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

DISPOSICIÓN Nº 1423

BUENOS AIRES, 22 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020189-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto FLUOROURACILO LKM 250 Y 500 / FLUOROURACILO forma farmacéutica y concentración: FLUOROURACILO LKM 250, Solución inyectable 250mg, FLUOROURACILO LKM 500 Solución inyectable 500mg autorizado por el Certificado Nº 44.230.

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

Que a fojas 62 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 1423

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 7, 8, 17, 18, 27, 28 y de los proyectos de prospectos de fojas 9 A 16, 19 A 26 Y 29 A 36 para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO LKM 250 Y 500 / FLUOROURACILO forma farmacéutica y concentración: FLUOROURACILO LKM 250, Solución inyectable 250mg, FLUOROURACILO LKM 500 Solución inyectable 500mg propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.230 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de

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

DISPOSICIÓN Nº 1423

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-020189-10-0

DISPOSICION Nº 1423

gg

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1423

ANMAT FOLIO Nº 12 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

FLUOROURACILO LKM 500
FLUOROURACILO 500 mg
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta — Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

FLUOROURACILO LKM 500
Cada frasco ampolla contiene:
5- Fluorouracilo.....500 mg
Hidróxido de sodio csp Ph.....9
Agua para inyectables csp..... 10 ml

CONTENIDO
*1 frasco ampolla.

CONSERVACION
A temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

"...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.230.

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
www.lkmsa.com
Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1320/1510 San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote: Vencimiento:

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

* Mismo texto para 5 y 10 frascos-ampolla.

DRA. PATRICIA ELSA RUTDWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CD-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

1423

ANMAT FOLIO Nº 19 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUOROURACILO LKM 250
FLUOROURACILO LKM 500
FLUOROURACILO 250 y 500 mg
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta — Industria Argentina

ADVERTENCIA

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

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

FLUOROURACILO LKM 250
Cada frasco ampolla contiene:
5- Fluorouracilo.....250 mg
Hidróxido de sodio csp Ph.....9
Agua para inyectables csp..... 5 ml

FLUOROURACILO LKM 500
Cada frasco ampolla contiene:
5- Fluorouracilo.....500 mg
Hidróxido de sodio csp Ph.....9
Agua para inyectables csp..... 10 ml

CODIGO ATC: L01BC02

ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico

INDICACIONES

Fluorouracilo es efectivo en el tratamiento de adenocarcinoma digestivo avanzado, carcinoma colorectal postquirúrgico como quimioterapia adyuvante.

Adenocarcinoma de mama, luego del tratamiento locoregional o de la recidiva.

Carcinoma epidermoide de la vía aerodigestiva superior y esófago.

Cáncer de páncreas.

Cáncer de ano.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

ANMAT FOLIO Nº 20 MESA DE ENTRADAS

Existe evidencia de que el metabolismo de Fluorouracilo en la ruta anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico. De esta forma el Fluorouracilo interfiere en la síntesis de ADN y en menor grado inhibe la formación de ARN. Dado que el ADN y el ARN son esenciales para el crecimiento y división celular, el efecto del Fluorouracilo puede ser el de provocar una deficiencia de Timina que produce crecimiento desbalanceado y muerte de la célula. El efecto de la privación de ADN y ARN es más marcado en aquellas células cuyo crecimiento es más rápido y que toman Fluorouracilo a una velocidad mayor. Luego de una inyección intravenosa, el Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula espinal, hígado y otros tejidos corporales. De acuerdo a su solubilidad lipídica limitada, el Fluorouracilo se difunde a través de la barrera hematoencefálica y se distribuye en líquido cefalorraquídeo y en tejido cerebral. De un 7% a 20% de la droga madre se excreta inalterada en orina a las 6 horas; y de éste más de un 90% se excreta en la primera hora. El porcentaje remanente de la dosis administrada se metaboliza principalmente en el hígado. El metabolismo catabólico del Fluorouracilo resulta en productos de degradación inactivos (Dióxido de Carbono Urea y a-flúor-b-alanina). Los metabolitos se excretan en orina en las 3 o 4 horas siguientes. Cuando se marca el Fluorouracilo en el carbono 6, evitando el metabolismo del carbono marcado a Dióxido de Carbono, se observa que aproximadamente el 90% de la radioactividad total se excreta en la orina. Cuando el Fluorouracilo se marca en la posición 2, se observa que aproximadamente el 90% de la radioactividad total se elimina como Dióxido de Carbono. Luego de una administración intravenosa de Fluorouracilo, la vida media de eliminación es de aproximadamente 16 minutos, con un rango de 8 a 20 minutos, y es dependiente de la dosis. No se detecta droga intacta en el plasma 3 horas después de una inyección intravenosa.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Instrucciones Generales: La inyección de Fluorouracilo debe ser administrada sólo por vía intravenosa y con sumo cuidado a fin de evitar que se produzca extravasación.

