



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 1099

BUENOS AIRES, 31 ENE 2017

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007059-16-3 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIOSULES / FLUOROURACILO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 5-FLUOROURACILO 500 mg, aprobada por Certificado Nº 48.665.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

1

VP
d



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 1099

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el
paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada
TRIOSULES / FLUOROURACILO, Forma farmacéutica y concentración:
SOLUCIÓN INYECTABLE, 5-FLUOROURACILO 500 mg, aprobada por
Certificado N° 48.665 y Disposición N° 2582/00, propiedad de la firma
MICROSULES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 37,
para los prospectos y de fojas 80 a 100, para la información para el
paciente.

✓

UP
d



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

1099

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2582/00 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 13 y la información para el paciente autorizada por las fojas 80 a 86, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.665 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

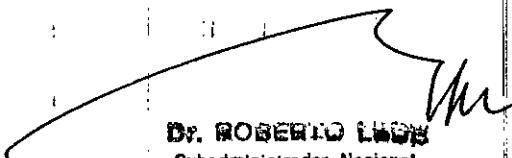
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007059-16-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1099


Dr. ROBERTO LINARES
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 1099 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.665 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRIOSULES / FLUOROURACILO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 5-FLUOROURACILO 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2582/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006335-99-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2582/00.	Prospectos de fs. 2 a 37, corresponde desglosar de fs. 2 a 13. Información para el paciente de fs. 80 a 100, corresponde desglosar de fs. 80 a 86.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten marks: a checkmark and the number 4.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 48.665 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de..... **31 ENE 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-007059-16-3 .

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1099


Dr. ROBERTO LEDES
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

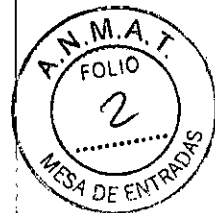
GP

d

Proyecto de Prospecto Interno
Industria Argentina

1109

31 ENE 2017



TRIOSULES
FLUOROURACILO 500 mg
Solución Inyectable
Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco-ampolla contiene:

5-Fluorouracilo		500 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p.	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 Farmacológica

Fluorouracilo es un antimetabolito antineoplásico.

Indicaciones y Uso

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

Farmacología Clínica

Fluorouracilo es una solución estéril inyectable no pirogénica de administración intravenosa. Cada 10 ml de este producto contiene 500 mg de Fluorouracilo. El pH es ajustado a aproximadamente 9,2 con hidróxido de sodio. La denominación

GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de C.A.

química de Fluorouracilo es una pirimidina fluorinada, es 5-fluoro-2,4 (1H, 3H) pirimidinediona.

Es un polvo cristalino de color blanco a prácticamente blanco apenas soluble en agua.

Metabolismo:

En la vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido deoxirribonucleico.

De este modo, Fluorouracilo interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y, en menor medida, inhibe la formación del ácido ribonucleico (ARN).

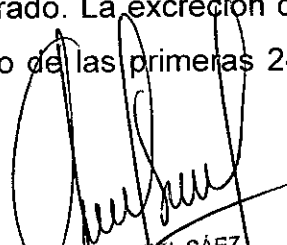
Debido a que el ADN y el ARN son esenciales para la división y crecimiento celulares, el efecto producido por fluorouracilo puede dar origen a la falta de timina lo cual provoca un crecimiento desequilibrado y muerte de la célula. Los efectos de la privación del ARN y ADN resultan ser más destacados en aquellas células que crecen con mayor rapidez y que absorben Fluorouracilo con una frecuencia más rápida.

Luego de la administración por vía intravenosa, Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos por todo el cuerpo. No obstante su limitada solubilidad lipídica, Fluorouracilo se distribuye rápidamente a través de la barrera cerebral sanguínea y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral.

Siete del 20% de la droga madre es excretada, en forma inalterada, en la orina en el lapso de 6 horas; de este porcentaje, más del 90% es excretado en la primera hora. El porcentaje restante de la dosis administrada es metabolizada, fundamentalmente en el hígado. El metabolismo catabólico de fluorouracilo resulta en productos de degradación

(CO₂, urea y α -fluoro- β -alanina) que son inactivos. Los metabolitos inactivos son excretados en la orina durante las siguientes 3 a 4 horas. Una vez que Fluorouracilo es marcado en la posición de carbono 6, impidiendo así el metabolismo del ¹⁴C a CO₂, alrededor del 90% de la radioactividad total es excretada en la orina.

