



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2651-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-011950-16-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011950-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VANNIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO VANNIER / FLUOROURACILO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, FLUOROURACILO 500,0 mg/10 ml, aprobada por Certificado N° 50.337.

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

Que 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 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 a la firma LABORATORIO VANNIER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO VANNIER / FLUOROURACILO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, FLUOROURACILO 500,0 mg/10 ml, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26803214-APN-DERM#ANMAT.

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

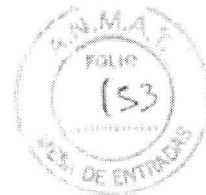
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011950-16-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.19 09:36:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledé
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.19 09:36:30 -0300'



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUOROURACILO VANNIER

FLUOROURACILO 500,0 mg./ 10 ml.

INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada frasco ampolla de 10 ml. contiene:

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

ADVERTENCIA

Se recomienda que el Fluorouracilo sea administrado 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.

Acción Terapéutica: Antineoplásico (L01BC02)

Indicaciones

FLUOROURACILO VANNIER es efectivo en el tratamiento de:

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

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción:

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

Farmacocinética:

Distribución

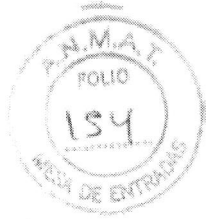
IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT

página 1 de 10



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



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

Eliminación

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

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

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Dosificación:

Dosis recomendada para el adenocarcinoma de colon y recto

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

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

Dosis recomendada para el adenocarcinoma de mama

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

Dosis recomendada para el adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada de fluorouracilo, administrada como componente de un régimen de quimioterapia con múltiples fármacos que contiene platino, es de 200 mg/m² a 1000 mg/m² por vía intravenosa como una infusión continua durante 24 horas. La frecuencia de dosificación en cada ciclo y la duración de cada ciclo dependerán de la dosis de fluorouracilo y del régimen específico administrado.

Dosis recomendada para el adenocarcinoma pancreático

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

IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT





Modificaciones de dosis

Retirar fluorouracilo si:

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

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

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

Toxicidad cardíaca

Encefalopatía hiperammonémica

Síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o trastornos visuales

Preparación para la Administración

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

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

Usando condiciones asépticas, retirar la dosis calculada para un paciente individual en una jeringa estéril. Inspeccione la solución en la jeringa en busca de partículas y decoloración antes de la administración o dilución adicional. Descarte la jeringa si la solución está decolorada o contiene partículas. Anote la fecha y la hora en la etiqueta del frasco ampolla. Deseche el frasco ampolla 4 horas después de su apertura.

Nota: la solución puede decolorarse levemente durante el almacenamiento sin que la potencia y efectividad sean adversamente afectadas. Si se forma un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas redissolver mediante calentamiento durante 30 minutos a 60 °C con agitación vigorosa cada 10 minutos. Dejar enfriar hasta llegar a 37 °C antes de usar.

Si luego del tratamiento detallado anteriormente se continúa observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.

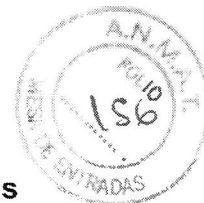
IF-2017-26803487-APN-~~DERM~~ANMAT

página 3 de 10



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

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

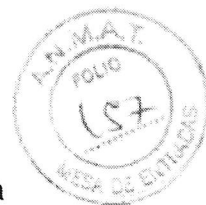
Suspender o suspender permanentemente el fluorouracilo basándose en la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las toxicidades observadas en pacientes con evidencia de toxicidad aguda de inicio temprano o inusualmente severa, lo que puede indicar una ausencia casi total o total de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

Cardiotoxicidad

IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.



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

Encefalopatía Hiperamonémica

Fluorouracilo puede causar encefalopatía hiperamonémica en ausencia de enfermedad hepática u otra causa identificable, basado en los informes posteriores a la comercialización. Los signos o síntomas de la encefalopatía hiperamonémica comienzan dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la infusión de fluorouracilo; esto incluye alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia, en presencia de concomitante de un nivel sérico elevado de amoníaco. Discontinuar fluorouracilo en la encefalopatía hiperamonémica e iniciar la terapia de reducción del amoníaco. Los riesgos de reanudación del fluorouracilo en pacientes con encefalopatía hiperamonémica que se ha resuelto no han sido establecidos.

