



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

DISPOSICIÓN Nº **1 8 7 7**

BUENOS AIRES, **1 6 MAR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022544-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

✓
A



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

DISPOSICIÓN Nº 1877

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 1877

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUOROURACILO TEMIS y nombre/s genérico/s 5-FLUOROURACILO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN Nº 1877

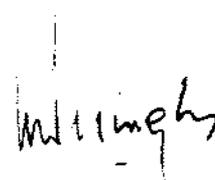
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022544-10-9

DISPOSICIÓN Nº: **1877**


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





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



ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1 8 7 7**

Nombre comercial: FLUOROURACILO TEMIS

Nombre/s genérico/s: 5-FLUOROURACILO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FLUOROURACILO TEMIS .

Clasificación ATC: L01BC 02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA O TERAPIA COMBINADA EN: TRATAMIENTO PALIATIVO, ADYUVANTE Y COADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA, ESÓFAGO, ESTOMAGO, HIGADO, (TUMOR PRIMARIO) COLON Y RECTO. TRATAMIENTO PALIATIVO DE CANCER DE CABEZA Y CUELLO, VEJIGA, RIÑÓN, PRÓSTATA, CERVIX, ENDOMETRIO, OVARIO Y PÁNCREAS.

C

Handwritten signature



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

1877

Concentración/es: 250 MG de 5-FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5-FLUOROURACILO 250 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 5 ML, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P.
pH=8.9.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos – ampollas, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos – ampollas, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C.
hasta: 30°C; EN SU ENVASE ORIGINAL. NO REFRIGERAR NI CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: FLUOROURACILO TEMIS

Clasificación ATC: L01BC 02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA O TERAPIA

8



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

1 8 7 7

COMBINADA EN: TRATAMIENTO PALIATIVO, ADYUVANTE Y COADYUVANTE DEL
CANCER DE MAMA, ESÓFAGO, ESTOMAGO, HIGADO, (TUMOR PRIMARIO) COLON
Y RECTO. TRATAMIENTO PALIATIVO DE CANCER DE CABEZA Y CUELLO, VEJIGA,
RIÑON, PRÓSTATA, CERVIX, ENDOMETRIO, OVARIO Y PÁNCREAS.

Concentración/es: 500 MG de 5-FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5-FLUOROURACILO 500 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 10 ML, HIDROXIDO DE SODIO CSP
pH=8.9.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE
GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos – ampollas, siendo los 2
últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos –
ampollas, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Periodo de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C.
hasta: 30°C; EN SU ENVASE ORIGINAL. NO REFRIGERAR NI CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **1 8 7 7**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **1877**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022544-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1877**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FLUOROURACILO TEMIS.

Nombre/s genérico/s: 5-FLUOROURACILO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FLUOROURACILO TEMIS.

Clasificación ATC: L01BC 02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA O TERAPIA



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

COMBINADA EN: TRATAMIENTO PALIATIVO, ADYUVANTE Y COADYUVANTE DEL
CANCER DE MAMA, ESÓFAGO, ESTOMAGO, HIGADO, (TUMOR PRIMARIO) COLON
Y RECTO. TRATAMIENTO PALIATIVO DE CANCER DE CABEZA Y CUELLO, VEJIGA,
RIÑÓN, PRÓSTATA, CERVIX, ENDOMETRIO, OVARIO Y PÁNCREAS.

Concentración/es: 250 MG de 5-FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5-FLUOROURACILO 250 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 5 ML, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P.
pH=8.9.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE
GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos – ampollas, siendo los 2
últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos –
ampollas, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C.
hasta: 30°C; EN SU ENVASE ORIGINAL. NO REFRIGERAR NI CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: FLUOROURACILO TEMIS.

Clasificación ATC: L01BC 02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA O TERAPIA COMBINADA EN: TRATAMIENTO PALIATIVO, ADYUVANTE Y COADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA, ESÓFAGO, ESTOMAGO, HIGADO, (TUMOR PRIMARIO) COLON Y RECTO. TRATAMIENTO PALIATIVO DE CANCER DE CABEZA Y CUELLO, VEJIGA, RIÑON, PRÓSTATA, CERVIX, ENDOMETRIO, OVARIO Y PÁNCREAS.

