después de la administración de Fluorouracilo Filaxis. Consulte con su médico o farmacéutico.

-Información importante sobre algunos de los componentes de Fluorouracilo Filaxis.

Los pacientes con dietas bajas en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene sodio. Consulte a su médico o farmacéutico.

2- USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

-Cómo se administra Fluorouracilo Filaxis

4634



Fluorouracilo Filaxis le será administrado a usted, por personal de la salud con experiencia en el manejo de este tipo de medicación y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de esta droga.

El tratamiento le será administrado en el hospital o centro de salud preparado para la administración de agentes quimioterápicos.

Se le deben realizar análisis de sangre antes y días después del tratamiento con Fluorouracilo Filaxis para controlar los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas y cabe la posibilidad de que se deba interrumpir el tratamiento si el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y/o el número de plaquetas es demasiado bajo.

Fluorouracilo Filaxis se le administrará a través de una vena en general y raras veces en una arteria. Si se le administra en una vena, puede ser como inyección normal o como infusión intravenosa durante 4 horas (infusión lenta). Como alternativa, la dosis diaria se puede infundir durante 30-60 minutos o se puede administrar como una infusión continua durante 24 horas. Si se le administra través de una arteria, se le administrará como una infusión continua de 24 horas. Para su administración mediante infusión intravenosa, Fluorouracilo Filaxis solución inyectable debe mezclarse con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución inyectable de dextrosa al 5%.

Dosis habitual

Adultos:

La dosis del medicamento que se le administrará dependerá de su estado de salud general, su peso corporal, si ha sido operado recientemente y del funcionamiento de su hígado y sus riñones. También dependerá de los resultados de los análisis de sangre. El primer ciclo de tratamiento se puede administrar diariamente o a intervalos semanales. El número de ciclos de tratamiento deberá ser determinado por su médico, de acuerdo a su enfermedad de base, al esquema de tratamiento seleccionado y de acuerdo con su respuesta al tratamiento. También puede recibir el tratamiento en combinación con ácido fólico, con otros medicamentos anticancerígenos o con radioterapia.

Niños

Fluorouracilo Filaxis no está recomendado para uso en niños debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia en este grupo de pacientes.

Olvido de dosis

Si se olvida de su tratamiento programado, comuníquese con su médico tan pronto como sea posible para programar su próximo tratamiento.

Si interrumpe el tratamiento con Fluorouracilo Filaxis:

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Fluorouracilo Filaxis. No suspenda el tratamiento sin hablar antes con su médico.

Si se le administrara más Fluorouracilo Filaxis de la dosis que le corresponde recibir:

Como este medicamento le será administrado por personal médico y mientras este internado en un hospital, es poco probable que se le administre una sobredosis. En caso de sobredosis, puede sufrir algunas de las reacciones adversas conocida de este medicamento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

MARIA PAOLA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 426 3 4
 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

426 3 4



Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

3- MODO DE CONSERVACION

-Dónde y cómo guardar el medicamento

Dado que Fluorouracilo Filaxis se administra en un hospital, se almacenará de forma correcta y segura por el personal del mismo. Si usted necesita conocer las condiciones de almacenamiento, se indican a continuación:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Fluorouracilo Filaxis debe ser conservado entre 15 y 30°C, protegido de la luz, y en su envase original. No refrigerar ni congelar.
- Las soluciones de Fluorouracilo Filaxis preparadas para su infusión intravenosa en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución inyectable de dextrosa al 5%, son estables física y químicamente durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico el producto debe usarse inmediatamente, de lo contrario las condiciones y tiempo de almacenamiento son responsabilidad del usuario.
- Fluorouracilo Filaxis puede decolorarse levemente durante el almacenamiento, pero su potencia y su seguridad no se ven afectadas.
- El producto no se debe usar si la solución presenta un color marrón o amarillo oscuro.
- Cualquier resto de solución de Fluorouracilo Filaxis debe descartarse.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo eliminar los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Si tiene cualquier otra duda sobre la conservación de los medicamentos consulte con su farmacéutico.

4- EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Fluorouracilo Filaxis puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Si tiene sensación de mareo, edema de manos, pies, tobillos, cara, labios, boca, opresión en el pecho o la garganta (que puede causar dificultad para respirar o tragar). Esto puede ser una reacción alérgica grave.
- Dolor en el pecho.
- Si tiene diarrea (deposiciones acuosas o movimientos intestinales aumentados).
- Si aparecen llagas o úlceras en la boca.
- Entumecimiento, hormigueo, temblor en las manos o los pies.
- Aceleración de la frecuencia cardíaca y disnea (dificultad para respirar).
- Sensación de confusión, sensación de inestabilidad en sus pies, falta de coordinación de los brazos y las piernas; dificultad para pensar; problemas de memoria; dificultad para hablar; problemas en la visión.

