



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-126572876-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-126572876-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIOSULES / FLUORURACILO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FLUORURACILO 500 mg; aprobado por Certificado N° 48.665.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIOSULES / FLUORURACILO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION

INYECTABLE, FLUORURACILO 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-68646673-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-68646824-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°48.665 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-126572876-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.27 17:51:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.27 17:51:48 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

TRIOSULES

FLUOROURACILO 500 mg

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Advertencia

Se recomienda que Fluorouracilo sea administrado únicamente por o bajo la supervisión de un profesional habilitado y con experiencia en quimioterapia contra el cáncer. Asimismo dicho profesional debe tener conocimiento respecto del uso de potentes metabolitos. Debido a la posibilidad de que se evidencien reacciones tóxicas severas, se recomienda que los pacientes permanezcan internados por lo menos durante el curso inicial de la terapia.

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Triosules y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Triosules
3. Cómo usar Triosules
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Triosules

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Triosules y para qué se utiliza

Triosules contiene el principio activo fluorouracilo. Es un medicamento contra el cáncer.

Se usa para tratar muchos tipos de cánceres comunes, especialmente los cánceres de intestino grueso, esófago, páncreas, estómago, cabeza, cuello y mama. Puede usarse en combinación con otros medicamentos contra el cáncer y radioterapia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Triosules

No use Triosules

si usted es alérgico (hipersensible) al fluorouracilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento incluidos en la composición informada en el punto 6.

- si tiene infecciones graves (p. ej. herpes zóster, varicela).

si su tumor no es maligno.

- si se encuentra muy debilitado a causa de una larga enfermedad.

si su médula ósea se ha dañado debido a otros tratamientos (incluida la radioterapia).

- si está tomando brivudina, sorivudina o análogos (medicamentos antivirales).

si está embarazada o en periodo de lactancia.

- si tiene insuficiencia hepática grave

- si es homocigoto para la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

- si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Triosules.

Tenga especial cuidado con Triosules:

- si el número de células en sangre disminuye demasiado (se le harán análisis de sangre para comprobarlo).

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

- si tiene úlceras orales, fiebre o hemorragia en cualquier sitio del cuerpo o debilidad (estos síntomas pueden ser consecuencia de un número muy reducido de células en la sangre)
- si tiene problemas renales.
- si tiene algún problema hepático, incluida la ictericia (piel amarillenta).
- si tiene problemas cardiacos. Informe a su médico si experimenta cualquier dolor en el pecho durante el tratamiento.
- si tiene una actividad reducida o deficiencia de la enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa).
- si ha recibido radiación en la zona pélvica a una dosis elevada.
- si tiene reacciones adversas gastrointestinales (estomatitis, diarrea, sangrado del tracto gastrointestinal) o hemorragia en cualquier otro sitio.
- si sabe que tiene una deficiencia parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- si tiene problemas de corazón. Informe a su médico si sufre dolor en el pecho durante el tratamiento.
- si es familiar de una persona con deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Deficiencia de DPD: la deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que este en tratamiento con ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Fluorouracilo, tendrá un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves (indicados en el punto 4, Posibles efectos adversos). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene ninguna actividad de la enzima, no debe tomar Triosules. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial), es posible que el médico le prescriba una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, todavía podrían producirse efectos adversos graves y potencialmente mortales.

Uso de Triosules con otros medicamentos

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente otros medicamentos o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Metotrexato (un medicamento contra el cáncer, la artritis o psoriasis)
- Metronidazol (un antibiótico)
- Leucovorina cálcica (también denominada folinato cálcico - usada para reducir los efectos nocivos de los medicamentos contra el cáncer)
- Alopurinol (usado para tratar la gota)
- Warfarina (usada para tratar coágulos sanguíneos)
- Interferón alfa 2a; brivudina, sorivudina y análogos (estos últimos, medicamentos antivirales)
- Cisplatino (un medicamento contra el cáncer)
- Fenitoína (usado para controlar la epilepsia, las convulsiones y las arritmias del corazón)
- Vacunas
- Vinorelbina (un medicamento anticancerígeno)
- Ciclofosfamida (un medicamento anticancerígeno)
- Levamisol (una enfermedad para tratar infecciones de gusanos)
- Tamoxifeno (un medicamento anticancerígeno)

Los medicamentos anteriores interfieren en el efecto del Fluorouracilo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. No debe tomar este medicamento si está embarazada o planeando quedarse embarazada. Si es una mujer en edad fértil debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras use este medicamento y al menos durante los 6 meses posteriores. Si se queda embarazada mientras recibe este tratamiento, informe a su médico y busque asesoramiento genético.

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

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Si es un hombre, debe evitar concebir un hijo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al cese del tratamiento con Fluorouracilo. El tratamiento con Fluorouracilo puede causar esterilidad irreversible y es recomendable que reciba asesoramiento sobre la posibilidad de conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas porque el Fluorouracilo puede producir efectos adversos como náuseas y vómitos. También puede producir acontecimientos adversos sobre el sistema nervioso y cambios en la visión. Si experimenta cualquiera de estos efectos, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ya que puede alterar su capacidad para conducir o manejar máquinas.

Triosules contiene sodio

Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes con una dieta controlada de sodio.