Concentración/es: 500 MG de 5-FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5-FLUOROURACILO 500 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 10 ML, HIDROXIDO DE SODIO CSP pH=8.9.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos – ampollas, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos – ampollas, siendo los 2 últimos para uso hospitalario exclusivo.

Periodo de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C.

hasta: 30°C; EN SU ENVASE ORIGINAL. NO REFRIGERAR NI CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

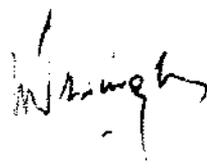
Se extiende a LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. el Certificado N°

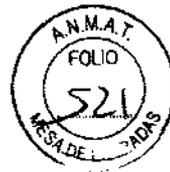
56175, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de

16 MAR 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de

la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1877**


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

**PROYECTO DE PROSPECTO****FLUOROURACILO TEMIS
FLUOROURACILO**

Inyectable 250 mg/5 ml y 500 mg/10 ml

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

	<u>250 mg/5 ml</u>	<u>500 mg/10 ml</u>
5-Fluorouracilo	250,00 mg	500,00 mg
Hidróxido de sodio	pH 8,9	pH 8,9
Agua para inyectables	5,0 ml	10,0 ml

ACCION TERAPÉUTICA

Antineoplásico, Antimetabólico. Grupo terapéutico ATC: L01BC.

INDICACIONES

FLUOROURACILO TEMIS 250 y 500 mg/frasco-ampolla, solución inyectable, está indicado como monoterapia o terapia combinada en:

- Tratamiento paliativo, adyuvante y coadyuvante del cáncer de mama, esófago, estómago, hígado (tumor primario), colon y recto.
- Tratamiento paliativo del cáncer de cabeza y cuello, vejiga, riñón, próstata, cérvix, endometrio, ovario y páncreas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Debe administrarse por vía intravenosa (inyección o perfusión). La experiencia ha demostrado que las inyecciones (bolo) provocan con más frecuencia síntomas colaterales que las perfusiones.

La dosificación depende, en general, del peso real del enfermo o de su superficie corporal. En los sujetos con adiposidad o los que padecen edemas, ascitis y otra forma de retención anormal de líquidos que provoque un aumento de peso, la dosis se calculará según el peso que se estime normal o la superficie ideal del sujeto. Se recomienda valorar una reducción de la dosis en los casos siguientes:

- Caquexia.
- Función reducida de la médula ósea.
- Función hepática o renal deteriorada.
- Toxicidad severa (grados 3-4 NCI-CTC) hematológica o no hematológica después de la administración de un ciclo.

La dosis total por vía IV de FLUOROURACILO TEMIS solución inyectable dependerá de la modalidad de administración (inyección o perfusión) pudiendo llegar en el caso de la perfusión continua hasta 3,5 g/m² semanales.

Posología estándar

Inyección: La dosis de FLUOROURACILO TEMIS dependerá del tumor a tratar, que en el caso de tumores digestivos puede ser de hasta 500 mg/m² diarios (máximo 1 g/día) durante 5 días cada 4-5 semanas o hasta 600 mg/m² una vez por semana diluidos con 300-500 ml de una de las siguientes soluciones: cloruro sódico al 0,9% o dextrosa al 5%. La inyección debe administrarse lentamente evitando la inyección rápida.

Perfusión continua: FLUOROURACILO TEMIS puede también administrarse en perfusión intravenosa continua de acuerdo a los diferentes esquemas existentes. En estos casos en función del esquema de perfusión continua utilizado así como del tumor a tratar, puede llegarse hasta una dosis máxima de 3.500 mg/m² a la semana.

En estos casos la preparación de la perfusión continua dependerá de la duración de la misma y de la dosis a administrar. Por regla general se cargará el infusor con la dosis de Fluorouracilo correspondiente y se añadirá cloruro sódico al 0,9% o dextrosa al 5% hasta completar el volumen del mismo teniendo en cuenta también los ml/hora, es decir, la duración deseada de la infusión ya que existen diferentes tipos de infusores.

El tratamiento con Fluorouracilo (inyección o perfusión continua) se puede continuar hasta que aparezcan los primeros efectos secundarios (estomatitis, diarrea o neutropenia). Suprimir entonces la medicación. Al desaparecer los efectos secundarios mencionados, a nivel del sistema digestivo, y



una vez recuperada la leucopenia ($\geq 3.000 \text{ mm}^3$) puede continuarse el tratamiento valorándose la posibilidad de reducir las dosis en función de la severidad de la toxicidad aparecida.

