



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-73761381-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-73761381-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VANNIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO VANNIER / FLUOROURACILO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / FLUOROURACILO 500 mg / 10 ml; aprobada por Certificado N° 50.337.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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° 1490/92 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 LABORATORIO VANNIER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO VANNIER / FLUOROURACILO, Forma Farmacéutica y

Concentración: INYECTABLE / FLUOROURACILO 500 mg / 10 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-78093043-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.337, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-73761381-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.03 10:42:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.03 10:42:10 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUOROURACILO VANNIER

FLUOROURACILO 500,0 mg/ 10 ml

INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene:

Fluorouracilo	500,00 mg.
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH = 9,2
Agua destilada para inyectables c.s.p.	10,00 ml.

ADVERTENCIA

Se recomienda que el Fluorouracilo sea administrado solo bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de la quimioterapia y de metabolitos potentes. Debido a la posibilidad de reacciones toxicas severas, se recomienda hospitalizar a los pacientes, por lo menos durante el período de inicio de la terapia.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico (L01BC02)

INDICACIONES

FLUOROURACILO VANNIER es efectivo en el tratamiento de:

- Adenocarcinoma de colon y recto
- Adenocarcinoma de mama
- Adenocarcinoma gástrico
- Adenocarcinoma pancreático

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El fluorouracilo es un inhibidor metabólico nucleosídico que interfiere con la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en menor medida inhibe la formación de ácido ribonucleico (ARN), estos afectan a las células de rápido crecimiento y pueden conducir a la muerte celular. El fluorouracilo se convierte en tres metabolitos activos principales: 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP), 5-fluorouridina-5' trifosfato (FUTP) y 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato (FdUTP). Estos metabolitos tienen varios efectos incluyendo la inhibición de la timidilato sintasa por el FdUMP, la incorporación de FUTP en el ARN y la incorporación de FdUTP en ADN.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT


María Florencia Pérez
Médico/a Nacional Nº 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Farmacocinética

Distribución

Tras la inyección intravenosa en bolo, el fluorouracilo se distribuye por todo el cuerpo incluyendo la mucosa intestinal, la medula ósea, el hígado, el líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral.

Eliminación

Después de la inyección intravenosa en bolo, el 5 – 20% del fármaco original se excreta sin cambios en la orina en seis horas. El porcentaje restante de la dosis administrada se metaboliza, principalmente en el hígado. Los metabolitos de fluorouracilo (por ejemplo, urea y α -fluoro- β -alanina) se excretan en la orina durante 3 a 4 horas.

Después de la inyección intravenosa en bolo de fluorouracilo, como agente único, la vida media de eliminación se incrementó con la dosis de 8 a 20 minutos.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

La inyección de Fluorouracilo, **debe ser administrada solo por vía intravenosa** como bolo intravenoso o como infusión intravenosa. **No inyectar el contenido completo del vial directamente en los pacientes.**

Todas las dosis se basan en el peso actual de los pacientes. Individualizar la dosis y el programa de dosificación de fluorouracilo basado en el tipo de tumor, el régimen específico administrado, el estado de la enfermedad, la repuesta al tratamiento y los factores de riesgo del paciente.

Dosificación

Dosis recomendada para el adenocarcinoma de colon y recto

La dosis recomendada de fluorouracilo, administrada en régimen de infusión en combinación con leucovorina o en combinación con leucovorina y oxaliplatino o irinotecan, es de 400 mg/m² mediante bolo intravenoso el día 1, seguido de 2400 mg/m² a 3000 mg/m² por vía intravenosa como una infusión continua durante 46 horas cada dos semanas.


La dosis recomendada de fluorouracilo, si se administra en un régimen de dosificación en bolo en combinación con leucovorina, es de 500 mg/m² mediante bolo intravenoso los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36 en ciclos de 8 semanas.

Dosis recomendada para el adenocarcinoma de mama

La dosis recomendada de fluorouracilo, administrada como componente de un régimen de múltiples fármacos basado en ciclofosfamida, es de 500 mg/m² o 600 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8 cada 28 días durante 6 ciclos.