Cuando Fluorouracilo es marcado en la posición de carbono 2, alrededor del 90% de la radioactividad total es excretada en el CO₂ espirado. La excreción del 90% de la dosis queda así justificada durante el transcurso de las primeras 24 horas luego de la administración intravenosa.



GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. 114

1099



Contraindicaciones

La terapia con Fluorouracilo resulta contraindicada para aquellos pacientes que presenten alimentación deficiente, depresión de la función de la médula ósea, infecciones potencialmente serias o conocida hipersensibilidad a Fluorouracilo.

Advertencias

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

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

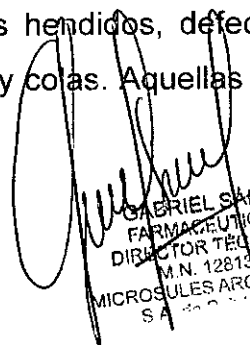
Fluorouracilo debería ser utilizado con extremada precaución en aquellos pacientes que ofrecen escasos riesgos con un antecedente de irradiación pélvica con elevadas dosis o utilización previa de agentes alquilantes, o en aquellos pacientes cuya médula ósea se ha visto involucrada en gran medida por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

Raramente, y de manera inesperada, toxicidad severa (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-FU ha sido atribuida a la falta de actividad de la dipirimidina dehidrogenasa. Un par de pacientes volvieron a ser estimulados con 5-FU. No obstante haberse disminuido la dosis de 5-FU, la toxicidad fue recurrente y progresó de tal manera que el índice de morbilidad empeoró. Así la ausencia de esta enzima catabólica parece resultar en el prolongado clearance de 5-FU.

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


GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A.

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 teratogenicidad 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. 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.

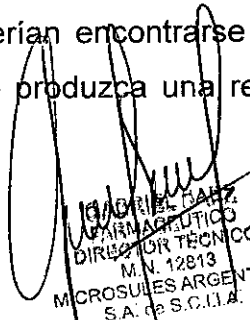
Tratamiento combinado con otras drogas

Cualquier tipo de terapia que se agregare al estrés del paciente, que interfiriese con la alimentación o que provocase alguna depresión de la función de la médula ósea aumentará la toxicidad del Fluorouracilo.

Raramente y de manera inesperada, severas toxicidades (por ej, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-FU han sido atribuidas a la falta de actividad de la dipirimidina dehidrogenasa. Un par de pacientes volvieron a ser estimulados con 5-FU. No obstante haberse disminuido la dosis de 5-FU, la toxicidad fue recurrente y progresó de tal manera que el índice de morbilidad empeoró. Así, la ausencia de esta enzima catabólica parece resultar en el prolongado clearance de 5-FU.

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



MARCELO FARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



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.

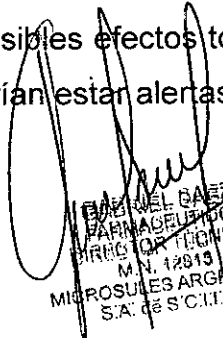
La terapia debería ser discontinuada de inmediato cada vez que se detecte alguno de los siguientes signos de toxicidad:

- *Estomatitis o esofagofaringitis*, al primer signo visible.
- *Leucopenia* (cuando el recuento de leucocitos es inferior a 3500) o un recuento de leucocitos en rápido descenso.
- *Vómitos intratables*.
- *Diarrea, evacuación intestinal frecuente o materia fecal acuosa*.
- *Ulceración y hemorragia gastrointestinal*.
- *Trombocitopenia* (cuyo recuento plaquetario es menor de 100.000).
- *Hemorragia proveniente de cualquier sitio*.

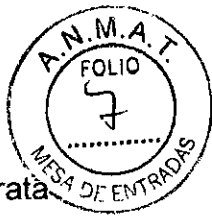
La administración de 5-Fluorouracilo se ha visto asociada con la ocurrencia del síndrome de eritrodisestesia palmar – plantar también conocido como “síndrome mano-pié”. Este síndrome presenta las características de hormiqueo tanto en las manos como pies, que puede progresar de tal manera durante los 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 eritrodisestesia 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


EMANUEL GAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12913
MICROSULLES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.T.