Otras formas de administración

FLUOROURACILO TEMIS solución inyectable puede asociarse a otros medicamentos de similar acción o a un tratamiento concomitante con radioterapia. En estos casos deberá observarse si la dosis indicada debe reducirse. También existe la posibilidad de administrar FLUOROURACILO TEMIS solución inyectable en perfusión intra-arterial continua (5-7,5 mg/Kg ó 200-300 mg/m², al día).

Tratamiento del carcinoma gástrico y pancreático

Tanto en el cáncer gástrico como pancreático el FLUOROURACILO TEMIS puede administrarse en inyección o en perfusión continua. Cuando se administra en inyección se ha recomendado el uso de Fluorouracilo en dosis de 370 mg/m²/día por 5 días, posterior a la administración de leucovorina. Alternativamente, se puede administrar Fluorouracilo en dosis de 425 mg/m²/día por 5 días y leucovorina a bajas dosis en los días 1 al 5. Repetir ambos regímenes cada 4-5 semanas. En perfusión continua se ha recomendado la dosis de 200 mg/m² de forma prolongada en combinación con otros citostáticos.

Tratamiento del carcinoma colorrectal

Inyección: Se ha recomendado el uso de Fluorouracilo en dosis de 370 mg/m²/día por 5 días, posterior a la administración de leucovorina. Alternativamente, se puede administrar Fluorouracilo en dosis de 425 mg/m²/día por 5 días y leucovorina a bajas dosis en los días 1 al 5. Repetir ambos regímenes cada 4-5 semanas. Para cursos subsiguientes se recomienda retrasar el tratamiento hasta que el recuento absoluto de leucocitos sea $\geq 3000/\text{mm}^3$ y las plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$. Si estos parámetros hematológicos no retoman a estos valores, el tratamiento deberá ser suspendido. La dosis de Fluorouracilo puede incrementarse un 10% si no se observa toxicidad. En caso de toxicidad gastrointestinal moderada (diarrea y/o estomatitis), recuento leucocitario de 1000-1900/mm³, recuento plaquetario de 25.000-75.000/mm³: la dosis diaria de Fluorouracilo deberá disminuirse en un 20%. En caso de toxicidad gastrointestinal severa (diarrea y/o mucositis), recuento leucocitario $< 1000/\text{mm}^3$ y recuento plaquetario $< 25.000/\text{mm}^3$: la dosis diaria de Fluorouracilo deberá reducirse en un 30%.

Perfusión continua: Igualmente están recomendados otros regímenes de tratamiento, administrando Fluorouracilo en perfusión continua. Diversas modalidades pueden ser recomendadas: En régimen de administración bisemanal (cada 2 semanas) y posterior a la administración de leucovorina, el Fluorouracilo se administrará en dosis de 400 mg/m² en bolus intravenoso, seguido de 600 mg/m² en perfusión continua de 22 horas administrados ambos los días 1 y 2, o bien en régimen semanal modulado con leucovorina en dosis de 2.600 mg/m² en infusión continua de 24 horas o bien en régimen semanal o bisemanal sin leucovorina a dosis de hasta 3.500 mg/m² en perfusión continua de 48 horas.

No se dispone de estudios con dosis superiores a 3.500 mg/m² en perfusión continua de 48 horas y de 2.600 mg/m² de perfusión continua de 24 horas.

Tratamiento del carcinoma hepático primario y tratamiento paliativo de las metástasis hepáticas por carcinoma colorrectal

Administración por perfusión intra-arterial hepática lenta: 20-30 mg/Kg/día de Fluorouracilo durante 4 días, después 15 mg/Kg/día durante 17 días. En otros estudios se han utilizado 1500-2000 mg/m² de Fluorouracilo combinado con inyección de leucovorina durante 24 horas.

Tratamiento del carcinoma de mama

Inyección IV: Se han utilizado distintos tipos de regímenes de tratamiento incluyendo la perfusión continua pero, en general, se utiliza 1 única dosis de 300-600 mg/m² de Fluorouracilo en el día 1 de cada ciclo de 21-28 días, o en días 1 y 8 de cada ciclo, en combinación con otros antineoplásicos como ciclofosfamida, doxorubicina o metotrexato. De manera alternativa, Fluorouracilo puede administrarse durante 5 días consecutivos a una dosis de 300-400 mg/m²/día, cada 3 a 6 semanas.