4634



Otros efectos adversos que pueden presentarse y que debe comunicar a su médico inmediatamente son los que se detallan a continuación:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

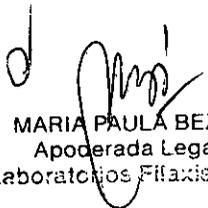
- Anomalías isquémicas del ECG (suministro insuficiente de sangre a un órgano, por lo general debido a una arteria obstruida).
- Leucopenia (disminución del número de glóbulos blancos en la sangre).
- Anemia (disminución del número de glóbulos rojos en la sangre).
- Mielosupresión (disminución de la actividad de la médula ósea, que se manifiesta con la disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- Si tiene fiebre u otros síntomas de infección. Esto puede ser un indicio de una disminución del número de glóbulos blancos en la sangre, lo que aumenta las probabilidades de presentar infecciones asociadas al desarrollo de neutropenia.
- Inflamación de la mucosa de la boca y del tracto digestivo.
- Faringitis (inflamación de las membranas mucosas que recubren la faringe).
- Inflamación de recto y ano.
- Pérdida de apetito.
- Diarrea acuosa.
- Náuseas, vómitos.
- Alopecia (caída del cabello) normalmente transitoria.
- Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie).
- Retraso en la cicatrización de heridas.
- Sangrado de la nariz.
- Fatiga, cansancio, falta de energía.
- Aumento de ácido úrico en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Angina de pecho (dolor severo en el pecho asociado con un suministro insuficiente de sangre al corazón).

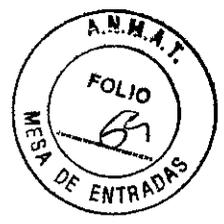
Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes).

- Arritmia (anormalidad en el ritmo cardiaco).
- Infarto de miocardio.
- Isquemia miocárdica (falta de oxígeno en el corazón).
- Miocarditis (enfermedad inflamatoria del musculo cardiaco).
- Insuficiencia cardiaca.
- Miocardiopatía dilatada (un tipo de enfermedad en la que el musculo cardiaco se ve anormalmente agrandado, engrosado y/o endurecido).
- Shock cardiaco.
- Hipotensión (presión arterial baja).
- Somnolencia.
- Deshidratación.
- Infección bacteriana en sangre o tejidos.
- Ulceración y hemorragia gastrointestinal.
- Dolor de cabeza.
- Sensación de desequilibrio e inestabilidad.
- Síntoma similar a la enfermedad de Parkinson (trastorno caracterizado por movimiento progresivo, temblores, rigidez, movimientos lentos).
- Sensación de estar enfermo.
- Alteraciones de la piel: dermatitis, alteraciones cutáneas (p.ej.: piel seca, erosión fisuras, eritema, erupción maculopapulosa y pruriginosa), exantema, urticaria.
- Fotosensibilidad.
- Hiperpigmentación de la piel.


 MARIA PAULA BEZZI
 Apoderada Legal
 Laboratorios Filaxis S.A.


 Dra. Liliann Alassia de Torres
 Directora Técnica
 Laboratorios Filaxis S.A.

4634



- Hiperpigmentación en algunas áreas de la piel o despigmentación cerca de las venas, en general.
- Cambios en las uñas (p.ej.: pigmentación azul superficial y difusa, hiperpigmentación, onicodistrofia, dolor y engrosamiento del lecho ungueal, paroniquia (inflamación del tejido alrededor de la uña)
- Producción excesiva de lágrimas, visión borrosa, alteración del movimiento del ojo, neuritis óptica, visión doble, reducción de la agudeza visual, fotofobia, conjuntivitis, blefaritis (inflamación del párpado), ectropión (el párpado inferior se vuelve hacia afuera), dacriostenosis (obstrucción de los conductos lagrimales).
- Daño de las células hepáticas.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Reacciones alérgicas generalizadas, anafilaxis, choque anafiláctico. Incremento de T4 (tiroxina total), incremento de T3 (triyodotironina).
- Confusión.
- Isquemia cerebral, intestinal y periférica (flujo de sangre insuficiente al cerebro, intestino y órganos periférico).
- Síndrome de Raynaud (palidez repentina y enfriamiento de los dedos de manos y pies)
- Tromboflebitis (inflamación de las venas más cercanas a la piel).
- Tromboembolismo (liberación de trombos en el torrente sanguíneo).

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes).

- Paro cardíaco.
- Muerte cardíaca súbita (muerte inesperada debido a problemas cardíacos).
- Síntomas de leucoencefalopatía (enfermedad que afecta la sustancia blanca del cerebro) incluyendo ataxia (perdida de la capacidad de coordinar el movimiento muscular).
- Dificultad en articulación de las palabras.
- Síndrome cerebeloso agudo.
- Confusión, desorientación, convulsión o coma en pacientes que reciben altas dosis de Fluorouracilo y en pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa.
- Insuficiencia renal.
- Necrosis hepática (casos con desenlace mortal).
- Esclerosis biliar (destrucción de los conductos biliares).
- Inflamación de la vesícula.

Frecuencia desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos obtenidos)

- Neuropatía periférica (debilidad o entumecimiento de brazos y piernas).
- Fiebre.

Reporte de los efectos adversos

Si experimenta alguno de estos efectos adversos o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico de inmediato.

Al informar los efectos adversos puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5- RECORDATORIO

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxia S.A.