No es necesario efectuar una dilución. Todas las dosis se basan en el peso actual de los pacientes. Se recomienda que antes de comenzar el tratamiento cada paciente sea cuidadosamente evaluado para poder estimar con la mayor precisión posible la dosis inicial óptima de Fluorouracilo.

Dosis a suministrar en monoterapia: La posología habitual consiste en 400 a 600 mg/m2

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

ANMAT FOLIO Nº 21 MESA DE ENTRADAS

/día, 3 a 6 días por mes en una perfusión intravenosa de aproximadamente una hora.
En asociación a otros citostáticos: 300 a 600 mg/m2 /día, 2 a 5 días por ciclo espaciados por 3 a 4 semanas. Para información más detallada, consultar bibliografía específica.
Excepcionalmente:
Intraarterial: En perfusión intraarterial hepática lenta (4 a 6 horas) una posología de 600 mg/m2 de forma semanal. A veces se usa en perfusión venosa continua a la posología de
700 mg a 1g/m2 por 3 a 5 días consecutivos.
No se debe traspasar la dosis para inyección de 1 g/m2. No se debe administrar por vía intramuscular. Deben tenerse presente los procedimientos para el manejo y la aplicación de drogas anticáncer.
Nota: Cuando la solución y el envase lo permiten, antes de la administración, los productos parenterales deben ser visualmente inspeccionados por la presencia de partículas y decoloración. La solución de Fluorouracilo puede decolorarse levemente durante el almacenamiento, pero la potencia y la seguridad no son afectadas adversamente. Si se produce precipitado, debido a la exposición a bajas temperaturas, redisolver con calor a 60°C y batir vigorosamente; antes de usar permitir enfriar a temperatura corporal.

CONTRAINDICACIONES

La terapia con fluorouracilo está contraindicada para aquellos pacientes con estado de nutrición bajo o con depresión de la función de la médula ósea o aquellos pacientes con infecciones serias o con hipersensibilidad al Fluorouracilo.

ADVERTENCIAS

Se recomienda hospitalizar al paciente durante el ciclo inicial de la terapia. El Fluorouracilo debe ser usado con extremo cuidado en pacientes con riesgo de enfermarse, con antecedentes de radiación pélvica a dosis altas, que hayan empleado previamente agentes alquilantes, o con la función renal o hepática dañada.
Embarazo: Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría D. El Fluorouracilo puede provocar daños fetales cuando es administrado a embarazadas. El Fluorouracilo demostró ser teratogénico. El Fluorouracilo exhibió teratogenicidad máxima cuando se administró a dosis intraperitoneales únicas en inyecciones de 10 a 40 mg/kg en el día 12 de gestación. De manera similar, fueron teratogénicas las dosis intraperitoneales de 12 a

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

ANMAT FOLIO Nº 52 MESA DE ENTRADAS

37 mg/kg administradas entre los días 9 y 12 de gestación y dosis intramusculares de 3 a 9 mg Las malformaciones incluyeron fisura del paladar, defectos esqueletales y deformaciones de apéndice, patas y cola.