Tratamiento del carcinoma de ovario

Inyección IV: 600 mg/m²/día de Fluorouracilo en los días 1 y 8, cada 28 días, con ciclofosfamida y metotrexato.

Perfusión intra-arterial lenta: Se pueden administrar 5-7,5 mg/Kg ó 200-300 mg/m² de Fluorouracilo durante 24 horas. Diluir hasta 1 g en 300-500 ml de glucosa al 5% y administrar durante 4 horas.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento deberá decidirla un especialista, de acuerdo con el tipo y la evolución de la afección.

**Dosis para niños**

No hay recomendaciones sobre el uso de Fluorouracilo en los niños.

Dosis para ancianos

Fluorouracilo se debe utilizar en los ancianos con consideraciones similares a los de dosis normal para adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA**Farmacodinamia**

El Fluorouracilo es un análogo del uracilo, un componente del ácido ribonucleico. El mecanismo preciso de acción no ha sido determinado, se cree que actúa como un antimetabolito. Después de la conversión intracelular a la deoxinucleótida activa, interfiere con la síntesis del ADN mediante el bloqueo de la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico por la enzima timidilato sintetasa celular. El Fluorouracilo también puede interferir con la síntesis de ARN.

Farmacocinética

Absorción: La biodisponibilidad del Fluorouracilo, solución inyectable está sujeta a una variación individual considerable. La semivida plasmática es de 16 minutos después de la administración por vía IV

Distribución: El volumen de distribución del Fluorouracilo es de 0,25 l/Kg, en promedio y corresponde al compartimento extracelular. Se distribuye en el organismo de forma rápida. La fijación proteica es reducida (10% o menos). Después de una inyección IV, el Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos del organismo. A pesar de su limitada solubilidad en los lípidos, el Fluorouracilo difunde bien a través de la barrera hematoencefálica, distribuyéndose por el líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral. La concentración en el tejido tumoral y líquido cefalorraquídeo puede ser más elevada que en el plasma. No existen datos relativos a la difusión del Fluorouracilo a través de la barrera placentaria ni a la eliminación a través de la leche materna en los seres humanos.

Metabolismo: El Fluorouracilo se metaboliza principalmente en el hígado y en las células en las que ejerce su acción, dando lugar al metabolito activo dihidro fluorouracilo y a productos inactivos incluyendo dióxido de carbono, úrea y α -fluoro- α -alanina.

Eliminación: Menos del 15% de la dosis administrada se excreta inalterado en la orina en 6 horas y el 90% de esta cantidad se excreta en la primer hora. En el CO₂ respiratorio se ha recuperado del 60% al 90% del Fluorouracilo marcado radiactivamente.

Su aclaramiento total es de 170-180 ml/min/Kg. La semivida de eliminación del Fluorouracilo es de 8 a 25 minutos y es dosis dependiente. Dada su limitada excreción renal, no es necesario a priori, reducir la dosis en pacientes con nefropatía. En cambio, debe adaptarse la dosis en caso de anuria. Puesto que el Fluorouracilo se metaboliza principalmente en el hígado, puede ser necesario reducir la dosis en las hepatopatías.

Farmacocinética en condiciones clínicas especiales: Por vía renal se excreta sólo una proporción relativamente baja (15%) de Fluorouracilo. A pesar de ello, debido a la alteración de la médula ósea, en el caso de la azoemia (como resultado de la insuficiencia renal) se debe considerar un ajuste apropiado de la dosis en función del grado de insuficiencia y de la reacción individual. Dado que el Fluorouracilo se metaboliza principalmente en el hígado, es necesario considerar la necesidad de reducir la dosis en casos de alteración de la función hepática.

CONTRAINDICACIONES

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

Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o que estén en el periodo de lactancia.

El Fluorouracilo no debe utilizarse en el tratamiento de las enfermedades no malignas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

FLUOROURACILO TEMIS solución inyectable, debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa.