Toxicidad neurológica

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

Diarrea

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

Eritrodisestesia Palmar-Plantar (Síndrome Mano-Pie)

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

Mielosupresión

El fluorouracilo puede causar mielosupresión grave y fatal que puede incluir neutropenia, trombocitopenia y anemia. El nadir en los recuentos de neutrófilos ocurre comúnmente entre 9 y 14 días después de la administración de

IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT



Agencia Ruiz
Distribuidora
M.P. 1000
VANNER s.a.



fluorouracilo. Obtenga un recuento sanguíneo completo antes de cada ciclo de tratamiento, semanal si se administra en un horario semanal o similar, y según sea necesario. Discontinuar el fluorouracilo hasta que se resuelva la mielosupresión de grado 4; reanudar el fluorouracilo a una dosis reducida cuando la mielosupresión se haya resuelto o mejorado hasta el Grado 1 en gravedad.

Mucositis

La mucositis, la estomatitis o la esofagofaringitis, que pueden conducir a desprendimiento o ulceración de la mucosa, pueden ocurrir con fluorouracilo. Se informa que la incidencia es mayor con la administración de fluorouracilo en bolo intravenoso en comparación con la administración por infusión continua. Discontinuar la administración de fluorouracilo para la mucositis grado 3 o 4; reanudar el fluorouracilo a una dosis reducida una vez que la mucositis haya resuelto o disminuido en gravedad al grado 1.

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

Se han notificado elevaciones clínicamente significativas en los parámetros de coagulación durante el uso concomitante de warfarina y fluorouracilo. Monitorear de cerca a los pacientes que reciben anticoagulantes concomitantes derivados de cumarinas, como la warfarina para el INR o el tiempo de protrombina con el fin de ajustar la dosis de anticoagulante [ver *Interacciones con Medicamentos (7)*].

Toxicidad embriofetal

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

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 vómito.

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 prurito, la cual se da usualmente en las extremidades y con menos frecuencia en el tronco. En general es reversible y responde al tratamiento sintomático.

Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina.

IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
R.F. 9059
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



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 y nistagmo.

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

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

Psiquiátricas: Desorientación, confusión y euforia.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes y sustratos CYP 2C9

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría D

Resumen del riesgo

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

Datos en animales

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

IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 1850
VANHER S. S.



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

Madres Lactantes

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

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

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

Mujeres y varones de potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

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

Hombres

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

Esterilidad

Mujeres

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

Hombres

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

IF-2017-26803487-APN-~~DERM~~#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 5850
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



Sobredosificación

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

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

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

La solución puede decolorarse levemente durante el almacenamiento sin que la potencia y efectividad sean adversamente afectadas. Si se forma un precipitado como exposición a bajas temperaturas redisolver mediante calentamiento durante 30 minutos a 60 °C con agitación vigorosa cada 10 minutos. Dejar enfriar hasta llegar a 37 °C antes de usar.

Si luego del tratamiento detallado anteriormente se continúa observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.

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

Dirección Técnica: Nancy Amelia Ruiz- Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S. A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228 (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.

Certificado N°

Rev.

IF-2017-2680348-APN--DERM#ANMAT
Nancy Ruiz
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



**“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”**



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9059
WANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26803487-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2017

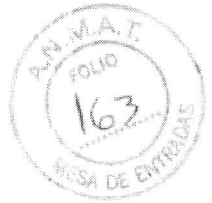
Referencia: prospectos 11950-16-3 certif 50.337

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.03 15:59:21 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.03 15:59:21 -03'00'



INFORMACIÓN PARA PACIENTES

FLUOROURACILO VANNIER® INYECTABLE FLUOROURACILO

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.
- 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.

1. Qué es Fluorouracilo Vannier y para qué se utiliza

Fluorouracilo Vannier contiene el principio activo fluorouracilo. Es un medicamento contra el cáncer.

Fluorouracilo Vannier se usa para tratar muchos tipos de cánceres comunes, especialmente de intestino grueso y de mama. También de estómago y páncreas. Puede usarse en combinación con otros medicamentos contra el cáncer y radioterapia.

2. Antes de usar Fluorouracilo Vannier

No use Fluorouracilo Vannier

- 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 Fluorouracilo Vannier

Informe a su médico:

- 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).

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

- metotrexato (un medicamento contra el cáncer, la artritis, psoriasis)

IF-2017-26803214-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9858
VANNIER S.A.