Dosis recomendada para el adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada de fluorouracilo, administrada como componente de un régimen de quimioterapia con múltiples fármacos que contiene platino, es de 200 mg/m² a 1000 mg/m² por vía intravenosa como una infusión continua durante 24

 Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

 IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT
Farm. MARÍA FLORENCIA PEREZ
Matrícula Nacional N° 13370
Laboratorio VANNIER S.A.

horas. La frecuencia de dosificación en cada ciclo y la duración de cada ciclo dependerán de la dosis de fluorouracilo y del régimen específico administrado.

Dosis recomendada para el adenocarcinoma pancreático

La dosis recomendada de fluorouracilo, administrada como un régimen de infusión en combinación con leucovorina o como componente de un régimen, de quimioterapia con múltiples fármacos que incluye leucovorina, es 400 mg/m² en bolo intravenoso el día 1, seguido de 2400 mg/m² por vía intravenosa como una infusión continua durante 46 horas cada dos semanas.

Modificaciones de dosis

Retirar fluorouracilo si:

- Se desarrolla angina, infarto de miocardio, isquemia, arritmia o insuficiencia cardiaca en pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria o disfunción miocárdica (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Encefalopatía hiperamonémica (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o trastornos visuales (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Diarrea de Grado 3 o 4 (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Eritrodisestesia palmar-plantar de grado 2 o 3 (síndrome mano-pie) (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Mucositis de Grado 3 o 4 (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Mielosupresión de grado 4 (ver *Advertencias y Precauciones*)

Tras la resolución o mejora de la diarrea de grado 1, mucositis, mielosupresión o eritrodisestesia palmar-plantar, reanudar la administración de fluorouracilo a dosis reducida.

No hay dosis recomendada para la reanudación de la administración de fluorouracilo tras el desarrollo de cualquiera de las siguientes reacciones adversas:

- Toxicidad cardiaca
- Encefalopatía hiperamonémica
- Síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o trastornos visuales

Preparación para la Administración

Fluorouracilo Vannier se expende en un frasco ampolla. Guarde el frasco ampolla a temperatura ambiente.

La preparación para la administración debe hacerse en un Servicio de Dosificación Farmacéutica bajo condiciones apropiadas para fármacos citotóxicos.

Usando condiciones asépticas, retirar la dosis calculada para un paciente individual en una jeringa estéril. Inspeccione la solución en la jeringa en busca de partículas y decoloración antes de la administración o dilución adicional. Descarte la jeringa si la solución esta decolorada o contiene partículas. Anote la fecha y la

 Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

 Fam. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Laboratorio VANNIER S.A.
IF-2020-74493416-APN-DCA#ANMAT

hora en la etiqueta del frasco ampolla. Deseche el frasco ampolla 4 horas después de su apertura.

Nota: la solución puede decolorarse levemente durante el almacenamiento sin que la potencia y efectividad sean adversamente afectadas. Si se forma un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas redissolver mediante calentamiento durante 30 minutos a 60 °C con agitación vigorosa cada 10 minutos. Dejar enfriar 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.

No administrar en la misma vía intravenosa concomitante con otros medicamentos.

Para la administración en bolo, almacene fluorouracilo no diluido en la jeringa hasta 4 horas a temperatura ambiente (25°C).

Almacenar soluciones diluidas de fluorouracilo hasta 4 horas a temperatura ambiente (25°C) antes de la administración al paciente. Para los regímenes de infusión intravenosa, administrar a través de una línea venosa central utilizando una bomba de infusión.

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (PDP).


ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La dosis diaria de Fluorouracilo no debe exceder los 800 mg. Se recomienda hospitalizar al paciente durante el ciclo inicial de la terapia. Debe administrarse con extremo cuidado en pacientes con antecedentes de irradiación pélvica a altas dosis; que han recibido previamente agentes alquilantes; que presenten alto compromiso de la médula ósea por tumores metastásicos o en casos de insuficiencia hepática o renal.

En raras ocasiones se ha asociado al Fluorouracilo con signos de toxicidad severa que incluyó estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad atribuibles a una deficiente actividad de la dipiridamina deshidrogenasa. Algunos pacientes se volvieron a someter a la terapia con Fluorouracilo pero a pesar de disminuirse la dosis, la toxicidad volvió a aparecer e incluso empeoró. La ausencia de esta enzima catabólica resulta en una disminución del clearance de 5 –Fluorouracilo.

Aumento del Riesgo de Reacciones Adversas Graves o Fatales en Pacientes con Actividad de Dipiridamina Deshidrogenasa (DPD) baja o ausente.