Dra. Lilianna Alussia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxia S.A.



4634

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

6- CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Composición de Fluorouracilo Filaxis, solución inyectable

El principio activo es Fluorouracilo y cada frasco ampolla contiene 50 mg/ml. Los otros componentes son: Agua para inyectable, Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar el pH entre: 8,6-9,4.

Presentación

FLUOROURACILO FILAXIS, solución inyectable 250 mg/5 ml x 1 y 12 frasco ampolla.

FLUOROURACILO FILAXIS, solución inyectable 500 mg/10 ml x 1 y 5 frasco ampolla.

FLUOROURACILO FILAXIS, solución inyectable 1 g/20 ml x 1 y 5 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 45.007

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Dra. Lilitana Alassia de Torres - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

4634



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUOROURACILO FILAXIS
FLUOROURACILO
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

ADVERTENCIAS

El Fluorouracilo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos, en particular en el uso de antimetabolitos.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, se recomienda que los pacientes sean hospitalizados durante el curso inicial de la terapia.

El control y manejo adecuado de la terapia y las complicaciones que puedan presentarse solo será posible cuando se disponga de un diagnóstico adecuado y de instalaciones apropiadas para la administración del tratamiento.

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **FLUOROURACILO FILAXIS 250 mg/5 ml** solución inyectable contiene: Fluorouracilo 250 mg. Excipientes: Agua para inyectable, Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 8,6-9,4.

Cada frasco ampolla de **FLUOROURACILO FILAXIS 500 mg/10 ml** solución inyectable contiene: Fluorouracilo 500 mg. Excipientes: Agua para inyectable, Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 8,6-9,4.

Cada frasco ampolla de **FLUOROURACILO FILAXIS 1 g/20 ml** solución inyectable contiene: Fluorouracilo 1 g. Excipientes: Agua para inyectable, Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 8,6-9,4.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC02

INDICACIONES

Fluorouracilo está indicado en el tratamiento de:

- Cáncer colorectal metastásico.
- Tratamiento adyuvante de cáncer de colon y recto.
- Cáncer gástrico avanzado.
- Cáncer de páncreas avanzado.
- Cáncer de esófago avanzado.
- Cáncer de mama avanzado o metastásico.
- Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama invasivo primario operable.
- Carcinoma localmente avanzado e inoperable de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes no tratados previamente.
- Carcinoma localmente recurrente o metastásico de células escamosas de cabeza y cuello.
- Fluorouracilo también es utilizado para el tratamiento paliativo de cáncer de colon, recto, mama, estómago y páncreas, como monodroga o en combinación con otros agentes quimioterápicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

1

MARIA PAULA BEZZI
 Apoderada Legal
 Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alussia de Torres
 Directora Técnica
 Laboratorios Filaxis S.A.

4634



El Fluorouracilo, análogo de pirimidina, corresponde químicamente a 5-Fluoro-2,4 (1H,3H)-pirimidinodiona.

El Fluorouracilo es un análogo del uracilo, un componente del ácido ribonucleico. Se cree que el fármaco funciona como un antimetabolito. Después de la conversión intracelular al desoxinucleótido activo, interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la conversión del ácido desoxiurídílico a ácido timidílico por la enzima celular timidilato sintetasa. El Fluorouracilo también puede interferir con la síntesis de ARN.

FARMACOCINÉTICA

Después de la inyección intravenosa, el Fluorouracilo se distribuye en el agua corporal y desaparece de la sangre en 3 horas. Es captado preferentemente por tejidos y tumores que se dividen activamente, después de la conversión a su nucleótido. El Fluorouracilo atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral.

Después de la inyección intravenosa, la vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 16 minutos y depende de la dosis. Alrededor del 15% de la dosis se excreta inalterada en la orina en 6 horas; más del 90% de ésta se excreta en la primera hora. El resto se metaboliza principalmente en el hígado por la vía de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), de forma similar al uracilo endógeno, a metabolitos inactivos. La insuficiencia hepática puede tener como resultado una metabolización más lenta del Fluorouracilo y puede requerir un ajuste de la dosis.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Fluorouracilo debe administrarse sólo por o bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia en tratamientos citotóxicos, especialmente en el uso de antimetabolitos.

Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y con frecuencia durante el tratamiento. Los riesgos y beneficios para cada paciente individual deben ser considerados cuidadosamente antes de cada tratamiento.

Fluorouracilo se puede administrar por inyección intravenosa en forma de bolo, infusión intravenosa o infusión intravenosa continua en esquemas que pueden comprender varios días.

Las dosis a administrar de Fluorouracilo dependen por un lado del tipo de carcinoma que se va a tratar, del estado general y tratamiento previo del paciente, y por otro lado del protocolo de tratamiento elegido y si el Fluorouracilo se va a administrar solo o en combinación con otro tratamiento. Los regímenes de tratamiento varían de acuerdo a la combinación de Fluorouracilo con otros agentes citotóxicos o con el uso concomitante de ácido folínico. Es fundamental seguir las indicaciones del esquema de tratamiento seleccionado para lograr los resultados esperados.