3. Cómo usar Triosules

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 estado 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. Los ciclos siguientes se pueden administrar de acuerdo con su respuesta al tratamiento. También puede recibir el tratamiento en combinación con la radioterapia.

Si bien la solución de Fluorouracilo puede perder levemente su color durante su almacenamiento, la potencia y seguridad no se ven afectadas.

“Si se forma un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas redisolver mediante calentamiento a 60°C con agitación

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

vigorosa.

Dejar enfriara hasta llegar a 37°C antes de usar.”

“Si luego del tratamiento detallado anteriormente se continúa observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.”

Antes de la administración, el medicamento se puede diluir con una solución de glucosa, solución salina o agua para preparaciones inyectables. Se le administrará a través de una vena o una arteria. Si se le administra en una vena, puede ser como inyección normal o como inyección lenta por goteo (perfusión). Si se le administra a través de una arteria, se le administrará como una perfusión.

Si usa más Triosules del que debe

Dado que este medicamento se le administrará mientras esté en el hospital es poco probable que reciba demasiado o demasiado poco; sin embargo, hable con su médico o farmacéutico si tiene alguna preocupación.

Se le practicarán análisis de sangre durante y después del tratamiento con Triosules para controlar los niveles de células en sangre, y cabe la posibilidad de que deba cesar el tratamiento si el número de glóbulos blancos es demasiado bajo.

Se pueden producir náuseas, vómitos, diarrea, mucositis grave y úlceras y hemorragias gastrointestinales si recibe demasiado Fluorouracilo.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A Posadas (011) 4654 – 6648 / 658 – 7777”

4. Posibles efectos adversos

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

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente a su médico:

- reacción alérgica grave – puede experimentar picor (urticaria), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que podría causar dificultades para tragar o respirar) o sentir que va a desmayarse.
- dolor en el pecho
- heces con rastros de sangre o negras
- dolor en la boca o aparición de úlceras
- entumecimiento, hormigueo o temblor en las manos o pies
- aceleración del ritmo del corazón y falta de aliento
- sensación de confusión o de inestabilidad estando de pie, problemas de coordinación de brazos y piernas, dificultad al pensar o hablar, problemas de visión o memoria
- dolor en el pecho
- dificultad para respirar

Estos son efectos adversos graves y puede necesitar atención médica urgente.

Efectos adversos muy frecuentes:

- Anomalías isquémicas en el ECG (un aporte insuficiente de sangre a un órgano, normalmente debido a la obstrucción de una arteria)
- Neutrocitopenia (nivel anormalmente bajo de neutrófilos en la sangre)
- Leucocitopenia (número anormalmente bajo de leucocitos en el torrente sanguíneo)
- Anemia (estado en el que la masa de glóbulos rojos circulantes es insuficiente)
- Pancitopenia (un trastorno en el que la médula ósea reduce mucho o cesa la producción de células sanguíneas)
- Disminución de la producción de las células sanguíneas
- Fiebre alta y acusado descenso de los granulocitos circulantes
- Inflamación de las paredes de la boca y el tubo digestivo

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

- Faringitis (inflamación de la pared mucosa de la faringe)
- Inflamación del recto o del ano • Pérdida de apetito • Diarrea acuosa
- Náuseas • Vómitos • Caída del cabello (especialmente en mujeres)
- Retraso en la cicatrización de heridas • Sangrado de la nariz
- Síndrome mano-pie (una reacción tóxica de la piel) • Debilidad
- Inflamación de los tejidos mucosos de la boca
- Inflamación del esófago • Malestar • Aumento de ácido úrico en sangre
- Infecciones

Efectos adversos frecuentes

- Angina de pecho (dolor grave en el pecho asociado a un aporte insuficiente de sangre al corazón)
- Recuento bajo de leucocitos acompañado de fiebre

Efectos adversos poco frecuentes

- Arritmia cardíaca • Ataque cardíaco
- Isquemia de miocardio (reducción del aporte de oxígeno al músculo cardíaco)
- Miocarditis (enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco)
- Insuficiencia cardíaca
- Miocardiopatía dilatada (un tipo de enfermedad cardíaca en el que el músculo cardíaco es anormalmente grande, grueso y/o endurecido)
- Shock cardíaco • Hipotensión • Somnolencia • Deshidratación
- Infección bacteriana en el torrente sanguíneo o en los tejidos corporales
- Úlcera y hemorragia gastrointestinal, desprendimiento de la piel
- Movimientos rítmicos de los ojos • Dolor de cabeza
- Sensaciones de desequilibrio e inestabilidad
- Síntomas de la enfermedad de Parkinson (un trastorno progresivo del movimiento marcado por temblores, rigidez, movimientos lentos)
- Signos piramidales • Sensación de estar enfermo • Inflamación de la piel
- Alteraciones de la piel, p. ej. piel seca, erosión con fisuras, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea maculopapulosa y pruriginosa (erupción cutánea originada en las extremidades inferiores y que se propaga a los brazos y después al pecho)