1109



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.

Interacciones con otras drogas: El efecto de leucovorina cálcica puede aumentar la toxicidad de Fluorouracilo.


Carcinogénesis, Mutagénesis, 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.

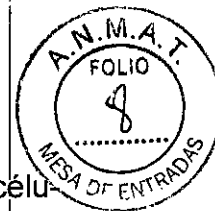
Mutagénesis:

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*.


GABRIEL SAET
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULS ARGENTINA

1099



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:

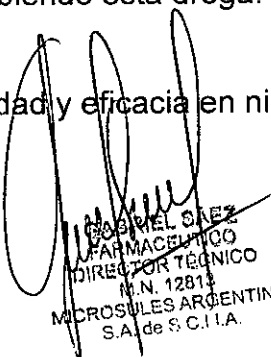
No se realizó ningún estudio adecuado respecto de la administración de Fluorouracilo en animales que permitiese una evaluación de los efectos de esta droga sobre la fertilidad y la capacidad reproductora en general.

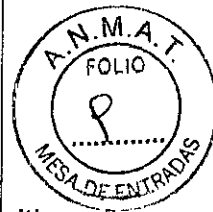
Sin embargo, cuando se suministraron dosis de 125 a 250 mg/kg, intraperitonealmente, quedó demostrado que tales dosis inducen aberraciones y cambios cromosómicos en la organización cromosómica de los espermatozonios en ratas. La diferenciación espermatogónica también se vio inhibida por Fluorouracilo, 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 anomalías 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.

Lactancia: Se desconoce si Fluorouracilo es excretado en la leche materna.

Debido a que Fluorouracilo inhibe la síntesis del ADN, ARN y de las proteínas, las madres no deberían amamantar mientras estuviesen recibiendo esta droga.

Uso Pediátrico: No se ha establecido el grado de seguridad y eficacia en niños.


GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 12811
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



Reacciones Adversas

Durante la terapia es muy común observar casos de estomatitis y esófagofaringitis (que puede conducir a una descamación y ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y emesis.

Luego de cada curso de terapia adecuada con Fluorouracilo, por lo general, se detecta leucopenia. Los valores mas bajos en materia de recuento de leucocitos, por lo general, se observan entre el 9° y 14° días luego del primer curso de tratamiento, si bien, no resulta común que la depresión máxima pueda llegar a demorarse tanto como 20 días. Hacia el día 30, el recuento de leucocitos generalmente retorna al rango normal.

En un número significativo de casos puede observarse alopecia y dermatitis. La dermatitis comprobada con mayor asiduidad es una erupción prurítica máculopapilar que, por lo general, aparece en las extremidades, siendo menos frecuente en el tronco. En general es reversible y habitualmente responde al tratamiento sintomático.

Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina.

Gastrointestinales: Ulceración y hemorragia gastrointestinales.

Reacciones alérgicas: anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

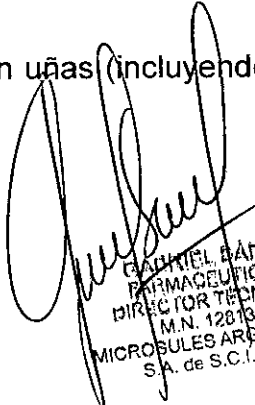
Neurológicas: Síndrome cerebelal agudo (que puede persistir luego de la discontinuación del tratamiento), nistagmo, cefalea.

Dermatológicas: Sequedad en la piel, fisuramiento, fotosensibilidad, que se manifiesta por eritema o un aumento en la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, según lo manifestado por la sensación de hormigueo en las manos y pies seguida de dolor, eritema e hinchazón.

Oféálmicas: Estenosis del conducto lagrimal, cambios en la vista, lagrimeo, fotofobia.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión, euforia.

Otras: Tromboflebitis, epistaxis, cambio observados en uñas (incluyendo la pérdida de las mismas).


GABRIEL BARZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12810
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

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 anomalías, debería emplearse la terapia apropiada.