El número de ciclos de tratamiento deberá ser determinado por el médico, de acuerdo al esquema de tratamiento seleccionado teniendo en cuenta el éxito del tratamiento y la tolerabilidad en pacientes individuales.

El tratamiento inicial deberá ser administrado en el hospital.

Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con:

1. Caquexia.
2. Intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores.
3. Depresión de la médula ósea.
4. Insuficiencia hepática o renal.

Se recomienda la siguiente pauta general para uso como monoterapia:

4634



Tratamiento inicial:

Fluorouracilo puede administrarse en forma de infusión o inyección intravenosa, pero normalmente se prefiere la primera opción debido a su menor toxicidad con esta modalidad de administración.

- Infusión intravenosa:

Dosis habituales de 15 mg/kg de peso corporal o 600 mg/m² de superficie corporal (hasta un máximo de 1 g/día), en 500 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución inyectable de dextrosa al 5% administradas por infusión intravenosa a una velocidad de 40 gotas por minuto durante 4 horas (infusión lenta). Como alternativa, la dosis diaria se puede infundir durante 30-60 minutos o se puede administrar como una infusión continua durante 24 horas. La infusión se puede repetir diariamente hasta alcanzar una dosis total de 12-15 g.

- Inyección intravenosa:

Dosis habituales de 12 mg/kg de peso corporal o 480 mg/m² de superficie corporal administrada durante 3 días y, a continuación, si no hay indicios de toxicidad (estomatitis, diarrea, leucopenia o trombocitopenia), 6 mg/kg o 240 mg/m² en días alternos durante otras 3 dosis (5-7 días 5-7-9). Una pauta alternativa consiste en 15 mg/kg en forma de inyección intravenosa única una vez a la semana a lo largo del ciclo.

- Tratamiento de mantenimiento:

Un ciclo intensivo inicial puede ir seguido por una terapia de mantenimiento, siempre que no haya efectos tóxicos significativos. En todos los casos, los efectos adversos tóxicos deben desaparecer antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento puede proseguir con inyecciones intravenosas de 5-10 mg/kg de peso corporal o 200-400 mg/m² de superficie corporal a intervalos semanales.

Otra formas de administración

- Infusión intraarterial:

Se pueden administrar 5-7,5 mg/kg de peso corporal o 200-300 mg/m² de superficie corporal diarios por infusión intraarterial continua de 24 horas.

- En combinación con otros agentes citostáticos y/o radiación:

El Fluorouracilo se puede usar con otros agentes citostáticos y/o radiación. En este caso puede modificarse la dosis normal.

Adultos y pacientes de edad avanzada

Adultos y pacientes de edad avanzada tratados con Fluorouracilo deben ser controlados antes de cada dosis para evaluar la toxicidad hematológica (recuento de plaquetas, leucocitos, granulocitos), toxicidad gastrointestinal (estomatitis, diarrea, sangrado del tracto gastrointestinal) y toxicidad neurológica. Si fuera necesario, la dosis de Fluorouracilo puede ser reducida o interrumpida.

La necesidad de ajustar la dosis o la interrupción del medicamento depende de la aparición de efectos indeseables. Toxicidades hematológicas tales como reducción de leucocitos ($\leq 3.500/\text{mm}^3$) y/o recuentos de plaquetas ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) puede requerir interrupción del tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser decidida por el médico dependiendo de la situación clínica del paciente.

Cáncer colorectal

Fluorouracilo se utiliza en el tratamiento de cáncer de colon y recto en diferentes regímenes de tratamiento. Fluorouracilo se utiliza preferentemente en combinación con ácido folínico. En los regímenes de tratamiento usados comúnmente también se combinan Fluorouracilo y ácido folínico con otros agentes quimioterapéuticos como Irinotecán, Oxaliplatino o ambos.

El rango de dosis comúnmente utilizada de Fluorouracilo varía desde 200-600 mg/m² de superficie corporal. La dosis también varía dependiendo de la administración en bolo intravenoso o por infusión intravenosa continua.

4634



Los esquemas varían dependiendo del régimen de quimioterapia, y la dosis de Fluorouracilo puede repetirse semanalmente, cada mes o cada dos meses. El número de ciclos varía con los regímenes de tratamiento utilizados y también depende de la decisión clínica basada en el éxito del tratamiento y la tolerabilidad individual del paciente.

Cáncer de mama

Fluorouracilo se utiliza comúnmente en los regímenes de quimioterapia en combinación con Ciclofosfamida y Metotrexato (CMF) o Epirubicina y Ciclofosfamida (FEC) o Metotrexato y Leucovorina (MFL). El rango de dosis habitual es de 500-600 mg/m² de superficie corporal en forma de bolo intravenoso y repetida cada 3-4 semanas según sea necesario. En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo primario, el tratamiento suele continuar durante 6 ciclos.

Cáncer gástrico y cáncer de la unión gastroesofágica

Quimioterapia pre y post operatoria con el régimen ECF (Epirubicina, Cisplatino, Fluorouracilo) es la recomendada actualmente. La dosis recomendada de Fluorouracilo es 200 mg/m² de superficie corporal por día administrado por infusión intravenosa continua, por 3 semanas. Se recomiendan 6 ciclos de tratamiento, pero esto depende del éxito del tratamiento y la tolerabilidad del paciente individual.