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

- Una erupción de la piel que acompaña a determinadas enfermedades infecciosas
- Aparición de habones que provocan picor en la piel
- 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, distrofia de las uñas, dolor y engrosamiento del lecho ungueal)
- Paroniquia (inflamación del tejido que rodea las uñas de los dedos de las manos)
- Inflamación de la matriz de la uña con formación de pus y desprendimiento de la uña
- Trastorno de la producción de esperma u óvulos
- Daño de las células hepáticas • Secreción de lágrimas • Visión borrosa
- Inflamación o enrojecimiento del recubrimiento de la parte blanca del ojo y la parte inferior del párpado
- Trastorno del movimiento de los ojos
- Neuritis óptica (trastorno de la visión caracterizada por la inflamación del nervio óptico)
- Visión doble • Reducción de la agudeza visual
- Excesiva sensibilidad a la luz, aversión a la luz solar y a los lugares bien iluminados
- Enfermedad ocular caracterizada por una inflamación crónica de los párpados
- Pliegue del párpado hacia fuera
- Oclusión de los conductos lagrimales • Euforia
- Descamación de tejidos (desprendimiento de una capa de tejido muerto del resto de tejido en forma de herida, úlcera o inflamación)

Efectos adversos raros

- Riego sanguíneo insuficiente en el cerebro, intestinos y órganos periféricos
- Decoloración de los dedos de las manos, de los dedos de los pies y ocasionalmente de otras áreas
- Reacción alérgica generalizada

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

- Inflamación de las venas causada por un coágulo
- Reacción alérgica grave que afecta a todo el cuerpo (reacción anafiláctica)
- Formación de coágulos en los vasos sanguíneos, tanto en venas como en arterias
- Vasodilatación sistémica (ensanchamiento de los vasos sanguíneos) que provoca una bajada de la tensión arterial
- Puede darse estado de confusión reversible
- Incremento de T4 (tiroxina total), incremento de T3 (triyodotironina total)

Efectos adversos muy raros

- Paro cardíaco (cese repentino del latido cardíaco y de la función cardíaca)
- Muerte cardíaca súbita (muerte inesperada debido a problemas cardíacos)
- Síntomas de leucoencefalopatía (enfermedades que afectan a la materia blanca del cerebro), incluyendo ataxia (pérdida de la habilidad para coordinar el movimiento muscular) • Síndrome cerebeloso agudo
- Dificultad en la articulación de palabras • Confusión
- Confusión mental o trastorno de la conciencia, sobre todo relativa al tiempo, lugar o a la identidad
- Pérdida parcial o total de la capacidad de comunicación verbal o con palabras escritas • Debilidad muscular anormal o fatiga
- Convulsión o coma en pacientes que han recibido altas dosis de fluorouracilo o en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa
- Fallo renal • Daño de las células hepáticas (con desenlace fatal)
- Inflamación de la vesícula biliar • Parada cardíaca • Desorientación
- Destrucción lenta y progresiva de los pequeños conductos biliares

Frecuencia desconocida: no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

- Fiebre
- Entumecimiento o debilidad de brazos y piernas
- Decoloración de las venas próxima al lugar de inyección
- Taquicardia, dificultad al respirar
- Encefalopatía hiperamoniémica (disfunción cerebral causada por niveles elevados de amoníaco)

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

- Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas y que posiblemente se produzca junto con dolor en las articulaciones y fiebre (lupus eritematoso cutáneo [CLE])
- Enfermedad cardíaca que se presenta con dolor en el pecho, dificultad para respirar, mareos, desmayos, latidos cardíacos irregulares (miocardiopatía por estrés)
- Aire en la pared intestinal afección grave que se presenta con dificultad para respirar, vómitos y dolor abdominal con calambres musculares (acidosis láctica)
- Condición caracterizada por dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios en la visión (encefalopatía posterior reversible síndrome [PRES])
- Complicación grave con degradación rápida de las células cancerosas que provoca niveles elevados de ácido úrico, potasio y fosfato (síndrome de lisis tumoral)

Comunicación de efectos adversos:

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de TRIOSULES a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

“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. Conservación de Triosules

En su envase original, a una temperatura entre 15 y 30°C y protegido de la luz. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento informada en el envase primario y secundario. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

6. Informe adicional

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

5-Fluorouracilo 500 mg

Hidróxido de sodio c.s.p. pH (8,6 - 9,4)

Agua para uso inyectable c.s.p. 10 ml

Presentación

Frascos-ampolla de uso único con 10 ml en envases con 1, 5, 10, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo las tres últimas de USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños
"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.665

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Provincia de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-126572876- MICROSULES - inf pacientes - Certificado N48.665

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.06 15:07:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.06 15:07:12 -03:00

Proyecto de Prospecto para el profesional de la salud
Industria Argentina

TRIOSULES
FLUOROURACILO 500 mg
Solución Inyectable
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: IV

Composición

Cada frasco-ampolla contiene:

5-Fluorouracilo 500 mg

Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH (8,6 - 9,4)

Agua para uso inyectable c.s.p. 10 ml

Advertencia

Se recomienda que Fluorouracilo sea administrado únicamente por o bajo la supervisión de un profesional habilitado y con experiencia en quimioterapia contra el cáncer. Asimismo dicho profesional debe tener conocimiento respecto del uso de potentes metabolitos. Debido a la posibilidad de que se evidencien reacciones tóxicas severas, se recomienda que los pacientes permanezcan internados por lo menos durante el curso inicial de la terapia.

Acción Terapéutica

Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos; análogos de la pirimidina

Código ATC: L01BC02.

