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

DISPOSICIÓN N° 4260

BUENOS AIRES, 24 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006607-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO ASTRAZENECA / 5-FLUOROURACILO, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE IV, aprobada por Certificado Nº 51.029.

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.

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 Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN N° 4260

Que a fojas 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO ASTRAZENECA / 5-FLUOROURACILO, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE IV, aprobada por Certificado Nº 51.029 y Disposición Nº 4357/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 118, 124 y 130, para los rótulos y de fojas 119 a 123, 125 a 129 y 131 a 136.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4357/03 los rótulos autorizados por las fojas 118 y los prospectos autorizados por las fojas 119 a 123, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 4260

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 Nº 51.029 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006607-12-2

DISPOSICION Nº 4260

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

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4260..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.029 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FLUOROURACILO ASTRAZENECA / 5-FLUOROURACILO, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE IV.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4357/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011735-02-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 3466/07.-	Rótulos de fs. 118, 124 y 130, corresponde desglosar fs. 118. Prospectos de fs. 119 a 123, 125 a 129 y 131 a 136, corresponde desglosar de fs. 119 a 123.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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 ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.029 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....24 JUL 2012.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006607-12-2

DISPOSICIÓN Nº **4260**

js

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

AstraZeneca

4260

A.N.M.A.T. FOLIO 118 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

FLUOROURACILO ASTRAZENECA
FLUOROURACILO
Solución Inyectable IV

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

Contenido: 5 frascos ampollas x 10 ml.

Composición:
Cada frasco ampolla contiene: 5-Fluorouracilo 500 mg. Excipientes: c.s.

Información sobre el producto:
Ver Prospecto adjunto

Modo de conservación:
Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 51.029

AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Provincia de Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti– Farmacéutica.
Elaborado en Palpa 2870/76- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 119 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUOROURACILO ASTRAZENECA
FLUOROURACILO
Solución inyectable IV

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICION
Cada frasco ampolla contiene: 5-Fluorouracilo 500 mg. Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p pH 9,2-9,4; Agua para inyectables c.s.p. 10 ml.

ACCIÓN TERAPEUTICA
Código ATC: L01B C02.
Antineoplasico.

INDICACIONES
FLUOROURACILO ASTRAZENECA puede ser utilizado solo o en combinación para su acción paliativa y en el manejo de patologías malignas comunes, en particular cáncer de colon y de mama, ya sea como único agente o en combinación con otros agentes citotóxicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
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 mediante el bloqueo de 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 farmacocinética
Luego de la administración intravenosa, el fluorouracilo se distribuye a través del agua corporal y desaparece de la sangre dentro de las 3 horas. Es captado preferentemente por tejidos en división activa y tumores después de la conversión a su nucleótido. El fluorouracilo penetra en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral.
Después de la administración IV, la vida media de eliminación en plasma es en promedio de 16 minutos y es dosis dependiente. Después de una única dosis intravenosa de fluorouracilo aproximadamente el 15% de la dosis se excreta sin cambios por la orina dentro de las 6 horas; más del 90% de esta se excreta en la primera hora. El resto es principalmente metabolizado en el hígado a través de los mecanismos del organismo habituales para uracilo.
Datos pre-clínicos de seguridad
No se ha incluido información preclínica debido a que el perfil de toxicidad del fluorouracilo se estableció tras muchos años de uso clínico.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La selección de la dosis adecuada y del régimen de tratamiento dependerá de la condición del paciente, del tipo de carcinoma que se trata y de si **FLUOROURACILO ASTRAZENECA** va a administrarse solo o en combinación

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTOR TECNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

M.S.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

con otra terapia. El tratamiento inicial debe administrarse en el hospital y la dosis diaria total no debe exceder de 1 gramo. Es habitual calcular la dosis de acuerdo con el peso actual del paciente a menos que exista obesidad, edema o alguna otra forma de retención anormal de líquidos tal como la ascitis. En este caso, debe utilizarse el peso ideal como base para el cálculo. Se aconseja la reducción de la dosis en pacientes con cualquiera de las siguientes situaciones clínicas:

- Caquexia
- Cirugía mayor dentro de los 30 días previos
- Función reducida de la médula ósea
- Insuficiencia hepática o renal

FLUOROURACILO ASTRAZENECA puede ser administrado por inyección intravenosa o infusión intravenosa o intraarterial.