Cáncer esofágico

Fluorouracilo se utiliza comúnmente en combinación con Cisplatino; o Cisplatino y Epirubicina; o Epirubicina y Oxaliplatino. La dosis varía entre 200-1000 mg/m² de superficie corporal por día por infusión intravenosa continua durante varios días y repetida cíclicamente dependiendo del régimen.

Se recomienda, para el cáncer que involucra la parte inferior del esófago, la quimioterapia pre y post operatoria con régimen ECF (Epirubicina, Cisplatino, Fluorouracilo).

La dosis recomendada de Fluorouracilo es de 200 mg/m² de superficie corporal por día administrado por infusión intravenosa continua por 3 semanas y se repite cíclicamente.

En cuanto a la administración de Fluorouracilo/Cisplatino en combinación con radioterapia, deberán seguirse las recomendaciones internacionales.

Cáncer de páncreas

Fluorouracilo se utiliza preferentemente en combinación con el ácido folínico o Gemcitabina. La dosis varía entre 200-500 mg/m² de superficie corporal, por día en forma de bolo intravenoso o infusión intravenosa, dependiendo del régimen y repetido cíclicamente.

Cáncer de cabeza y cuello

Fluorouracilo se utiliza preferentemente en combinación con Cisplatino o Carboplatino. La dosis varía entre 600-1200 mg/m² de superficie corporal por día como infusión intravenosa continua durante varios días y repetida cíclicamente dependiendo del régimen.

En cuanto a la administración de Fluorouracilo/Cisplatino o Carboplatino en combinación con la radioterapia, deberán seguirse las recomendaciones internacionales.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática:

Se aconseja precaución y puede ser que se necesite reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Fluorouracilo no está recomendado para uso en niños debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de la dosis.



Instrucciones de uso

Preparación de la forma de dosificación

Fluorouracilo Filaxis solución inyectable debe mezclarse con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución inyectable de dextrosa al 5% para su administración mediante infusión intravenosa.

La introducción de dispositivos en el frasco ampolla se debe hacer con un dispositivo estéril; no se recomienda el uso de aguja y jeringa debido al riesgo de escapes y contaminación microbiológica y de partículas. Se deben usar técnicas asépticas apropiadas, bajo campana de flujo laminar.

Cualquier porción no usada se debe descartar dentro de una hora.

4631

Estabilidad

Las soluciones diluidas de Fluorouracilo Filaxis son estables física y químicamente en condiciones de uso durante 24 horas a 25°C en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución inyectable de dextrosa al 5%, en concentración de Fluorouracilo de 0,98 mg/ml.

Fluorouracilo Filaxis puede decolorarse levemente durante el almacenamiento, pero su potencia y su seguridad no se ven afectadas.

Si se forma un precipitado debido a la exposición a bajas temperaturas, se debe redisolver por calentamiento a 60°C y agitando vigorosamente. Luego dejar enfriar a temperatura corporal antes de usar.

El producto se debe desechar si la solución presenta un color marrón o amarillo oscuro.

Los medicamentos a ser administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración, antes de ser administrados. Si se observa la presencia de partículas, no deben ser administrados.

Desde el punto de vista microbiológico el producto debe usarse inmediatamente, de lo contrario las condiciones y tiempo de almacenamiento es responsabilidad del usuario.

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para su infusión.

Fluorouracilo es irritante en contacto con la piel y mucosas y por lo tanto deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, llevar siempre guantes impermeables cuando se manipule un frasco ampolla que contengan Fluorouracilo. En caso de contacto con la piel o los ojos, el área afectada se debe lavar con abundante agua o solución salina.

La crema de hidrocortisona al 1% se puede usar para tratar el escozor transitorio de la piel. Se debe consultar con un médico si los ojos están afectados o si se inhala o ingiere la preparación.

Si el medicamento se derrama debe limpiarse la superficie con material absorbente y todo el material contaminado desechar en contenedor para residuos citotóxicos.

Fluorouracilo no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

Incompatibilidades

El Fluorouracilo es incompatible con ácido fólico, Carboplatino, Cisplatino, Citarabina, Diazepam, Doxorubicina, Droperidol, Filgrastim, nitrato de galio, Metotrexato, Metoclopramida, Morfina, Ondansetrón, nutrición parenteral, Vinorelbina y otras antraciclinas.

Las soluciones formuladas son alcalinas y se recomienda evitar las mezclas con fármacos o preparaciones ácidas.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliann Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

El Fluorouracilo está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al Fluorouracilo o a otro componente del producto.
- Infecciones graves (p.ej.: herpes zóster, varicela).
- Pacientes gravemente debilitados.
- Depresión de la médula ósea debido a radioterapia o al tratamiento con otros antineoplásicos.
- Tratamiento de neoplasias no malignas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

4634

Fluorouracilo no se debe administrar en combinación con Brivudina, Sorivudina y análogos. La Brivudina, Sorivudina y análogos son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el Fluorouracilo, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver advertencias e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Fluorouracilo no se debe administrar a pacientes homocigotas para la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

ADVERTENCIAS

Fluorouracilo sólo debe ser administrado por o bajo la estrecha supervisión de un médico especializado en el uso de antimetabolitos y que disponga de las instalaciones necesarias para el control periódico de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después de la administración.