Indicaciones

Fluorouracilo está indicado en adultos.

Fluorouracilo está indicado para el tratamiento de las siguientes neoplasias malignas y enfermedades:

- Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico
- Tratamiento adyuvante en cáncer de colon y recto
- Tratamiento de cáncer gástrico avanzado
- Tratamiento de cáncer de páncreas avanzado
- Tratamiento de cáncer de esófago avanzado

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

- Tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico
- Tratamiento adyuvante en paciente con cáncer de mama invasivo primario operable
- Tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello inoperable localmente avanzado e inoperable en pacientes no tratados previamente
- Tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente recurrente o metastásico

Acción farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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 desoxiuridílico a ácido timidílico por la enzima celular timidilato sintetasa. El fluorouracilo también puede interferir con la síntesis de ARN.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, el fluorouracilo se distribuye a través del agua corporal y desaparece de la sangre en 3 horas. Es captado preferentemente por tejidos y neoplasias que se dividen activamente después de la conversión a su nucleótido. El fluorouracilo entra fácilmente en el LCR y el tejido cerebral.

Tras la administración i.v., la semivida de eliminación plasmática media ronda los 16 minutos y depende de la dosis. Tras una dosis i.v. única de fluorouracilo 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 a metabolitos inactivos mediante el mecanismo corporal habitual para el uracilo. La insuficiencia hepática puede tener como resultado una metabolización más lenta del fluorouracilo y puede requerir un ajuste de la dosis.

El 5-fluorouracilo es catabolizado por la enzima dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) a un producto menos tóxico denominado dihidro-5-fluorouracilo (FUH2). La dehidropirimidina rompe el anillo de pirimidina dando lugar al ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Por último, la β -ureido-propionasa rompe el FUPA para obtener α -fluoro- β -alаниna (FBAL), que se elimina en orina. La actividad de la dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso limitante del proceso. La deficiencia de DPD puede provocar un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha incluido la información preclínica ya que el perfil de toxicidad clínica del fluorouracilo se ha establecido después de muchos años de uso clínico.

Posología y modo de uso

Triosules puede administrarse por inyección intravenosa en forma de bolo, perfusión o perfusión continua de hasta unos cuantos días.

Administración intravenosa:

La dosis de fluorouracilo y la pauta de tratamiento dependen del régimen de tratamiento escogido, de la indicación, del estado del paciente y de los tratamientos previos que haya recibido. Los regímenes de tratamiento varían en la combinación de 5-fluorouracilo con otros agentes citotóxicos o con la dosis de ácido folínico usado de forma concomitante.

El número de ciclos a realizar debe decidirlo el médico que trate al paciente en función de los protocolos de tratamiento y directrices locales; teniendo en cuenta el éxito del tratamiento y la tolerancia en pacientes individuales.

El tratamiento inicial debe 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. Función reducida de la médula ósea
4. 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 (recuento de plaquetas, leucocitos y granulocitos), gastrointestinal (estomatitis, diarrea, hemorragias del tracto gastrointestinal) y neurológica, y, si fuera necesario, la dosis de 5-fluorouracilo debería ser reducida o retenida.

La necesidad de ajuste de dosis o de interrupción del tratamiento con fluorouracilo depende de la incidencia de efectos adversos. Toxicidades hematológicas tales como reducción de leucocitos ($\leq 3500/\text{mm}^3$) y/o recuento de plaquetas ($\leq 100000/\text{mm}^3$) pueden requerir la interrupción del tratamiento. El médico decidirá si el tratamiento debe ser reanudado según el estado clínico del paciente.

Cáncer colorrectal:

Fluorouracilo se usa en el tratamiento de cáncer colorrectal en varios regímenes de tratamiento. Preferiblemente fluorouracilo se usa junto con ácido folínico. En los regímenes de

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

tratamiento usados comúnmente también se combinan fluorouracilo y ácido folínico con otros agentes quimioterápicos como el irinotecan, oxaliplatino o ambos, irinotecan y oxaliplatino

El rango de dosis de fluorouracilo más usado se encuentra entre 200-600 mg/m² de superficie corporal. La dosis también puede variar según si la administración es por bolus intravenoso o perfusión intravenosa continua.

Los esquemas de dosis también varían según el régimen quimioterapéutico; la dosis de fluorouracilo puede repetirse semanalmente, bimensualmente o mensualmente.

El número de ciclos varía según el régimen de tratamiento usado y depende también de la decisión clínica basada en el éxito del tratamiento y la tolerancia.

Cáncer de mama:

Fluorouracilo se usa comúnmente en regímenes quimioterapéuticos en combinación con ciclofosfamida y metotrexato, epirubicina y ciclofosfamida o metotrexato y leucovorina. El rango de dosis habitual es de 500-600 mg/m² de superficie corporal como bolus intravenoso y se repite cada 3-4 semanas según sea necesario. En el tratamiento adyuvante de cáncer de mama invasivo primario, la duración del tratamiento normalmente es de 6 ciclos.

Cáncer gástrico y cáncer de la unión gastroesofágica:

La quimioterapia preoperatoria con el régimen ECF (epirubicina, cisplatino, fluorouracilo) se recomienda actualmente. La dosis recomendada de fluorouracilo es de 200 mg/m² de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante 3 semanas. Se recomienda realizar 6 ciclos, pero dependerá del éxito del tratamiento y la tolerancia del paciente al medicamento.