Dosis en adultos

El siguiente régimen ha sido recomendado para su uso como agente único:

Tratamiento inicial: Esto puede ser en forma de infusión o inyección, por lo general se prefiere la primera debido a su menor toxicidad.

Infusión intravenosa: 15 mg/kg de peso corporal, pero no más de 1 g por infusión, diluido en 500 ml de glucosa al 5% o ClNa al 0,9%, y administrado por infusión intravenosa a una velocidad de 40 gotas por minuto durante 4 horas. Como alternativa, la dosis diaria puede ser infundida en 30-60 minutos o puede administrarse en infusión continua durante 24 horas. La infusión se puede repetir diariamente hasta que haya evidencia de toxicidad o hasta que se haya alcanzado una dosis total de 12-15 g.

Inyección intravenosa: pueden administrarse 12mg/kg de peso corporal diariamente durante 3 días y luego, si no hay evidencia de toxicidad, 6mg/kg en días alternos durante tres dosis adicionales. Un régimen alternativo es 15mg/kg en una sola inyección intravenosa una vez por semana durante todo el curso.

Infusión Intraarterial: se puede administrar 5/7,5mg/kg durante 24 horas continuas de infusión intraarterial.

Tratamiento de mantenimiento: Un curso inicial puede ser seguido por una terapia de mantenimiento siempre que no existan efectos tóxicos significativos. En todos los casos, los efectos adversos tóxicos deben desaparecer antes de que se inicie el tratamiento de mantenimiento.

El curso inicial de fluorouracilo puede repetirse después de un intervalo de 4 a 6 semanas desde la última dosis o, alternativamente, el tratamiento puede continuarse con inyecciones intravenosas de 5-15mg/kg de peso corporal a intervalos semanales.

Esta secuencia constituye un curso de tratamiento. Algunos pacientes han recibido hasta 30 gramos a una tasa máxima de 1 g al día. Un método alternativo más reciente es el de administrar 15 mg/kg IV una vez a la semana durante todo el curso del tratamiento. Esto evita la necesidad de un período inicial de administración diaria.

En combinación con irradiación: Se ha demostrado que la irradiación combinada con fluorouracilo es útil en el tratamiento de ciertos tipos de lesiones metastásicas en los pulmones y para el alivio del dolor causado por el crecimiento recurrente, inoperable. Debe utilizarse la dosis estándar de fluorouracilo.

Niños

No se han hecho recomendaciones sobre el uso de fluorouracilo en los niños.

Edad avanzada

El fluorouracilo debe utilizarse en los ancianos con consideraciones similares a las dosis del adulto normal.

HOA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 14281
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 121 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

El fluorouracilo está contraindicado en pacientes gravemente debilitados o en aquellos con depresión de la médula ósea después de la radioterapia o del tratamiento con otros agentes antineoplásicos.

El fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o que amamantan.

El fluorouracilo no debe ser utilizado en el tratamiento de enfermedades no malignas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se recomienda que **FLUOROURACILO ASTRAZENECA** sea administrado solamente por, o bajo la estricta supervisión, de un médico calificado que esté familiarizado con el uso de antimetabolitos potentes.

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

El tratamiento adecuado con fluorouracilo es generalmente seguido por leucopenia, el menor recuento de glóbulos blancos (RGB) se observa comúnmente entre los días 7 y 14 del primer curso, pero a veces se retrasa hasta 20 días. El recuento suele retornar a su valor normal al día 30. Se recomienda el monitoreo diario del recuento de plaquetas y glóbulos blancos y se debe interrumpir el tratamiento si las plaquetas caen por debajo de 100.000 por mm^3 o el RGB cae por debajo de 3.500 por mm^3. Si el recuento total es menor a 2000 mm^3, y especialmente si hay granulocitopenia, se recomienda que el paciente sea ubicado en un aislamiento de protección en el hospital y tratado con las medidas adecuadas para prevenir una infección sistémica.