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

Debe interrumpirse el tratamiento en los casos graves de estomatitis, náuseas, vómitos y diarrea, así como en los trastornos acusados de la médula ósea (disminución de los leucocitos a menos de 3.000/mm³ y de las plaquetas a menos de 80.000/mm³). Se procederá de igual modo si aparecen

J. Gabor
LABORATORIO TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015

durante la terapia ulceraciones y hemorragias gastrointestinales o hemorragias de otra localización. Después de la remisión de estos síntomas (aumento de los leucocitos a 3.000-5.000/mm³ mínimo, y de las plaquetas a 80.000-100.000/mm³) puede reanudarse el tratamiento con dosis reducidas en un tercio o a la mitad. También debe suspenderse, en caso de toxicidad del sistema nervioso central o periférico, como ataxia y temblor o en caso de aparición de toxicidad cardíaca.

Durante la medicación inicial es preciso controlar la fórmula sanguínea. Durante la terapia de mantenimiento basta con recuentos previos al inicio del tratamiento. Los valores límite de glóbulos blancos y plaquetas se indican en "Posología y Forma de Administración".

Debe tenerse un cuidado especial en la administración de FLUOROURACILO TEMIS solución inyectable a pacientes debilitados o en mal estado nutricional, los que tengan antecedentes de enfermedad cardíaca y los que presenten insuficiencia hepática o renal.

Los pacientes con alteraciones del metabolismo de la pirimidina presentan un riesgo elevado de neurotoxicidad (ver apartado 4.8).

No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de manifestaciones de fotosensibilidad.

FLUOROURACILO TEMIS solución inyectable puede producir diarrea, especialmente al inicio del tratamiento.

Durante la administración del fármaco no deben ingerirse bebidas que contengan alcohol.

Influencia sobre las pruebas de diagnóstico

Las pruebas de bilirrubina (índice icterico) y del ácido 5-hidroxi-indolacético en orina pueden presentar valores elevados falsamente positivos.

La aplicación de vacunas durante la quimioterapia o la radioterapia deberá evitarse ya que la respuesta a la misma será subóptima. Cuando se vaya a realizar un plan de quimioterapia, la vacunación deberá preceder al mismo al menos por un período de 2 semanas. Las personas que estén recibiendo quimioterapia no deberán estar en contacto con otras que hayan sido vacunadas recientemente con poliovirus.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deben evitarse las vacunaciones con virus vivos, ya que los mecanismos generales de defensa están disminuidos por el tratamiento con el Fluorouracilo.

No deben utilizarse previamente o durante el tratamiento aminofenazona, fenilbutazona (analgésicos) o sulfonamidas (antimicrobianos).

La administración concomitante de alopurinol reduce la eficacia y toxicidad de Fluorouracilo.

La administración de clordiazepóxido, disulfiram, griseofulvina o isoniacida puede aumentar la eficacia y los efectos colaterales de Fluorouracilo.

Se ha descrito la presentación de un síndrome hemolítico-urémico tras el tratamiento prolongado con Fluorouracilo combinado con mitomicina.

Interferón alfa-2b: Puede incrementar notablemente la concentración plasmática inicial de Fluorouracilo, así como disminuir la eliminación del antineoplásico.

Metronidazol: Puede aumentar la toxicidad del Fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal, probablemente por disminución de la eliminación del antineoplásico.

Cimetidina: Puede incrementar los niveles plasmáticos de Fluorouracilo.

La administración de tiazidas ha ocasionado casos aislados de aumento de efectos miclodresores.

Ácido fólico: Potencia la actividad del Fluorouracilo en el carcinoma colorrectal.

El Fluorouracilo aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.

La acción citotóxica del paclitaxel puede ser inhibida por un pretratamiento o un tratamiento concomitante con Fluorouracilo.

Se han descrito anomalías hepáticas transitorias en pacientes tratados con Fluorouracilo y ácido esparfósico. Estas anomalías incluyen ascitis, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia y elevaciones de las transaminasas.

Los efectos de Fluorouracilo, así como su toxicidad, pueden aumentar cuando se utiliza en combinación con otros fármacos antitumorales (interferón alfa, ciclofosfamida, vincristina, metotrexate, cisplatino, doxorubicina) o con ácido fólico.

Cuando se combina con otros fármacos supresores de la médula ósea, es necesario ajustar la posología, debiendo reducirse en el caso de uso previo o concomitante de radioterapia.