Cáncer de esófago:

El fluorouracilo se usa comúnmente en combinación con cisplatino, o cisplatino y epirubicina, o epirubicina y oxaliplatino. La dosis varía entre 200-1000 mg/m² de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante varios días y se repite cíclicamente según el régimen.

En cánceres que afectan la parte inferior del esófago, comúnmente se recomienda la quimioterapia preoperatoria con régimen ECF (epirubicina, cisplatino, fluorouracilo). La dosis recomendada de fluorouracilo es de 200 mg/m² de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante 3 semanas y se repite cíclicamente.

Cáncer de páncreas:

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Fluorouracilo se usa preferiblemente en combinación con ácido folínico o gemcitabina. La dosis varía entre 200-500 mg/m² de superficie corporal al día administrada como bolus intravenoso o perfusión intravenosa según el régimen y la repetición cíclica.

Cáncer de cabeza y cuello:

Fluorouracilo se usa preferiblemente en combinación con cisplatino o carboplatino. La dosis varía entre 600-1200 mg/m² de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante varios días y se repite cíclicamente según el régimen.

En relación a la administración de 5-fluorouracilo y cisplatino o carboplatino en combinación con radioterapia, consultar la bibliografía.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática.

Se recomienda precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

Fluorouracilo no está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis.

Instrucciones de uso

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

“Si se forma un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas redissolver mediante calentamiento a 60°C con agitación vigorosa.

Dejar enfriara hasta llegar a 37°C antes de usar.”

“Si luego del tratamiento detallado anteriormente se continua observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.”

Antes de la administración se puede diluir.

Diluyentes

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.

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

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

La fracción sobrante de las soluciones se debe desechar después de su uso: no se deben juntar para elaborar preparaciones de varias dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Fluorouracilo está contraindicado en los siguientes casos:

- infecciones graves (p. ej. herpes zóster, varicela)
- pacientes gravemente debilitados
- depresión de la médula ósea tras la radioterapia o el tratamiento con otros antineoplásicos
- tratamiento de neoplasias no malignas
- Insuficiencia hepática grave
- no se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. Brivudina, sorivudina y análogos son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el 5-FU, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- no debe administrarse a pacientes homocigotos para dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- no debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Advertencias y precauciones de empleo

La dosis diaria de Fluorouracilo no debe exceder los 800 mg.

Se recomienda que los pacientes permanezcan internados durante el primer curso del tratamiento.

Fluorouracilo debería ser utilizado con extrema precaución en aquellos pacientes que ofrecen escasos riesgos con un antecedente de irradiación pélvica con elevadas dosis o utilización previa de agentes alquilantes, o en aquellos pacientes cuya médula ósea se ha visto involucrada en gran medida por tumores metastáticos o en aquellos pacientes con insuficiencia en la función hepática o renal.

El tratamiento adecuado con fluorouracilo normalmente produce leucocitopenia, alcanzándose el valor más bajo del recuento de leucocitos por lo general entre los días 7 y 14 del primer ciclo, aunque a veces se demora hasta 20 días. Normalmente se recupera la

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

normalidad el día 30. Se recomienda el control diario de las plaquetas y el recuento de leucocitos; el tratamiento se debe detener si las plaquetas descienden por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ o el número de leucocitos desciende por debajo de $3.500/\text{mm}^3$. Si el recuento total es inferior a $2.000/\text{mm}^3$, 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. Se debe discontinuar el tratamiento en caso de toxicidad severa.

El tratamiento también se debe detener al primer signo de úlcera bucal o indicio de efectos adversos gastrointestinales tales como estomatitis, diarrea, hemorragia digestiva o hemorragia en cualquier lugar. La relación entre dosis efectiva y 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 debe detener en caso de toxicidad severa.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado cardiotoxicidad con el tratamiento con fluoropirimidinas, incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, arritmias, miocarditis, shock cardiogénico, muerte súbita, **cardiomiopatía por stress (síndrome de Takotsubo)** y cambios electrocardiográficos (incluyendo muy raros casos de prolongación del QT). Estos eventos adversos son más comunes en pacientes que reciben una infusión continua de Fluorouracilo más que en bolo. El antecedente previo de enfermedad coronaria puede ser un factor de riesgo para **algunas de** las reacciones adversas cardiológicas. Por lo tanto, debe ejercerse prudencia al tratar pacientes que experimentaron dolor torácico durante los cursos de tratamiento, o pacientes con historia de enfermedad cardíaca. Debería monitorearse la función del corazón durante el tratamiento con Fluorouracilo. En caso de severa cardiotoxicidad debe discontinuarse la administración.

Fluorouracilo se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática o ictericia. Se ha informado de 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.

Encefalopatía

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Se han reportado desde fuentes post comercialización, casos de encefalopatía asociadas con Fluorouracilo (incluyendo encefalopatía hiperamoniémica, leucoencefalopatía, **síndrome encefalopático posterior reversible**). Los signos y síntomas de encefalopatía son la alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla cualquiera de estos síntomas debe suspenderse el tratamiento y analizar la concentración sérica de amonio inmediatamente. En caso de detectar hiperamoniemia, se debe iniciar el tratamiento para la reducción de la misma.