Todos los pacientes deben ser ingresados en el hospital para el tratamiento inicial.

Fluorouracilo es un fármaco altamente tóxico con un estrecho margen de seguridad. La relación entre la dosis efectiva y la dosis tóxica es pequeña y la respuesta terapéutica es improbable sin cierta toxicidad. Por tanto, se debe tener precaución en la selección de los pacientes y el ajuste de la dosis. El tratamiento se deberá interrumpir en caso de toxicidad severa. La mayoría de las manifestaciones más comunes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea las cuales pueden ser limitantes de la dosis.

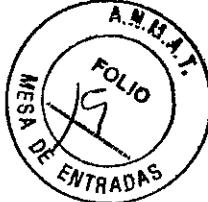
El tratamiento adecuado con Fluorouracilo normalmente produce leucopenia, alcanzándose el valor más bajo del recuento de leucocitos (nadir) por lo general entre los días 7 y 14 del primer ciclo, pero en ocasiones se ha retrasado hasta el día 20. Normalmente, la recuperación de los valores hematimétricos se produce luego de 30 días desde la administración del ciclo. Se recomienda un control frecuente de las 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. Si el recuento total es inferior a 2.000/mm³, y especialmente si hay granulocitopenia, se recomienda emplazar al paciente en aislamiento protector en el hospital y tratarlo con las medidas apropiadas para prevenir una infección sistémica.

El tratamiento también se debe postergar si el paciente presenta úlceras bucales o indicio de efectos adversos gastrointestinales tales como estomatitis, diarrea, hemorragia digestiva o hemorragia en cualquier lugar.

Se han informado casos aislados de angina, anomalías del ECG y, en raras ocasiones, infarto de miocardio tras la administración de Fluorouracilo. Por tanto, se debe tener precaución al tratar pacientes que experimenten dolor torácico durante los ciclos de tratamiento o en pacientes con antecedentes de cardiopatía.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

[Signature]
Dra. Liliand Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel importante en el metabolismo del Fluorouracilo. Ha habido informes de mayor toxicidad del Fluorouracilo en pacientes con actividad reducida o deficiencia de DPD. Si procede, está indicada la determinación de la actividad de la enzima DPD antes del tratamiento con 5-fluoropirimidinas.

Los análogos de nucleósidos, p.ej.: Brivudina y Sorivudina, que alteran la actividad de la DPD pueden provocar mayores concentraciones plasmáticas y aumentar la toxicidad de las fluoropirimidinas (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Por tanto, se debe mantener un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de Fluorouracilo y Brivudina, Sorivudina o análogos.

En el caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con Fluorouracilo, se deben tomar medidas efectivas para reducir la toxicidad del Fluorouracilo. Se recomienda la hospitalización inmediata e iniciar todas las medidas precisas para evitar las infecciones sistémicas y la deshidratación.

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.

Combinación de Fluorouracilo y ácido folínico: El ácido folínico se usa ampliamente para modular los efectos del Fluorouracilo y se ha convertido en el fármaco de elección. Cuando el Fluorouracilo y ácido folínico se utilizan en combinación la dosis de Fluorouracilo debe reducirse más frecuentemente debido a episodios de toxicidad que cuando Fluorouracilo se utiliza solo como monodroga. La toxicidad observada en los pacientes tratados con esquemas en combinación es cualitativamente similar a los observados en pacientes tratados con Fluorouracilo solo.

La toxicidad gastrointestinal se observa con mayor frecuencia y puede ser más grave o incluso poner en peligro de vida (sobre todo la estomatitis y diarrea). En los casos graves el tratamiento con Fluorouracilo y ácido folínico debe ser interrumpido e iniciar la terapia intravenosa de apoyo.

Especial cuidado se debe tomar en el tratamiento de pacientes de edad avanzada o debilitados dado que estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de toxicidad severa o grave.

PRECAUCIONES

Información para los pacientes

Los pacientes deben ser informados de los efectos adversos de Fluorouracilo. Los pacientes deben consultar a su médico en caso de estomatitis (úlceras leves a moderadas) y/o diarrea (deposiciones acuosas o movimientos intestinales aumentados). Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de la alopecia, por lo general transitoria, como resultado de la terapia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha informado que diversos agentes modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del Fluorouracilo. Los fármacos más habituales incluyen Metotrexato, Metronidazol, Leucovorina (ácido folínico), Interferón alfa y Allopurinol.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



Tanto la eficacia como la toxicidad de Fluorouracilo pueden aumentar cuando Fluorouracilo se utiliza en combinación con el ácido folínico. Los efectos adversos pueden ser más pronunciados y se puede producir diarrea severa. Se han observado diarreas potencialmente mortales cuando se administra 600 mg/m² de Fluorouracilo (en bolo IV una vez por semana) junto con ácido folínico.