Las dosis que fueron teratogénicas en animales son de 1 a 3 veces el máximo terapéutico recomendado para humanos. Dosis divididas de 40 mg/kg administradas entre los días 20 y 24 de gestación no fueron teratogénicas. No existen hasta el momento estudios adecuadamente controlados de la acción del Fluorouracilo en embarazadas. Mientras que no haya evidencia de la teratogenicidad provocada por el Fluorouracilo en humanos, debe tenerse en cuenta que otras drogas que inhiben la síntesis del ADN (por ejemplo Metotrexato y Aminopterina) fueron reportadas por ser teratogénicas en humanos. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben ser aconsejadas para evitar el embarazo. Si la droga es empleada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el transcurso del tratamiento, debe ser informada sobre el potencial daño para el feto. El Fluorouracilo debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios justifican el potencial de riesgo para el feto.

Terapia de Combinación: Cualquier forma de terapia que agregue stress al paciente, interfiera con la nutrición o con la depresión de la función de la médula ósea, aumentará la toxicidad al Fluorouracilo.

PRECAUCIONES

General: El Fluorouracilo es una droga profundamente tóxica con un estrecho margen de seguridad. Por lo tanto los pacientes deben ser supervisados. Es poco probable que la respuesta terapéutica se produzca sin ninguna evidencia de toxicidad. A pesar de la selección meticulosa de los pacientes y el cuidadoso ajuste de la dosis, el uso del Fluorouracilo puede provocar toxicidad hematológica severa, hemorragia gastrointestinal e incluso muerte.

La terapia se discontinúa rápidamente con la aparición de uno de los siguientes signos de toxicidad:

*Ante el primer signo visible de estomatitis o esófago faringitis.

*Leucopenia (recuento de glóbulos blancos por debajo de 3.500) o caída rápida de los glóbulos blancos.

* Diarrea, movimientos frecuentes del estómago.

* Ulceración y hemorragia gastrointestinal.

* Trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100.000).

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

ANMAT FOLIO Nº 23 MESA DE ENTRADAS

* Hemorragia.

La administración del 5-Fluorouracilo ha sido asociada con la ocurrencia de síndrome de eritrodiestesia en los pies o en las manos, también conocido con el nombre de "síndrome mano-pie". Este síndrome se caracteriza por una sensación de hormigueo en las manos y en los pies, que en los días siguientes puede progresar hasta convertirse en dolor cuando se camina o se toman objetos. Las palmas de las manos y las plantas de los pies sufren una hinchazón simétrica y eritema con sensibilidad de las falanges y con la posible aparición de descamación. La interrupción de la terapia es seguida por una resolución gradual de más de

5 a 7 días.

Pruebas de Laboratorio: Se recomienda efectuar después de la aplicación de cada dosis, recuentos diferenciales de glóbulos blancos.

Interacciones con otras drogas: La Leucovorina cálcica puede aumentar la toxicidad del Fluorouracilo. El Interferón alfa aumenta la toxicidad gastrointestinal del 5-FU. El ácido Polínico potencia los efectos. El Metronidazol, aumenta la toxicidad del 5-FU, por disminución de su clearance. La Ciclosporina, tracrolimus, produce inmunodepresión excesiva junto con el riesgo de desarrollar pseudolinfomas.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño de la Fertilidad: No se han efectuado estudios a largo plazo, en animales, a fin de determinar el potencial carcinogénico del Fluorouracilo. De cualquier manera, no se encontró evidencia de carcinogenicidad en pequeños grupos de ratas que recibieron Fluorouracilo a dosis orales de 0,01 ó 0,3 ó 3 mg por rata, 5 días por semana durante el término de 52 semanas, seguido de 6 meses de observación. En otros estudios también se administraron 33 mg/kg de Fluorouracilo de manera intravenosa a ratas macho una vez por semana durante el término de 52 semanas y luego se observó durante un período de sus vidas y no se observó carcinogenicidad. Ratas hembra recibieron 1 mg intravenoso de Fluorouracilo una vez a la semana durante 16 semanas y no se observó la incidencia de adenomas de pulmón. Sobre la base de los datos disponibles, no es posible realizar una evaluación del riesgo de carcinogenicidad del Fluorouracilo en humanos.