La encefalopatía hiperamoniémica frecuentemente se presenta con acidosis láctica.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral asociados con el tratamiento con Fluorouracilo de fuentes post comercialización. En los pacientes que se encuentren en riesgo de presentar este síndrome (ej: insuficiencia renal, hiperuricemia, carga tumoral elevada, rápida progresión) sería necesario realizar un monitoreo cuidadoso.

Deberían considerarse medidas de prevención (ej: hidratación, corrección de una elevada concentración de ácido úrico).

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Raramente y de forma inesperada se ha asociado con 5-fluorouracilo toxicidad severa (p. ej. estomatitis, diarrea, inflamación mucosal, neutropenia y neurotoxicidad) que se atribuye a una deficiencia de la actividad de la DPD.

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor.

Monitorización durante el tratamiento:

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

La monitorización de los niveles de fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/L.

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. 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.

Debido al riesgo de infecciones graves o mortales se debe evitar la vacunación con una vacuna atenuada 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.

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.

Tratamiento combinado con otras drogas

Cualquier tipo de terapia que se agregará al estrés del paciente, que pueda interferir con la alimentación o que provoque alguna depresión de la función de la médula ósea aumentará la toxicidad del Fluorouracilo.

Combinación de fluorouracilo y ácido folínico

El perfil de toxicidad del fluorouracilo puede ser mejorado o modificado por el ácido folínico. Las manifestaciones más comunes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea que pueden ser dosis limitantes. Cuando ácido folínico y fluorouracilo son utilizados en combinación, la dosis de fluorouracilo debe reducirse más en casos de toxicidad que cuando fluorouracilo se utiliza solo. Las toxicidades observadas en pacientes tratados con

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

la combinación son cualitativamente similares a las observadas en pacientes tratados con fluorouracilo solo.

Se observa toxicidad gastrointestinal más comúnmente y puede ser más grave o incluso potencialmente mortal (particularmente la estomatitis y la diarrea). En casos severos, 5-fluorouracilo y ácido folínico deben ser retirados e iniciarse una terapia intravenosa de apoyo. Deben indicarse a los pacientes que deben consultar a su médico inmediatamente si se produce diarrea (úlceras de leves a moderadas) y/o diarrea (heces acuosas o deposiciones) dos veces al día.

Se debe tener especial cuidado en el tratamiento de ancianos o pacientes debilitados, ya que estos pacientes pueden tener más riesgo de toxicidad severa.

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

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.

Precauciones

Generales:

Fluorouracilo es una droga sumamente tóxica que ofrece un escaso margen de seguridad. Por lo tanto, los pacientes deberían encontrarse bajo un continuo control ya que es muy poco probable que se produzca una respuesta terapéutica sin que la misma traiga como consecuencia alguna evidencia de toxicidad. Una severa toxicidad hematológica, hemorragia gastrointestinal o incluso muerte puede derivar del uso de Fluorouracilo a pesar de haberse efectuado una selección meticulosa de los pacientes y de un cuidadoso ajuste de la dosificación. Si bien resulta más probable observar una severa toxicidad en aquellos pacientes que presentan verdaderos factores de riesgo, en ocasiones se producen fatalidades incluso en pacientes que se encuentran en una condición relativamente buena.

La terapia debería ser discontinuada de inmediato cada vez que se detecte alguno de los siguientes signos de toxicidad:

- *Estomatitis o esofagofaringitis*, al primer signo visible.
- *Leucopenia* (cuando el recuento de leucocitos es inferior a 3500/mm³) o un recuento de leucocitos en rápido descenso.
- *Vómitos intratables*.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

- *Diarrea, evacuación intestinal frecuente o materia fecal acuosa.*
- *Ulceración y hemorragia gastrointestinal.*
- *Trombocitopenia* (cuyo recuento plaquetario es menor de 100.000mm³).
- *Hemorragia proveniente de cualquier sitio.*

La administración de 5-Fluorouracilo se ha visto asociada con la ocurrencia del síndrome de eritrodisestesia palmar – plantar también conocido como “síndrome mano-pié”. Este síndrome presenta las características de hormigueo tanto en las manos como pies, que puede progresar de tal manera durante los siguientes días que provoca dolor al sostener objetos o al caminar. Las palmas y las plantas se hinchan simétricamente y se vuelven eritematosas con hiperestesia de las falanges distales, acompañada probablemente con descamación. La interrupción de la terapia es seguida de una resolución gradual durante el transcurso de 5 a 7 días. Si bien se ha informado que piridoxina alivia el síndrome de eritrodistesia palmar-plantar, no se ha establecido aún el grado de su seguridad y eficacia.

Información para el paciente:

Los pacientes deberían ser informados acerca de los posibles efectos tóxicos, en especial las manifestaciones orales. Los pacientes deberían estar alertas respecto de la posibilidad de alopecia como resultado de la terapia. Por lo general, se trata de un efecto transitorio.

Pruebas de laboratorio: Se recomienda efectuar un recuento de leucocitos con valores diferenciales antes de aplicar cada dosis del producto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados y puede producirse diarrea severa. Se han observado diarreas mortales si se administran 600 mg/m² de fluorouracilo (bolo i.v. una vez por semana) junto 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.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

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 5-fluorouracilo y cisplatino.