El tratamiento debe interrumpirse al primer signo de ulceración oral o si hay evidencia de efectos adversos gastrointestinales tales como estomatitis, diarrea, sangrado del tracto G.I. por hemorragia en cualquier sitio. La relación entre la dosis efectiva y tóxica es pequeña y la respuesta terapéutica es poco probable sin un cierto grado de toxicidad. Por lo tanto, se debe tener cuidado en la selección de los pacientes y en el ajuste de la dosis.

FLUOROURACILO ASTRAZENECA debe utilizarse con precaución en pacientes con disminución de la función renal o hepática o ictericia. Se han reportado casos aislados de angina de pecho, alteraciones en el ECG y en raras ocasiones, infarto de miocardio después de la administración de fluorouracilo. Por lo tanto, se debe tener la precaución en el tratamiento de pacientes que experimentan dolor de pecho durante los ciclos de tratamiento, o de pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

Han habido reportes de aumento de la toxicidad en los pacientes que tienen actividad reducida/ deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Se han reportado varios agentes que modulan bioquímicamente la eficacia antitumoral y la toxicidad del fluorouracilo, los fármacos comunes incluyen metotrexato, metronidazol, leucovorina, así como alopurinol y cimetidina que pueden afectar la disponibilidad del fármaco activo.

Se han reportado elevaciones marcadas del tiempo de protrombina y del RIN en algunos pacientes estabilizados con warfarina siguiendo al inicio de los regímenes de fluorouracilo.

CLAUDIA [illegible] MAGNASCO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FCN. Nº 12251
AstraZeneca S.A.

M.A.T. FOLIO 122 MESA DE ENTRADAS

Existe una interacción clínicamente significativa entre el antiviral sorivudina y los profármacos fluorouracilo, como resultado de la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por la sorivudina o por análogos químicamente relacionados. Se debe tener precaución cuando se utiliza fluorouracilo en combinación con fármacos que pueden afectar la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa.

Embarazo y Lactancia

FLUOROURACILO ASTRAZENECA está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas y que amamantan.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No aplicable.

REACCCIONES ADVERSAS

Se observa diarrea, náuseas y vómitos con bastante frecuencia durante el tratamiento y pueden ser tratados de forma sintomática. Puede administrarse un antiemético para las náuseas y los vómitos.

Puede observarse alopecia en un número considerable de casos, sobre todo en las mujeres, pero es reversible. Otros efectos secundarios incluyen dermatitis, pigmentación, cambios en las uñas, ataxia y fiebre.

Ha habido reportes de dolor en el pecho, taquicardia, disnea y cambios en el ECG después de la administración de fluorouracilo. Se recomienda especial atención en el tratamiento de pacientes con antecedentes de cardiopatía o en aquellos que desarrollan dolor en el pecho durante el tratamiento.

La leucopenia es frecuente y deben seguirse las precauciones descriptas anteriormente.

El tratamiento sistémico con fluorouracilo se ha asociado con varios tipos de toxicidad ocular. Puede ocurrir neuropatía periférica.

Se ha reportado un síndrome cerebeloso transitorio reversible siguiendo al tratamiento con fluorouracilo. En raras ocasiones, puede ocurrir un estado de confusión reversible. También se han reportado casos de leucoencefalopatía.

Adicionalmente varios otros informes han sido señalados incluyendo:

Incidencia de lagrimeo excesivo, dacriostenosis, cambios visuales y fotofobia.

Se informó síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar como una complicación inusual de dosis altas en bolo o de terapia continua prolongada de fluorouracilo.

Tromboflebitis.

SOBREDOSIS

Los síntomas y signos de sobredosis son cualitativamente similares a los efectos adversos y deben tratarse como se indica en "Otros efectos no deseados" y en "Advertencias y Precauciones".

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar entre 15°C y 30 °C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 5 frascos ampollas x 10 ml.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

CLAUDIO R. MASCO
Apoderado
DIRECTOR TÉCNICA
M.N. Nº 17281
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 51.029

AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Provincia de Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti– Farmacéutica.
Elaborado en Palpa 2870/76- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de revisión: Junio 2012
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK12/08/2011: www.medicines.org.uk/emc/medicine/636/SPC

MJA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 1[illegible]1
AstraZeneca S.A.