Sobre la base de los informes posteriores a la comercialización, los pacientes con ciertas mutaciones homocigotas o ciertas mutaciones heterocigóticas compuestas en el gen DPD que dan lugar a una ausencia completa o casi completa de actividad DPD tienen un riesgo aumentado de toxicidad aguda temprana y efectos adversos graves, mortales o fatales causadas por fluorouracilo (por ejemplo, mucositis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). Los pacientes con actividad


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT


Mariana Montenegro Pérez
Matrícula Nacional N° 19370
Laboratorio VANNIER S.A.

DPD parcial también pueden tener mayor riesgo de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o mortales causadas por fluorouracilo.

Suspender o suspender permanentemente el fluorouracilo basándose en la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las toxicidades observadas en pacientes con evidencia de toxicidad aguda de inicio temprano o inusualmente severa, lo que puede indicar una ausencia casi total o total de la actividad DPD. No se ha demostrado que dosis de fluorouracilo es segura para pacientes con ausencia completa de actividad DPD. No hay datos suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad DPD parcial medida por cualquier prueba específica.

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

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.

Cardiotoxicidad

El fluorouracilo puede causar cardiotoxicidad, incluyendo angina, infarto/isquemia miocárdica, arritmia e insuficiencia cardíaca, basado en informes posteriores a la comercialización. Los factores de riesgo notificados para cardiotoxicidad son la administración por infusión continua antes que en bolo intravenoso y presencia de enfermedad coronaria. Discontinuar fluorouracilo por cardiotoxicidad. No se han establecido los riesgos de reanudación del fluorouracilo en pacientes con cardiotoxicidad que ha resuelto.

Encefalopatía Hiperamonémica

Fluorouracilo puede causar encefalopatía hiperamonémica en ausencia de enfermedad hepática u otra causa identificable, basado en los informes posteriores a la comercialización. Los signos o síntomas de la encefalopatía hiperamonémica comienzan dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la infusión de fluorouracilo; esto incluye alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia, en presencia concomitante de un nivel sérico elevado de amoniaco. Discontinuar fluorouracilo en la encefalopatía hiperamonémica e iniciar la terapia de reducción del amoniaco. Los riesgos de


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT


Farm. MARIA FLORENCIA PEREZ
Matrícula N° 13048
Laboratorio VANNIER S.A.

reanudación del fluorouracilo en pacientes con encefalopatía hiperamonémica que se ha resuelto no han sido establecidos.

Toxicidad neurológica

El fluorouracilo puede causar toxicidad neurológica, incluyendo el síndrome cerebeloso agudo y otros eventos neurológicos, basado en informes posteriores a la comercialización. Los síntomas neurológicos incluían confusión, desorientación, ataxia o trastornos visuales. Discontinuar fluorouracilo por toxicidad neurológica. No hay datos suficientes sobre los riesgos de la reanudación del fluorouracilo en pacientes con toxicidad neurológica que se ha resuelto.

Diarrea

Fluorouracilo puede causar diarrea severa. Discontinuar fluorouracilo en la diarrea de Grado 3 o 4 hasta que se resuelva o disminuir en intensidad hasta el Grado 1, luego reanudar el fluorouracilo a una dosis reducida. Administre líquidos, reemplazo de electrolitos o tratamiento antidiarreicos según sea necesario.

Eritrodisestesia Palmar-Plantar (Síndrome Mano-Pie)


El fluorouracilo puede causar eritrodisestesia palmar-plantar, también conocida como síndrome mano-pie (HFS). Los síntomas de HFS incluyen una sensación de hormigueo, dolor, hinchazón y eritema con sensibilidad y descamación. HFS ocurre más comúnmente cuando el fluorouracilo se administra como una infusión continua que cuando se administra fluorouracilo como una inyección en bolo, y se ha reportado que ocurre con más frecuencia en pacientes con exposición previa a la quimioterapia. La HFS se observa generalmente después de 8-9 semanas de administración de fluorouracilo, pero puede ocurrir antes. Instituir medidas de apoyo para el alivio sintomático de HFS. Discontinuar la administración de fluorouracilo para la HFS de Grado 2 o 3; Reanudar el fluorouracilo a una dosis reducida cuando el HFS esté completamente resuelto o disminuido en gravedad al Grado 1.