Se ha informado de notables elevaciones del tiempo de protrombina e IIN en un número reducido de pacientes estabilizados con un tratamiento con warfarina tras el inicio del régimen de fluorouracilo.

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel importante en el metabolismo del fluorouracilo.

Los análogos de nucleósidos, por ejemplo la brivudina y la sorivudina, pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU o de otras fluoropirimidinas acompañados de reacciones toxicológicas. Por ello, se recomienda guardar un intervalo de tiempo de como mínimo 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina, sorivudina y análogos.

Si aplica, previamente al tratamiento con 5-fluoropirimidas, determinar la actividad del enzima DPD.

La cimetidina, el metronidazol y el interferon pueden aumentar el nivel plasmático de 5-fluorouracilo, y de ese modo, aumentar la toxicidad del 5-fluorouracilo.

En pacientes que reciben fenitoína y 5-fluorouracilo simultáneamente, se ha informado de un incremento de la concentración plasmática de fenitoína que ocasiona síntomas de toxicidad por este fármaco.

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

En pacientes que recibieron ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, la adición de diuréticos tiazídicos produjo una disminución más marcada del número de granulocitos en comparación con pacientes que no recibieron las tiazidas.

Se ha observado hepatotoxicidad (aumento de fosfatasa alcalinas, transaminasas y bilirrubina) de forma frecuente en pacientes que recibieron 5-fluorouracilo en combinación con levamisol.

En pacientes con cáncer de mama se ha notificado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, en la terapia combinada con 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, metotrexato y tamoxifeno.

Puede darse mucositis grave, potencialmente peligrosa para la vida tras la administración concomitante de vinorelbina y 5-fluorouracilo/ácido folínico.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Se deben evitar las vacunaciones con vacunas atenuadas en pacientes inmunodeprimidos.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

Carcinogénesis: No se llevaron a cabo estudios a largo plazo en animales con el objeto de evaluar el potencial carcinogénico de Fluorouracilo. No obstante, no existe evidencia alguna de carcinogenicidad en pequeños grupos de datos, de ratas que recibieron por vía oral dosis de Fluorouracilo de 0,01; 0,3; 1 ó 3 mg por rata, 5 días a la semana, durante el término de 52 semanas, seguido de un período de observación de 6 meses de duración. Asimismo, en otros estudios, una dosis de 33 mg/kg de Fluorouracilo fue administrada intravenosamente a ratas macho una vez a la semana, durante 52 semanas, seguido de una observación por el resto de sus vidas, sin haberse evidenciado carcinogenicidad alguna. Las ratas hembras recibieron 1 mg de Fluorouracilo por vía intravenosa una vez por semana, durante 16 semanas, sin haberse detectado ningún efecto sobre la incidencia de adenomas pulmonares. En base a los datos disponibles, no puede llevarse a cabo ninguna evaluación sobre el riesgo de carcinogenicidad al administrar Fluorouracilo a humanos.

Mutagénesis:

Fluorouracilo ha inducido in vitro la transformación oncogénica de los fibroblastos provenientes de embrión de ratón. Sin embargo, la relación entre oncogénesis y mutagénesis no resulta del todo clara.

Quedó demostrado que fluorouracilo es mutagénico para diversas cepas de *Salmonella typhimurium*, incluyendo TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y para diversas cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, si bien no se observó ninguna evidencia de mutagenicidad con las cepas TA 92, TA 98 y TA 100 de *Salmonella typhimurium*.

Asimismo, se detectó un efecto positivo en el test del micronúcleo sobre las células de la médula ósea del ratón. Administrado a través de elevadas concentraciones fluorouracilo produjo rupturas cromosómicas en los fibroblastos de hámster in vitro.

Problemas de Fertilidad:

No se realizó ningún estudio adecuado respecto de la administración de Fluorouracilo en animales que permitiese una evaluación de los efectos de esta droga sobre la fertilidad y la capacidad reproductora en general.

Sin embargo, cuando se suministraron dosis de 125 a 250 mg/kg, intraperitonealmente, quedó demostrado que tales dosis inducen aberraciones y cambios cromosómicos en la

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

organización cromosómica de los espermatogonios en ratas. La diferenciación espermatogónica también se vio inhibida por Fluorouracilo, lo cual resulta en una infertilidad transitoria. No obstante, durante los estudios, en una cepa de ratón sensible a la inducción del esperma condujo a anormalidades en dosis orales de hasta 80 mg/kg diarios. En ratas hembras, Fluorouracilo administrado intraperitonealmente en dosis semanales de 25 ó 50 mg/kg durante 3 semanas el transcurso de las fases preovulatorias de la ovogénesis, redujo significativamente la incidencia de apareamientos fértiles, demoró el desarrollo de los embriones pre y postimplante, incrementó la incidencia de la letalidad preimplante e indujo anomalías cromosómicas en estos embriones. Durante un estudio limitado en conejos, una dosis única de 25 mg/kg de Fluorouracilo ó 5 dosis diarias de 5 mg/ kg día no lograron ejercer ningún efecto sobre la ovulación, no parecieron afectar el implante y sólo alcanzaron un efecto limitado al producir la destrucción de la cigota. Así, podría esperarse que compuestos tales como Fluorouracilo que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y de las proteínas ejerzan efectos adversos sobre la gametogénesis.