A continuación se detalla la toxicidad aguda intravenosa de Fluorouracilo:

Especie	DL ₅₀ (mg/kg ± E.S.)
Ratón	340 ± 17
Rata	165 ± 26
Conejo	27 ± 5,1
Perro	31,5 ± 3,8

Posología y Forma de Administración

Información General:

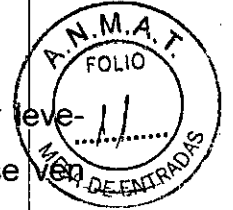
Fluorouracilo inyectable debe ser administrado únicamente por vía intravenosa tratando de evitar toda posibilidad de extravasación. No necesita diluirse.

Toda la dosificación programada se basa en el peso real del paciente. No obstante, se utilizará la masa flaca corporal estimada (es decir, el peso seco) si el paciente es obeso o si se ha producido una ganancia degenerada de peso debido a edema, ascitis u otra forma de retención anormal de líquido. Se recomienda que, con anterioridad al tratamiento, cada paciente sea cuidadosamente evaluado de forma tal que pueda calcularse la dosis inicial óptima de Fluorouracilo del modo más exacto posible.

Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas y decoloración siempre que la solución y el

GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C. 11

12099



envase así lo permitan. Si bien la solución de Fluorouracilo puede perder leve- mente su color durante su almacenamiento, la potencia y seguridad no se afectadas.

“Si se forma un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas redisolver 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.”

Dosificación:

Debe administrarse una dosis de 12 mg/kg por vía intravenosa, una vez al día, durante 4 días consecutivos. La dosis diaria no debería exceder los 800 mg. Si no se observa ninguna toxicidad, se procede a administrar una dosis de 6 mg/kg al 6°, 8°, 10° y 12° día salvo que se produjere alguna toxicidad.

No se administra ninguna terapia los días 5°, 7°, 9° y 11°. La terapia debe ser discontinuada luego del 12° día aunque, incluso, aparentemente, si no existe la posibilidad de toxicidad alguna. (Sírvase consultar las secciones Advertencias y Precauciones).

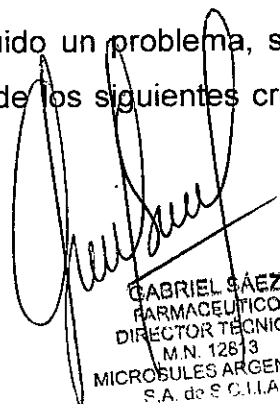
Aquellos pacientes que ofrecen escasos factores de riesgo o aquellos que no poseen un correcto estado alimenticio (sírvase consultar las secciones, Contraindicaciones y Advertencias) deberían recibir 6 mg/kg diarios durante 3 días. Si no se observa ninguna toxicidad, se procede a administrar una dosis de 3 mg/kg los días 5°, 7° y 9° día, salvo que se produjere alguna toxicidad. No se administra ninguna terapia los días 4°, 6° u 8°.

La dosis diaria no deberá exceder los 400 mg.

Una secuencia de inyecciones aplicables en cualquiera de estos dos cronogramas constituye un “curso de terapia”.

Terapia de Mantenimiento:

En aquellos casos en que la toxicidad no ha constituido un problema, se recomienda continuar con la terapia utilizando cualquiera de los siguientes cronogramas:


GABRIEL SÁEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

1109



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

Cuando los signos tóxicos provenientes del curso inicial de la terapia se calmaron, administrar una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg/kg semanales como dosis única. No exceder 1 g por semana.

La reacción del paciente en el curso previo de la terapia debería ser tenida en cuenta para determinar la cantidad de droga que debe utilizarse. En tal sentido debería ajustarse la dosis. Algunos pacientes han recibido entre 9 y 45 cursos de tratamiento durante períodos que abarcaron de 12 a 60 semanas.

Deberían considerarse los procedimientos destinados a la correcta manipulación y modo de eliminación de las drogas anticancerígenas. Se publicaron varias pautas sobre este tema, si bien no existe una coincidencia general que avale la necesidad o adecuación de todos aquellos procedimientos recomendados en dichas pautas.