Mutagénesis: La transformación oncogénica de fibroblastos de ratón ha sido inducida *in vitro* con Fluorouracilo, pero no quedó clara la relación entre la oncogenicidad y la mutagenicidad. El Fluorouracilo demostró ser mutagénico para las cadenas TA 1535, TA

1537 y TA 1538 de Salmonella typhimurium y para las de Saccharomyces cerevisiae, de

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

ANMAT FOLIO Nº 24 MESA DE ENTRADAS

cualquier manera no se halló evidencia de mutagenicidad para las cadenas TA 92, TA 98 y TA 100 de Salmonella typhimurium.

Daño en la Fertilidad: El Fluorouracilo no ha sido adecuadamente estudiado en animales como para permitir una evaluación de sus efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo en general. De cualquier manera, dosis de 125 o 250 mg/kg, administradas de manera intraperitoneal, demostraron inducir aberraciones cromosomales y cambios en la organización cromosomal de la espermatogénesis en ratas. La diferenciación espermatogénica también fue inhibida por el Fluorouracilo y provoca infertilidad pasajera. El Fluorouracilo a dosis orales de hasta 80 mg/kg /día, no produjo ninguna anormalidad.

El Fluorouracilo administrado de manera intraperitoneal a dosis semanales de 25 o 50 mg/kg por 3 semanas durante la fase preovulatoria de la orogénesis, redujo significativamente la incidencia de fertilidad, retrasó el desarrollo de la pre y post-implantación de embriones, aumentó la incidencia de muerte en las preimplantaciones e indujo anormalidades cromosómicas en estos embriones.

No se observaron efectos en la ovulación.

Se espera que compuestos como el Fluorouracilo, el cual interfiere con la síntesis del ADN, ARN y de proteínas, posean efectos adversos en la gametogenesis.

Embarazo: Embarazo Categoría D.

Efectos no-teratogénicos: El Fluorouracilo no ha sido estudiado en el desarrollo peri y post-natal por estos efectos. De cualquier manera, el Fluorouracilo demostró atravesar la placenta e ingresar en la circulación fetal en ratas. Se espera que compuestos que inhiben la síntesis de ADN y ARN y de proteínas produzcan efectos adversos sobre el desarrollo peri y post-natal.

Lactancia: Se desconoce si el Fluorouracilo se excreta en la leche humana. Debido a que el Fluorouracilo inhibe la síntesis del ADN, ARN y de proteínas, las madres no deben amamantar mientras reciben esta droga.

Uso Pediátrico: No han si do establecidas la seguridad y la eficacia en niños.

REACCIONES ADVERSAS

Se observa, comúnmente, durante la terapia la aparición de estomatitis, esófago-faringitis

(la cual puede conducir a una ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y emesis.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

ANMAT FOLIO Nº 15 MESA DE ENTRADAS

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. Por el día número 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 pruritos, la cual se da usualmente en las extremidades y con menos frecuencia en el tronco. En general es reversible y responde al tratamiento sintomático. Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina.

Gastrointestinales: Ulceración y hemorragia gastrointestinal.

Reacciones alérgicas: Anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

Neurológicas: Síndrome cerebelar agudo (el cual puede persistir luego de discontinuar el tratamiento), dolor de cabeza.

Dermatológicas: Piel seca, agrietada, fotosensibilidad manifestada por eritema o aumento de la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar seguido de dolor, eritema e hinchazón.

Oculares: Estenosis lagrimal ductal, cambios visuales, lagrimeo, fotofobia.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión y euforia.

Misceláneas: Tromboflebitis, epistaxis, cambios en las uñas (incluyendo pérdida de las uñas).

SOBREDOSIS

La posibilidad de una sobredosis es poco probable, en vista del modo de administración. Sin embargo las manifestaciones anticipadas podrían ser náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinal, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe una terapia específica de antídoto. Los pacientes que hayan sido expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deben ser monitoreados hematológicamente por lo menos durante 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.

CONSERVACION

A temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

1423

PRESENTACION

FLUOROURACILO LKM 250: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos-ampolla.
FLUOROURACILO LKM 500: Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos-ampolla.

"...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas..."

"...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.230.

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
www.lkmsa.com
Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1320/1510 San Justo, Provincia. de Buenos Aires, Argentina.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de la Última Revisión: Septiembre del 2010

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.