Embarazo – Efectos teratogénicos.

Se ha demostrado que Fluorouracilo es teratogénico en animales de laboratorio.

Fluorouracilo exhibió máxima teratogenicidad cuando se lo administró a ratones a través de inyecciones intraperitoneales únicas de 10 a 40 mg/kg al décimo ó 12° día de gestación. De la misma manera, la dosis intraperitoneal de 12 a 37 mg/kg que fueron administradas a ratas entre el 9° y 12° día del período de gestación así como las dosis intramusculares de 3 a 9 mg, administradas a hámsters entre el 8° y 11° día de gestación resultaron ser teratogénicas.

Se observaron malformaciones tales como paladares hendidos, defectos en el esqueleto y otras deformaciones en apéndices, patas y colas. Aquellas dosis que fueron teratogénicas en animales equivalen de 1 a 3 veces la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos. En monos, las dosis fraccionadas de 40 mg/kg, administradas entre el 20° y 24° día de gestación no fueron teratogénicas.

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con Fluorouracilo en embarazadas. Si bien no existe evidencia alguna de haberse registrado teratogeneidad en humanos debido a Fluorouracilo, debería tenerse en cuenta que, según ciertos informes, existen otras drogas que inhiben la síntesis del ADN (ej: metotrexato y aminopterina) que son de naturaleza teratogénica en humanos.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Aquellas mujeres proclives a quedar embarazadas deberían evitarlo mientras se encuentren bajo tratamiento. En caso que la droga fuere administrada durante el embarazo o en el caso que la paciente quedare embarazada mientras estuviese tomando la droga, la paciente deberá ser informada respecto de los riesgos potenciales que pudiere llegar a sufrir el feto. Fluorouracilo debería ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justificare el riesgo potencial al que se encuentra expuesto el feto.

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.

Fertilidad:

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fluorouracilo puede inducir efectos adversos como náuseas y vómitos. También puede producir acontecimientos adversos sobre el sistema nervioso y cambios visuales que podrían interferir en la conducción o el uso de maquinaria pesada.

Reacciones Adversas

Las frecuencias se definen con los siguientes intervalos de frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes

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

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Frecuentes

Neutropenia febril

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes

Broncoespasmo, inmunodepresión con un mayor riesgo de infección.

Raras

Reacciones alérgicas generalizadas, anafilaxis, choque anafiláctico

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes

Infecciones

Trastornos endocrinos:

Raras

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

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Muy frecuentes

Hiperuricemia.

Frecuencia desconocida:

Acidosis láctica

Síndrome de lisis tumoral

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes

Euforia

Raras

Puede darse estado de confusión reversible

Muy raras

Desorientación

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, insuficiencia renal.

Desconocida

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Puede ocurrir neuropatía periférica, encefalopatía hiperamoniémica

Trastornos oculares

El tratamiento sistémico con fluorouracilo se ha asociado a varios tipos de toxicidad ocular.

Poco frecuentes

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

Frecuencia desconocida:

Síndrome encefalopático posterior reversible

Trastornos cardiacos:

Muy frecuentes

Anomalías isquémicas en el ECG.

Frecuentes

Angina de pecho - como dolor torácico.

Poco frecuentes

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

Muy raras

Parada cardiaca, muerte cardiaca súbita.

Los acontecimientos adversos cardiotoxicos 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.

Frecuencia Desconocida

Taquicardia, disnea, pericarditis.

Cardiomiopatía por stress (síndrome de Takotsubo)

Trastornos vasculares:

Raras

Isquemia cerebral, intestinal y periférica, síndrome de Raynaud, tromboembolia, tromboflebitis/seguimiento de las venas.

Poco frecuentes

Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

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 (que puede dar lugar a la interrupción del tratamiento), esfacelación.

Frecuencia desconocida:

Neumatosis intestinal

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 que puede observarse en un número sustancial de casos, particularmente mujeres, pero que es reversible.

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

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

Poco frecuentes

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

Frecuencia desconocida:

Lupus eritematoso cutáneo

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes

Trastorno de la espermatogenesis y de la ovulación.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes

Retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, malestar, debilidad, fatiga.

Desconocida

Fiebre, decoloración de venas próxima al lugar de inyección.

Experiencia post-comercialización:

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de TRIOSULES a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

Sobredosificación

En virtud del modo de administración, la sobredosificación de Fluorouracilo no es demasiado posible. No obstante, podrían producirse algunas manifestaciones anticipadas tales como náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y hemorragias gastrointestinales, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe ningún antídoto específico para tratar estas sobredosis.

Aquellos pacientes que han sido expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deberían ser monitoreados hematológicamente durante, por lo menos 4 semanas. En el caso de que aparecieran anormalidades, debería emplearse la terapia apropiada.

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A Posadas (011) 4654 – 6648 / 658 – 7777”

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Conservar a temperatura ambiente aproximadamente entre 15 a 30°C

Proteger del efecto de la luz.

Presentación

Frascos-ampolla de uso único con 10 ml en envases con 1, 5, 10, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo las tres últimas de USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.665

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

IF-2021-126824098-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-126572876- MICROSULES - Prospectos - Certificado N48.665.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.06 15:06:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.06 15:06:59 -03:00