La cardiotoxicidad de las antraciclinas puede aumentar, cuando se administran concomitantemente con Fluorouracilo.

4634

El Fluorouracilo no se debe administrar conjuntamente con Clozapina debido al mayor riesgo de agranulocitosis.

Se ha informado de mayor incidencia de infarto cerebral en pacientes con cáncer orofaríngeo tratados con Fluorouracilo y Cisplatino.

Se ha informado de marcadas elevaciones del tiempo de protrombina y RIN en un número reducido de pacientes estabilizados con un tratamiento con Warfarina tras el inicio del régimen con Fluorouracilo.

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel importante en el metabolismo del Fluorouracilo. Los medicamentos que afectan a la actividad de la DPD, tal como los análogos de nucleósidos (ej. Brivudina, Sorivudina) pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de Fluorouracilo u otras fluropirimidinas y, por ende, una mayor toxicidad. Se recomienda un intervalo de tiempo de como mínimo 4 semanas entre la toma de Fluorouracilo y Brivudina, Sorivudina y análogos (ver advertencias).

Cimetidina, Metronidazol e Interferón pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Fluorouracilo, aumentando la toxicidad del Fluorouracilo.

Los pacientes tratados de forma concomitante con Fluorouracilo y Fenitoína, deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad de un aumento del nivel de Fenitoína en sangre y consecuentemente aparición de síntomas de toxicidad por Fenitoína.

En los pacientes que recibieron Ciclofosfamida, Metotrexato y Fluorouracilo, la adición de diuréticos de tiazida resultaron en una disminución más pronunciada del número de granulocitos en comparación con los pacientes que no recibieron tiazidas.

En los pacientes que recibieron Fluorouracilo en combinación con Levamisol, se ha observado frecuentemente hepatotoxicidad (aumento de fosfatasa alcalina, transaminasas y/o bilirrubina).

La terapia de combinación con Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo y Tamoxifeno, en pacientes con cáncer de mama, aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos.

La coadministración de Vinorelbina y Fluorouracilo/ácido folínico puede producir mucositis potencialmente mortal (muy severa).

Fluorouracilo en combinación con otras sustancias mielosupresores, puede requerir el ajuste de dosis.

Radioterapia concomitante o previa puede requerir reducción de la dosis.

El Fluorouracilo mejora la acción de otros fármacos citostáticos y de la radioterapia.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas a virus vivos y/o virus inactivados en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos que reciben quimioterapia citotóxica con Fluorouracilo, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna a virus vivo y/o inactivado debe evitarse en los pacientes tratados con Fluorouracilo. Se debe evitar el contacto con personas que han sido tratadas recientemente con vacunas del virus de la polio.



Pruebas de laboratorio

Se recomienda el recuento diferencial de leucocitos y plaquetas antes de cada ciclo.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Fluorouracilo. Sin embargo, no hubo evidencia de carcinogenicidad en pequeños grupos de ratas que recibieron Fluorouracilo por vía oral a dosis de 0,01; 0,3; 1 o 3 mg por rata 5 días por semana durante 52 semanas, seguido por un período de observación de seis meses. Además, en otros estudios se administraron 33 mg/kg de Fluorouracilo por vía intravenosa a ratas macho una vez a la semana durante 52 semanas, seguido por la observación para el resto de sus vidas sin evidencia de carcinogenicidad. Los ratones hembra que recibieron 1 mg de Fluorouracilo por vía intravenosa una vez a la semana durante 16 semanas, con ningún efecto sobre la incidencia de adenomas pulmonares. Sobre la base de los datos disponibles, no se puede evaluar el riesgo carcinogénico de Fluorouracilo para el ser humano.

Mutagénesis

La transformación oncogénica de fibroblastos de embrión de ratón ha sido inducida *in vitro* por Fluorouracilo, pero la relación entre oncogenicidad y mutagenicidad no está clara. Fluorouracilo ha demostrado ser mutagénico para varias cepas de *Salmonella typhimurium*, incluyendo TA 1535, TA 1537 y TA 1538, y *Saccharomyces cerevisiae*, aunque no se encontró evidencia de mutagenicidad para cepas de *Salmonella typhimurium* TA 92, TA 98 y TA 100. Además, se observó un efecto positivo en el ensayo de micrónúcleos en células de médula ósea del ratón, y Fluorouracilo en concentraciones muy elevadas produce roturas cromosómicas en fibroblastos de hámster *in vitro*.