Embarazo y lactancia

Embarazo: El empleo del Fluorouracilo durante la gestación está estrictamente contraindicado. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; no obstante, aunque no se ha registrado teratogenicidad debida al Fluorouracilo en humanos, otros fármacos que inhiben la

síntesis de DNA, RNA y proteínas pueden potencialmente afectar al desarrollo perinatal y postnatal. Es preciso instaurar un método anticonceptivo fiable, tanto en el hombre como en la mujer, antes, durante y hasta 6 meses después del tratamiento con Fluorouracilo. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo no hormonal. Si la paciente planea tener un hijo, se recomienda realizar un estudio genético.

Lactancia: Puesto que se desconoce si Fluorouracilo pasa a la leche materna, es incompatible la lactancia con el tratamiento de la madre con este fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

En algunos casos, Fluorouracilo puede tener efectos sobre el sistema nervioso central, por lo que podría alterarse la capacidad de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Por este motivo, durante la administración de FLUOROURACILO TEMIS no debe ingerirse bebidas alcohólicas ya que potenciarían el efecto sobre la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria peligrosa.

Incompatibilidades

El Fluorouracilo es incompatible con folinato de calcio, carboplatino, cisplatino, citarabina, diazepam, doxorubicina, droperidol, filgrastim, nitrato de galio, metotrexato, metoclopramida, morfina, ondansetrón, nutrición parenteral, vinorelbina y otras antraciclinas. Dado que las soluciones formuladas son alcalinas, se recomienda que sea evitada la mezcla con preparaciones de fármacos ácidos.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos indeseables más frecuentes son diarrea y náuseas. La leucopenia es también muy común y se deben seguir las precauciones descritas anteriormente.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, utilizándose la siguiente estratificación:

Frecuentes: Mayor al 10%

Ocasionales: Entre el 1%-10%

Raras: Menor al 1%

Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infecciones. Raras: Septicemia.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Frecuentes: Leucopenia, mielosupresión, neutropenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia. Raras: Agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes: Inmunosupresión. Raras: Reacción anafiláctica, shock anafiláctico.
Trastornos endócrinos	Raras: Aumento de la T4 (tiroxina total), aumento de la T3 (triiodotironina).
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raras: Hiperuricemia.
Trastornos psiquiátricos	Raras: Confusión.
Trastornos del sistema nervioso	Raras: Ataxia, alteraciones extrapiramidales motoras, alteraciones cerebelosas, alteraciones corticales, nistagmo, dolor de cabeza, vértigo, síntomas como el Parkinson, signos piramidales, euforia, leucoencefalopatía, trastornos del habla, afasia, convulsiones, coma, neuritis óptica, neuropatía periférica.
Trastornos oculares	Ocasionales: Conjuntivitis. Raras: Lagrimeo excesivo, dacriostenosis, alteraciones visuales, fotofobia, diplopia, disminución de visión, blefaritis, ectropión.
Trastornos cardíacos	Ocasionales: Dolor en el pecho, taquicardia, cambios en el ECG, angina de pecho. Raras: Arritmia, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, shock cardíaco, paro cardíaco, muerte súbita cardíaca.
Trastornos vasculares	Raras: Vasculitis, fenómeno de Raynaud, isquemia cerebral, isquemia intestinal, isquemia periférica, tromboembolismo.



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: Epistaxis, disnea, broncoespasmos.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos, mucositis, estomatitis. Raras: Ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares	Raras: Daños en las células del hígado, necrosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Alopecia, eritrodismestesia palmo-plantar. Raras: Dermatitis, hiperpigmentación, hipopigmentación, decoloración de las uñas, hiperpigmentación de uñas, distrofia ungueal, dolor lecho ungueal, inflamación lecho ungueal, onicólisis, exantema, sequedad de piel, urticaria, fotosensibilidad.
Trastornos generales y en el lugar de administración	Frecuentes: Fatiga, fiebre. Raras: Tromboflebitis, deshidratación.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras:

- 1) Solamente el personal entrenado debe preparar la droga. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.
- 2) La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológico Clase-II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable.
- 3) Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada (guantes de PVC, anteojos de seguridad, tónicas y barbijos desechables). En caso de contacto con los ojos, lavar con abundante cantidad de agua y/o solución salina.
- 4) Se deben utilizar jeringas y equipos con ajuste Luer-Lock. La formación posible de aerosoles pueden reducirse utilizando agujas de gran calibre.
- 5) Todo el material utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros ítems que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas, deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar. El desperdicio líquido puede arrojarse por las cañerías con abundante cantidad de agua.