- metronidazol (un antibiótico)
- leucovorina cálcica (también denominada folinato cálcico - usada para reducir los efectos nocivos de los medicamentos contra el cáncer)
- alopurinol (usado para tratar la gota)
- cimetidina (usada para tratar úlceras de estómago)
- 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

Los medicamentos anteriores interfieren en el efecto del fluorouracilo.

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. **Usted no debe amamantar mientras usa Fluorouracilo Vannier.**

Si es un hombre, debe evitar concebir un hijo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al cese del tratamiento con Fluorouracilo Vannier. El tratamiento con Fluorouracilo Vannier puede causar esterilidad irreversible y es recomendable que reciba asesoramiento sobre la posibilidad de conservar su espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Consulte a su médico 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 Fluorouracilo Vannier

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

IF-2017-26803214-APN-~~DERM~~#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
ANMAT
ANMAT S.A.



administrar de acuerdo con su respuesta al tratamiento. También puede recibir el tratamiento en combinación con la radioterapia.

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 Fluorouracilo Vannier del que debiera

Dado que este medicamento se le administrará mientras esté en el hospital es poco probable que reciba más del que debiera, sin embargo, hable con su médico si tiene alguna preocupación.

Se le practicarán análisis de sangre durante y después del tratamiento con Fluorouracilo Vannier 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 grave y úlceras y hemorragias gastrointestinales si recibe demasiado fluorouracilo. Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos muy frecuentes (más de 1 de cada 10 pacientes):

- Anomalías isquémicas en el ECG (un aporte insuficiente de sangre a un órgano, normalmente debido a la obstrucción de una arteria)
 - Anemia (estado en el que la masa de glóbulos rojos circulantes es insuficiente)
- Fiebre alta y acusado descenso de los granulocitos circulantes
- Neutrocitopenia (nivel anormalmente bajo de neutrófilos en la sangre)
- Pancitopenia (un trastorno en el que la médula ósea reduce mucho o cesa la producción de células sanguíneas)
- Inflamación de las paredes de la boca y el tubo digestivo
- Leucocitopenia (número anormalmente bajo de leucocitos en el torrente sanguíneo)
- Disminución de la producción de las células sanguíneas
- Faringitis (inflamación de la pared mucosa de la faringe)

IF-2017-26803214-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER s.a.



- Inflamación del recto o del ano
- Pérdida de apetito
- Diarrea acuosa
- Náuseas
- Vómitos
- Caída del cabello
- Retraso en la cicatrización de heridas
- Sangrado de la nariz
- Síndrome mano-pie (una reacción tóxica de la piel)
- Debilidad general
- Cansancio
- Fatiga
- Inflamación de los tejidos mucosos de la boca
- Inflamación del esófago
- Falta de energía
- Aumento de ácido úrico en sangre

Efectos adversos frecuentes (menos de 1 de cada 10 pacientes):

- Angina de pecho (dolor grave en el pecho asociado a un aporte insuficiente de sangre al corazón)

Efectos adversos poco frecuentes (menos de 1 de cada 100 pacientes):

- Arritmia cardiaca
- Ataque cardiaco
- Isquemia de miocardio (reducción del aporte de oxígeno al músculo cardiaco)
- Miocarditis (enfermedad inflamatoria del músculo cardiaco)
- Insuficiencia cardiaca
- Miocardiopatía dilatada (un tipo de enfermedad cardiaca en el que el músculo cardiaco es anormalmente grande, grueso y/o endurecido)
- Shock cardiaco
- Hipotensión
- Somnolencia
- Deshidratación
- Infección bacteriana en el torrente sanguíneo o en los tejidos corporales
- Úlcera y hemorragia gastrointestinal, desprendimiento de la piel
- Movimientos rítmicos de los ojos
- Dolor de cabeza
- Sensaciones de desequilibrio e inestabilidad
- Síntomas de la enfermedad de Parkinson (un trastorno progresivo del movimiento marcado por temblores, rigidez, movimientos lentos)
- Signos piramidales
- Sensación de estar enfermo