“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

Para uso Intravenoso: Frascos-ampolla de uso único con 10 ml en envases con 1, 5 y 10 frascos-ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 48.665

GABRIEL SÁEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

1099



Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

Director Técnico: Saez, Gabriel. 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

Elaboración:

Palpa 2868/76 y/o Nazarré 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

2



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

TRIOSULES

FLUOROURACILO 500 mg

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco-ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	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.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 2813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

17099



1. Qué es Triosules y para qué se utiliza

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

Triosules se usa para tratar muchos tipos de cánceres comunes, especialmente los cánceres de intestino grueso y mama. Puede usarse en combinación con otros medicamentos contra el cáncer y radioterapia.

2. Antes de usar Triosules

No use Triosules

- si usted es alérgico (hipersensible) al fluorouracilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- 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.

Tenga especial cuidado con Triosules

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


GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12913
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Los medicamentos que se aportan interfieren en el efecto del fluorouracilo.


- metotrexato (un medicamento contra el cáncer, la artritis o psoriasis)
- metronidazol (un antibiótico)
- folinato de calcio (usado 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

Embarazo y lactancia

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 fluorouracilo.

Si es un hombre, debe evitar concebir un hijo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al cese del tratamiento con Triosules. El tratamiento con Triosules puede causar esterilidad irreversible y es recomendable que reciba asesoramiento sobre la



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
U.M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



1099

posibilidad de conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

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.

3. Cómo usar Triosules

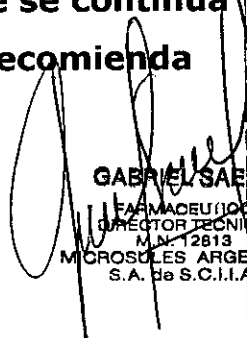
La dosis del medicamento que se le administrará dependerá de su estado de salud general, su peso corporal, si ha sido operado recientemente y del estado de su hígado y sus riñones. También dependerá de los resultados de los análisis de sangre. La dosis no superará 1 g al día. El primer ciclo de tratamiento 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 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."


GABRIEL SÁEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

d

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 debiera

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 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 oral grave (inflamación y ulceración de la mucosa oral) y mucositis gástrica (úlceras y hemorragias gastrointestinales) sobre todo si recibe demasiado fluorouracilo.

4. Posibles efectos adversos

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

Durante la terapia es muy común observar casos de estomatitis y esófagofaringitis (que puede conducir a una descamación y ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y vómitos.

Luego de cada curso de terapia adecuada con Fluorouracilo, por lo general, se detecta leucopenia. Los valores más bajos en materia de recuento de leucocitos, por lo general, se observan entre el 9° y 14° días luego del primer curso de tratamiento, si bien, no resulta común que la depresión máxima pueda llegar a demorarse tanto como 20 días. Hacia el día 30, el recuento de leucocitos generalmente retorna al rango normal.

En un número significativo de casos puede observarse alopecia y dermatitis. La dermatitis comprobada con mayor asiduidad es una erupción prurítica máculopapilar que, por lo general, aparece en las extremidades, siendo menos frecuente en el tronco. En general es reversible y habitualmente responde al tratamiento sintomático.

Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina.

Gastrointestinales: Ulceración y hemorragia gastrointestinales.

Reacciones alérgicas: anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

Neurológicas: Síndrome cerebelal agudo (que puede persistir luego de la discontinuación del tratamiento), nistagmo, cefalea.

Dermatológicas: Sequedad en la piel, fisuramiento, fotosensibilidad, que se manifiesta por eritema o un aumento en la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, según lo manifestado por la sensación de hormigueo en las manos y pies seguida de dolor, eritema e hinchazón.

Oftálmicas: Estenosis del conducto lagrimal, cambios en la vista, lagrimeo, fotofobia.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión, euforia.

Otras: Tromboflebitis, epistaxis, cambio observados en uñas (incluyendo la pérdida de las mismas).

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

"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"



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.I.A.

**"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

Para uso Intravenoso: Frascos-ampolla de uso único con 10 ml en
envases con 1, 5 y 10 frascos-ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.665

Director Técnico: Saez, Gabriel. 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

Elaboración:

Palpa 2868/76 y/o Nazarré 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos
Aires.

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.