Trastornos de la Fertilidad

Fluorouracilo no se ha estudiado de manera adecuada en los animales para permitir una evaluación de sus efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general. Sin embargo, las dosis de 125 o 250 mg/kg, administradas por vía intraperitoneal, han mostrado que pueden inducir aberraciones cromosómicas y cambios en la organización cromosómica de las espermatogonias en ratas. La diferenciación en espermatogonias también se inhibió por Fluorouracilo, lo que resulta en infertilidad transitoria. Sin embargo en estudios con una cepa de ratón que es sensible a la inducción de anomalías de la cabeza del esperma después de la exposición a una variedad de mutágenos y carcinógenos químicos, Fluorouracilo no produjo ninguna anomalía en dosis orales de hasta 80 mg/g/día. En ratas hembras, Fluorouracilo, administrado por vía intraperitoneal a dosis semanales de 25 o 50 mg/kg por 3 semanas durante la fase preovulatoria de la ovogénesis, redujo significativamente la incidencia de apareamientos fértiles, retrasó el desarrollo de pre- y post-implantación de embriones, aumentó la incidencia de letalidad pre-implantación y anomalías cromosómicas inducidas en estos embriones. En un estudio limitado en conejos, con una dosis única de 25 mg/kg de Fluorouracilo o 5 dosis diarias de 5 mg/kg no se observó ningún efecto sobre la ovulación, pareció no afectar la implantación y sólo tenía un efecto limitado en la destrucción del cigoto. Se podría esperar que compuestos tales como Fluorouracilo, que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y proteínas puedan tener efectos adversos sobre la gametogénesis.



Embarazo

Embarazo categoría D.

Fluorouracilo Filaxis está contraindicado en el embarazo (ver contraindicaciones).

Aunque no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se han notificado defectos en el feto y abortos. Fluorouracilo ha demostrado ser teratogénico en animales de laboratorio, en dosis que van de 1 a 3 veces la dosis recomendada en terapéutica humana.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento. En caso de ser necesaria la administración de este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto (ver carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad). Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo. El Fluorouracilo se debe usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial compensa el riesgo para el feto.

Los hombres deben evitar concebir un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento con Fluorouracilo. Se debe buscar asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento dado que el tratamiento con Fluorouracilo puede causar esterilidad irreversible.

Lactancia

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

Fluorouracilo Filaxis está contraindicado en la lactancia (ver contraindicaciones)

Empleo en pediatría

No ha sido establecida la seguridad y eficacia en niños.

Empleo en insuficiencia hepática y renal

Fluorouracilo se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática o ictericia.

Excipientes

Fluorouracilo Filaxis solución inyectable contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas bajas en sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios realizados sobre el efecto de Fluorouracilo en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, todo paciente que experimente algún efecto que modifique la capacidad de conducir (náuseas o vómitos, efectos sobre el sistema nervioso, cambios visuales) no debe conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes

Mielosupresión (Aparición: 7-10 días, Nadir: 9-14 días, Recuperación: 21-28 días), neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia y pancitopenia.



4634

Trastornos del sistema inmunológico:Muy frecuentes

Broncoespasmo, inmunodepresión con un mayor riesgo de infección.

Raras

Reacciones alérgicas generalizadas, anafilaxis, choque anafiláctico.

Trastornos endocrinos:Raras

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

Trastornos del metabolismo y la nutrición:Muy frecuentes

Hiperuricemia.

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 Fluorouracilo y en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, insuficiencia renal.

Frecuencia desconocida

Se puede producir neuropatía periférica.

Trastornos oculares:Poco frecuentes

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

Trastornos cardiacos:Muy frecuentes

Anomalías isquémicas en el ECG.

Frecuentes

Angina de pecho - dolor torácico.

Poco frecuentes

Arritmia, infarto de miocardio, isquemia del miocardio, miocarditis, insuficiencia cardiaca, miocardiopatía dilatada, shock cardiaco.

Muy raras

Paro cardiaco, muerte cardiaca 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 vascularesRaras

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

Poco frecuentes

Hipotensión.



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.

4634

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes

Daño de las células hepáticas.

Muy raras

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

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 y progresa con dolor espontáneo y a la palpación. Se asocia a edema simétrico y eritema de la mano y el pie.

Poco frecuentes

Dermatitis, alteraciones cutáneas (p.ej.: piel seca, erosión fisuras, eritema, erupción maculopapulosa y pruriginosa), 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 aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes

Trastorno de la espermatogenesis y de la ovulación.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Muy frecuentes

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

Frecuencia no conocida

Fiebre.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas y signos de la sobredosis son cualitativamente similares a las reacciones adversas pero habitualmente son más pronunciados. Sobre todo, se pueden producir las siguientes reacciones adversas: náuseas, vómitos, diarreas, úlcera y hemorragia gastrointestinal, depresión de la médula ósea (incluida trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis).

El tratamiento consiste en la interrupción del fármaco y medidas de apoyo.

No existe un antídoto específico.

Deberán monitorizarse durante al menos 4 semanas los parámetros hematológicos de todos aquellos pacientes que hayan sido expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo. En caso de que aparezcan anomalías, se deberá instaurar el tratamiento más adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 -6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

PRESENTACIÓN

FLUOROURACILO FILAXIS, 250 mg/5 ml x 1 y 12 frasco ampolla.
FLUOROURACILO FILAXIS, 500 mg/10 ml x 1 y 5 frasco ampolla.
FLUOROURACILO FILAXIS, 1 g/20 ml x 1 y 5 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION y ALMACENAMIENTO

FLUOROURACILO FILAXIS, solución inyectable, debe conservarse entre 15 y 30°C y protegido de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 45.007

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

63
L.
If