



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-87507514-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-87507514-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO TUTEUR / FLUOROURACILO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / FLUOROURACILO 25 mg / ml y 50 mg / ml; aprobada por Certificado N° 42.092.

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 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 sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO TUTEUR / FLUOROURACILO, Forma Farmacéutica y Concentración:

INYECTABLE / FLUOROURACILO 25 mg / ml y 50 mg / ml; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2021-38322238-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-38322059-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-38321885-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.092, 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 rótulos, prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-87507514-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.17 16:02:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROYECTO DE RÓTULO

**FLUOROURACILO TUTEUR®
FLUOROURACILO 25 mg/ml
Inyectable**

**Industria Argentina
Venta bajo receta archivada**

PARA USO I.V. SOLAMENTE

COMPOSICIÓN

Cada ml de inyectable contiene:

5- Fluorouracilo (como sal de sodio).....25 mg

Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH)

Agua para inyección c.s.p.

CONTENIDO

Envase conteniendo 5 ampollas de 10 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar en envases herméticamente cerrados a una temperatura controlada entre 15°C y 25°C y protegidos de la luz. No refrigerar.

Si se formara un precipitado, redisolver por calentamiento a 60°C y agitación.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS O BAJO ESTRUCTA SUPERVISIÓN MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.092

Lote N°:

Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA:Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual rótulo presentará el envase conteniendo 10 ampollas de 10 ml.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87507514 ROT 25mg/ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.03 08:33:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.03 08:33:06 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**FLUOROURACILO TUTEUR®
FLUOROURACILO 50 mg/ml
Inyectable**

**Industria Argentina
Venta bajo receta archivada**

PARA USO I.V. SOLAMENTE

COMPOSICIÓN

Cada ml de inyectable contiene:

5- Fluorouracilo (como sal de sodio).....50 mg

Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH)

Agua para inyección c.s.p.

CONTENIDO

Envase conteniendo 5 ampollas de 5 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar en envases herméticamente cerrados a una temperatura controlada entre 15°C y 25°C y protegidos de la luz. No refrigerar.

Si se formara un precipitado, redissolver por calentamiento a 60°C y agitación.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS O BAJO Estricta
SUPERVISIÓN MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.092

Lote N°:

Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual rótulo presentarán los envases conteniendo:

10 ampollas de 5 ml

5 y 10 ampollas de 10 ml

1, 5 y 10 frascos ampolla de 5 ml

1, 5 y 10 frascos ampolla de 10 ml

1, 5 y 10 frascos ampolla de 20 ml



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87507514 ROT 50mg/ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.03 08:32:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.03 08:32:39 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**FLUOROURACILO TUTEUR®
FLUOROURACILO 25 y 50 mg/ml
Inyectable**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

FLUOROURACILO TUTEUR®/FLUOROURACILO 25 mg/ml. Cada ml de inyectable contiene: 5-Fluorouracilo (como sal de sodio) 25 mg. Excipientes: Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.p.

FLUOROURACILO TUTEUR®/Fluorouracilo 50 mg/ml. Cada ml de inyectable contiene: 5-Fluorouracilo (como sal de sodio) 50 mg. Excipientes: Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH), Agua para inyección c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC02

INDICACIONES

FLUOROURACILO TUTEUR® está indicado en el tratamiento paliativo del carcinoma colorectal, de mama, estómago, páncreas, de las vías aerodigestivas superiores y esófago, y en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama y colorectal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Fluorouracilo es un antimetabolito antineoplásico. Es una pirimidina fluorada estructuralmente similar al uracilo.

Los mecanismos precisos de acción de Fluorouracilo no se han determinado, pero se cree que la droga funciona como un antimetabolito al menos en tres diferentes modos. El desoxirribonucleótido de la droga 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-fosfato, inhibe a la timidilato sintetasa y, consecuentemente, inhibe la metilación del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico interfiriendo con la síntesis del ADN. Además, Fluorouracilo se incorpora en una pequeña proporción al ARN, produciéndose un ARN no natural. En tercer lugar, inhibe el uso del uracilo preformado en la síntesis del ARN bloqueando la uracilo fosfatasa.

Dado que el ADN y el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de Fluorouracilo puede provocar un crecimiento desbalanceado y la muerte de la célula.

Se ha mostrado que Fluorouracilo parenteral inhibe el crecimiento de los tumores malignos humanos y que sus efectos terapéuticos son mayores en las células de la médula ósea, la mucosa intestinal, ciertos tumores de mama, recto y colon.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y Distribución

Luego de la administración intravenosa (i.v.), Fluorouracilo se distribuye en tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos. A pesar de su solubilidad limitada en lípidos, la

FLUOROURACILO TUTEUR® / Fluorouracilo 25 y 50 mg/ml, Inyectable

droga atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el tejido cerebral. Los estudios de distribución en humanos y animales han mostrado generalmente una concentración más alta de la droga o sus metabolitos en el tumor que en el tejido que lo rodea o en el tejido normal correspondiente. También se ha mostrado que hay una mayor persistencia de Fluorouracilo en algunos tumores que en los tejidos normales del huésped, quizás debido al catabolismo alterado del uracilo.