Mielosupresión

El fluorouracilo puede causar mielosupresión grave y fatal que puede incluir neutropenia, trombocitopenia y anemia. El nadir en los recuentos de neutrófilos ocurre comúnmente entre 9 y 14 días después de la administración de fluorouracilo. Obtenga un recuento sanguíneo completo antes de cada ciclo de tratamiento, semanal si se administra en un horario semanal o similar, y según sea necesario. Discontinuar el fluorouracilo hasta que se resuelva la mielosupresión de grado 4; Reanudar el fluorouracilo a una dosis reducida cuando la mielosupresión se haya resuelto o mejorado hasta el Grado 1 en gravedad.

Mucositis

La mucositis, la estomatitis o la esofagofaringitis, que pueden conducir a desprendimiento o ulceración de la mucosa, pueden ocurrir con fluorouracilo. Se informa que la incidencia es mayor con la administración de fluorouracilo en bolo intravenoso en comparación con la administración por infusión continua.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Fam. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 15271
IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT

Discontinuar la administración de fluorouracilo para la mucositis grado 3 o 4; reanudar el fluorouracilo a una dosis reducida una vez que la mucositis haya resuelto o disminuido en gravedad al grado 1.

Aumento del Riesgo de Elevación de la Relación Normalizada Internacional (INR) con warfarina

Se han notificado elevaciones clínicamente significativas en los parámetros de coagulación durante el uso concomitante de warfarina y fluorouracilo. Monitorear de cerca a los pacientes que reciben anticoagulantes concomitantes derivados de cumarinas, como la warfarina para el INR o el tiempo de protrombina con el fin de ajustar la dosis de anticoagulantes (ver interacciones con Medicamentos).

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción, el fluorouracilo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios con animales, la administración de fluorouracilo a dosis inferiores a una dosis humana de 12 mg/kg causó teratogenicidad. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres de potencial reproductivo y a los hombres con parejas femeninas de potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante los 3 meses siguientes al cese del tratamiento con fluorouracilo (ver *Uso en Poblaciones Específicas y Toxicología No Clínica*).

REACCIONES ADVERSAS

Se observan, comúnmente durante la terapia, la aparición de estomatitis y esófago-faringitis (la cual puede conducir a una ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y vómitos.

La leucopenia sigue a cada ciclo de una terapia adecuada de Fluorouracilo. El recuento de glóbulos blancos más bajo se da comúnmente en los días 9 y 14 después del primer ciclo de tratamiento. Alrededor del día 30 el recuento vuelve al rango normal.

Puede observarse alopecia y dermatitis en un número sustancial de casos. La dermatitis observada con mayor frecuencia es el rash maculopapular con prurito, la cual se da usualmente en las extremidades y con menos frecuencia en el tronco. En general es reversible y responde al tratamiento sintomático.

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.


Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: isquemia del miocardio, angina.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT


Farm. MARIA FLORENTINA
Directora Técnica
Metrícula Nacional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Gastrointestinales: ulceración y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas: anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

Neurológicas: síndrome cerebelar agudo (que persiste luego de discontinuar el tratamiento), dolor de cabeza y nistagmo.

Dermatológicas: piel seca, agrietada, fotosensibilidad manifestada por eritema o aumento de la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar caracterizada por un cosquilleo en manos y pies seguido de dolor, eritema e hinchazón.

Oculares: estenosis del conducto lagrimal, cambios visuales, lagrimeo, fotofobia.

Psiquiátricas: desorientación, confusión y euforia.

Misceláneas: tromboflebitis, epistaxis, alteraciones en las uñas (incluso pérdida de las mismas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes y sustratos CYP 2C9

Se han notificado tiempos elevados de coagulación en pacientes que toman fluorouracilo concomitantemente con warfarina. Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos para evaluar el efecto de la administración de fluorouracilo en la farmacocinética de la warfarina, la elevación de los tiempos de coagulación que se produce con el profármaco del fluorouracilo capecitabina se acompaña de un aumento de las concentraciones de warfarina. Por lo tanto, la interacción puede deberse a la inhibición del citocromo P450 2C9 por el fluorouracilo o sus metabolitos.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría D

Resumen del riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados con fluorouracilo en mujeres embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, el fluorouracilo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de fluorouracilo a ratas y ratones durante periodos seleccionados de organogénesis, a dosis inferiores a una dosis humana de 12 mg/kg, causó embriofetalidad y teratogenicidad. Las malformaciones incluyeron paladar hendido y defectos esqueléticos. En los monos, las dosis maternas de fluorouracilo superior a una dosis humana aproximada de 12 mg/kg dieron como resultado un aborto. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, informe al paciente del riesgo potencial para el feto.