IF-2017-26803214-APN-DERM#ANMAT



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Médicas



- Inflamación de la piel
- Alteraciones de la piel, p. ej. piel seca, erosión con fisuras, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea maculopapulosa y pruriginosa (erupción cutánea originada en las extremidades inferiores y que se propaga a los brazos y después al pecho)
- Una erupción de la piel que acompaña a determinadas enfermedades infecciosas
- Aparición de habones que provocan picor en la piel
- Fotosensibilidad
- Hiperpigmentación de la piel
- Hiperpigmentación a franjas o despigmentación cerca de las venas
- Cambios en las uñas (p. ej. pigmentación azul superficial y difusa, hiperpigmentación, distrofia de las uñas, dolor y engrosamiento del lecho ungueal)
- Paroniquia (inflamación del tejido que rodea las uñas de los dedos de las manos)
- Inflamación de la matriz de la uña con formación de pus y desprendimiento de la uña
- Trastorno de la producción de esperma u óvulos
- Daño de las células hepáticas
- Secreción de lágrimas
- Visión borrosa
- Inflamación o enrojecimiento del recubrimiento de la parte blanca del ojo y la parte inferior del párpado
- Trastorno del movimiento de los ojos
- Neuritis óptica (trastorno de la visión caracterizada por la inflamación del nervio óptico)
- Visión doble
- Reducción de la agudeza visual
- Excesiva sensibilidad a la luz, aversión a la luz solar y a los lugares bien iluminados
- Enfermedad ocular caracterizada por una inflamación crónica de los párpados
- Pliegue del párpado hacia fuera
- Oclusión de los conductos lagrimales
- Descamación de tejidos (desprendimiento de una capa de tejido muerto del resto de tejido)

IF-2017-26803214-APN-DERM#ANMAT

Mariana Ruiz
M. R. Ruiz
Laboratorio de Especialidades Medicinales



en forma de herida, úlcera o inflamación)

Efectos adversos raros (más de 1 de cada 10.000 pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes):

- Riego sanguíneo insuficiente en el cerebro, intestinos y órganos periféricos
- Decoloración de los dedos de las manos, de los dedos de los pies y ocasionalmente de otras áreas
- Reacción alérgica generalizada
- Inflamación de las venas causada por un coágulo
- Reacción alérgica grave que afecta a todo el cuerpo (reacción anafiláctica)
- Formación de coágulos en los vasos sanguíneos, tanto en venas como en arterias
- Vasodilatación sistémica (ensanchamiento de los vasos sanguíneos) que provoca una bajada de la tensión arterial
- Confusión
- Incremento de T4 (tiroxina total), incremento de T3 (triiodotironina total)

Efectos adversos muy raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- Paro cardíaco (cese repentino del latido cardíaco y de la función cardíaca)
- Muerte cardíaca súbita (muerte inesperada debido a problemas cardíacos)
- Síntomas de leucoencefalopatía (enfermedades que afectan a la materia blanca del cerebro), incluyendo ataxia (pérdida de la habilidad para coordinar el movimiento muscular)
- Síndrome cerebeloso agudo
- Dificultad en la articulación de palabras
- Confusión
- Confusión mental o trastorno de la conciencia, sobre todo relativa al tiempo, lugar o a la identidad
- Pérdida parcial o total de la capacidad de comunicación verbal o con palabras escritas
- Debilidad muscular anormal o fatiga
- Convulsión o coma en pacientes que han recibido altas dosis de 5-fluorouracilo o en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina
- Fallo renal
- Daño de las células hepáticas (con desenlace fatal)

IF-2017-26803214-APN-DERM/ANMAT


Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



deshidrogenasa

- Inflamación de la vesícula biliar
- Destrucción lenta y progresiva de los pequeños conductos biliares

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.

5. Conservación de Fluorouracilo Vannier

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Fluorouracilo Vannier después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el envase
- Conservar a temperatura ambiente menor a los 30° C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- De un solo uso. Desechar todo medicamento no utilizado.

La solución puede decolorarse levemente durante el almacenamiento sin que la potencia y efectividad sean adversamente afectadas. Si se forma un precipitado como exposición a bajas temperaturas redisolver mediante calentamiento durante 30 minutos a 60 °C con agitación vigorosa cada 10 minutos. Dejar enfriar hasta llegar a 37 °C antes de usar.

Si luego del tratamiento detallado anteriormente se continúa observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.

6. Información adicional

Composición de Fluorouracilo Vannier

El principio activo de Fluorouracilo Vannier es fluorouracilo. Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables e hidróxido de sodio.

Sobredosificación

Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777.

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

Lote:

Vencimiento:

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE

IF-2017-26803214-APN.DERM#ANMAT





**SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S. A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296)

Buenos Aires. Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N.º

Última revisión:

“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”

IF-2017-26803214-APN-DERM#ANMAT


Dirección Técnica
N.º 9859
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26803214-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 11950-16-3 certif 50.337

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.03 15:58:20 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.03 15:58:20 -03'00'