SOBREDOSIS

Las manifestaciones de sobredosis de Fluorouracilo pueden ser náuseas, vómitos, diarrea, úlcera y hemorragia gastrointestinal, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis).

No existe una terapia específica ni existe antídoto. Los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deben ser monitoreados hematológicamente durante al menos 4 semanas. Si aparecieran algunas anomalías, debe utilizarse una terapia apropiada sintomática.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: (011) 4941-6191/6012

Hospital Dr. Juan A. Fernández: (011) 4801-5555

PRESENTACIÓN

FLUOROURACILO TEMIS 250 mg/5 ml: Envases conteniendo 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos-ampolla (los 2 últimos envases para uso exclusivo hospitalario)

FLUOROURACILO TEMIS 500 mg/10 ml: Envases conteniendo 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos-ampolla (los 2 últimos envases para uso exclusivo hospitalario)

CONSERVACIÓN

Conservar protegido de la luz en su envase original, a temperatura ambiente entre 15-30°C.

No refrigerar o congelar. Si se ha formado un precipitado como consecuencia de la exposición a bajas temperaturas, disolver por calentamiento a 40°C acompañando con agitación vigorosa. Dejar que se enfríe a temperatura corporal antes de su uso.

Rala
 LABORATORIO TEMIS LOSTALÓ S.A.
 Dra. JULIANA GABOR
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
 M.N. N°12015

877



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.- ZEPITA 3178 (C1285ABF) CDAD. DE BS. AS., ARGENTINA
DIRECCIÓN TÉCNICA: JULIANA GABOR, FARMACÉUTICA.**

ELABORADO EN VILLEGAS 1320, SAN JUSTO, PCIA. DE BS. AS.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECCIÓN TÉCNICA APODERADA
M.N. N°12015

1877

PROYECTO DE RÓTULO
FLUOROURACILO TEMIS
FLUOROURACILO
Inyectable 250 mg/5 ml

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

CONTENIDO: 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos-ampolla (los 2 últimos para uso exclusivo hospitalario)**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada frasco-ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	250,00 mg
Hidróxido de sodio	pH 8,9
Agua para inyectables	5,0 ml

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

USO INTRAVENOSO

CONSERVACIÓN

Conservar protegido de la luz en su envase original, a temperatura ambiente entre 15-30°C.
 No refrigerar o congelar. Si se ha formado un precipitado como consecuencia de la exposición a bajas temperaturas, disolver por calentamiento a 40°C acompañando con agitación vigorosa.
 Dejar que se enfríe a temperatura corporal antes de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.- ZEPITA 3178 (C1285ABF) CDAD. DE BS. AS.,
 ARGENTINA
 DIRECCIÓN TÉCNICA: JULIANA GABOR, FARMACÉUTICA.

ELABORADO EN VILLEGAS 1320, SAN JUSTO, PCIA. DE BS. AS.

Lote N°

Fecha de Vencimiento:


 LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
 Dra. JULIANA GABOR
 DIRECTORA TÉCNICA-APC DERADA
 M.N. N°12015

PROYECTO DE RÓTULO
FLUOROURACILO TEMIS
FLUOROURACILO
Injectable 500 mg/10 ml

1877

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

CONTENIDO: 1, 2, 4, 5, 10 y 50 frascos-ampolla (los 2 últimos para uso exclusivo hospitalario)**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada frasco-ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	500,00 mg
Hidróxido de sodio	csp pH 8,9
Agua para inyectables	csp 10,0 ml

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

USO INTRAVENOSO**CONSERVACIÓN**

Conservar protegido de la luz en su envase original, a temperatura ambiente entre 15-30°C.
 No refrigerar o congelar. Si se ha formado un precipitado como consecuencia de la exposición a bajas temperaturas, disolver por calentamiento a 40°C acompañando con agitación vigorosa.
 Dejar que se enfríe a temperatura corporal antes de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.****ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A- ZEPITA 3178 (C1285ABF) CDAD. DE BS. AS.,
ARGENTINA
DIRECCIÓN TÉCNICA: JULIANA GABOR, FARMACÉUTICA.

ELABORADO EN VILLEGAS 1320, SAN JUSTO, PCIA. DE BS. AS.

Lote N°

Fecha de Vencimiento:


 LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
 Dra. JULIANA GABOR
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
 N.N. N°12015