Datos en animales

Se observaron malformaciones incluyendo paladar hendido, defectos del esqueleto y apéndices deformados (patas y colas) cuando se administró fluorouracilo por inyección intraperitoneal a ratones a dosis de o superiores a 10 mg/kg (aproximadamente 0,06 veces una dosis humana de 12 mg/kg en mg/m²) durante 4 días durante el período de organogénesis. Se observaron resultados similares en hámster administrados con fluorouracilo por vía intramuscular a dosis inferiores a las administradas en los regímenes de tratamiento clínico de uso


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT


Director Técnico
Matrícula Nacional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

común. En ratas, la administración de fluorouracilo por inyección intraperitoneal a dosis mayores de 15 mg/kg (aproximadamente 0,2 veces la dosis humana de 12 mg/kg en mg/m²) durante un solo día durante la organogénesis dio como resultado retrasos en el crecimiento y malformaciones incluyendo microanoftalmos. En monos, la administración de fluorouracilo durante la organogénesis a dosis aproximadamente iguales a una dosis humana de 12 mg/kg sobre una base de mg/m², resultó en abortos; a una dosis 50% menor, se informaron reabsorciones y pesos corporales fetales disminuidos.

Lactancia

No se sabe si fluorouracilo o sus metabolitos están presentes en la leche humana. Debido a que muchos fármacos están presentes en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, debe tomarse la decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

La experiencia clínica notificada no ha identificado diferencias en la seguridad o efectividad entre ancianos y los pacientes más jóvenes.

Mujeres y varones de potencial reproductivo

Anticoncepción:

Mujeres

Basándose en su mecanismo de acción, el fluorouracilo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con fluorouracilo y hasta 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Hombres

El Fluorouracilo puede dañar los espermatozoides. Aconsejar a los varones con parejas femeninas de potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con fluorouracilo y durante los 3 meses posteriores al cese del tratamiento con fluorouracilo.

Esterilidad:

Mujeres

Aconsejar a las mujeres de potencial reproductivo que, basándose en datos de animales, la fertilidad puede verse afectada mientras se recibe fluorouracilo.

Hombres

Aconsejar a las mujeres de potencial reproductivo que, basándose en datos de animales, la fertilidad puede verse afectada mientras se recibe fluorouracilo.

**Eduardo Morra**
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT

Farm. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con fluorouracilo. El fluorouracilo fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación reversa bacteriana (Ames) e indujo aberraciones cromosómicas en fibroblastos de hámster *in vitro* y en médula ósea de ratón en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*.

SOBREDOSIFICACIÓN

La posibilidad de sobredosis con Fluorouracilo es improbable en vista al modo de administración. Las manifestaciones que anticipan una sobredosis pueden ser náuseas, vómitos, diarrea, úlcera y/o hemorragia gastrointestinal, depresión de médula ósea (incluso trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe terapia antagonista específica. Los pacientes expuestos a una sobredosis deben ser monitoreados hematológicamente durante al menos 4 semanas.

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.

Presentaciones: envase conteniendo 5, 10, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla de 10 ml., los 5 últimos para uso hospitalario.

Conservación: conservar a temperatura ambiente menor a los 30° C, al abrigo de la luz.

La solución puede decolorarse levemente durante el almacenamiento sin que la potencia y efectividad sean adversamente afectadas. Si se forma un precipitado como exposición a bajas temperaturas redissolver mediante calentamiento durante 30 minutos a 60°C con agitación vigorosa cada 10 minutos. Dejar enfriar 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.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN
NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: María Florencia Pérez- Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S. A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT


Fam. MARÍA FLORENCIA PÉREZ
Directora Técnica
Matrícula Nacional Nº 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296)
Buenos Aires.
Teléfono: 4303-4114/ 4365/ 4366 - 5031-1000/ 1001

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 50337

Rev. 10/2020


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

IF-2020-74493416-APN-DGA#ANMAT


Farm. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Certificado N° 15379
LABORATORIO VANNIER S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-73761381 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.13 09:31:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.13 09:31:40 -03:00