Fluorouracilo atraviesa la placenta en ratas. No se conoce si la droga se distribuye en la leche humana.

Vida Media

La vida media promedio de eliminación del plasma es de aproximadamente 16 minutos, con un rango de 8- 20 minutos y es dosis dependiente. No se puede detectar droga intacta en el plasma después de tres horas de una inyección i.v.

Metabolismo y Eliminación

Un 7- 20% de la droga madre se excreta inalterada en la orina en 6 horas; de esta, más del 90% se excreta en la primera hora. El porcentaje restante de la dosis administrada es metabolizado, principalmente en el hígado. Luego del metabolismo catabólico de Fluorouracilo se obtienen productos de degradación que son inactivos. Los metabolitos inactivos se excretan en la orina en las siguientes 3- 4 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de materia particulada y la coloración previa a la administración de drogas parenterales, siempre que la solución y el recipiente lo permitan (ver **PRECAUCIONES**).

La dosis diaria de **FLUOROURACILO TUTEUR®** no debe exceder los 800 mg. Se recomienda que los pacientes sean hospitalizados durante su primer curso de tratamiento.

FLUOROURACILO TUTEUR® Inyectable se debe utilizar para la administración intravenosa solamente. Debe evitarse la extravasación. La dosis debe estar individualizada y basarse en el peso real del paciente, utilizando el peso corporal delgado (peso seco) si el paciente es obeso o si ha sufrido un aumento de peso debido a edema, ascitis u otra retención anormal de líquidos. Se recomienda que previo al tratamiento cada paciente sea evaluado cuidadosamente para estimar tan exactamente como sea posible la dosis inicial óptima del Fluorouracilo.

FLUOROURACILO TUTEUR® Inyectable puede ser diluido con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o con Solución de Dextrosa al 5%. La solución resultante es estable por 48 horas cuando se la conserva a temperatura ambiente.

Dosis Inicial

La dosis inicial es de 12 mg/kg por vía i.v. una vez por día durante 4 días sucesivos. La dosis diaria no debe exceder los 800 mg. Si no se observaran signos de toxicidad, se darán 6 mg/kg en los días 6, 8, 10 y 12. No se dará terapia en los días 5, 7, 9 y 11. La terapia debería discontinuarse al cabo del día 12, aunque no exista toxicidad aparente (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

Los pacientes de riesgo o aquellos que no tengan un estado nutricional adecuado (ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS**) deben recibir 6 mg/kg/día durante 3 días. Siempre que no se observen signos de toxicidad, se darán 3 mg/kg en los días 5, 7 y 9, a menos que aparezca toxicidad. No se dará terapia en los días 4, 6 u 8. La dosis diaria no debe exceder los 400 mg.

FLUOROURACILO TUTEUR® / Fluorouracilo 25 y 50 mg/ml, Inyectable

Una secuencia de inyecciones en cualquiera de los planes constituye un "curso de terapia". La terapia debe discontinuarse tan pronto como aparezca cualquier signo de toxicidad.

Terapia de Mantenimiento

Cuando la toxicidad no ha sido un problema, la terapia se continúa utilizando alguno de los siguientes planes:

1. Repetir la dosis del primer curso cada 30 días después del último día del curso previo de tratamiento.
2. Cuando los signos tóxicos resultantes del curso inicial de terapia hayan cesado, se puede administrar una dosis de mantenimiento de 10- 15 mg/kg/semana como una dosis única. No exceder 1 g/semana. Se recomienda utilizar dosis reducidas para aquellos pacientes de riesgo y considerar la reacción del paciente al curso previo y ajustar la dosis consecuentemente. Algunos pacientes han recibido de 9 a 45 cursos de tratamiento durante 12 a 60 meses.

Perfusión

Una dosis diaria de 15 mg/kg, pero no más de 1 g por perfusión para ser diluido en 500 ml de Solución de Dextrosa Inyectable al 5% o 500 ml de Solución de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% y dado por perfusión intravenosa a una velocidad de 40 gotas por minuto durante 4 horas. Alternativamente, la dosis diaria puede ser perfundida durante 30- 60 minutos o dados como una perfusión continua durante 24 horas. Esta dosis diaria es dada en días sucesivos hasta que se presente algún signo de toxicidad o se hayan dado 12-15 g. Esta secuencia de inyecciones constituye un "curso de terapia". Algunos pacientes han recibido hasta 30 g a una velocidad máxima de 1 g diario. La dosis diaria nunca debe exceder 1 g. Debe permitirse un intervalo de 4- 6 semanas entre 2 cursos de terapia.

Monitoreo

La monitorización de los niveles de Fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/L.

Manipulación y eliminación

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, p. ej., guantes de PVC, anteojos de seguridad, túnicas y barbijos desechables. En caso de contacto con los ojos, lavar con cantidades copiosas 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 cantidades copiosas de agua.

CONTRAINDICACIONES

La terapia con Fluorouracilo está contraindicada en los pacientes con mal estado nutricional, con una función de médula ósea deprimida, con infecciones potencialmente serias o aquellos con hipersensibilidad conocida al Fluorouracilo.

No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

ADVERTENCIAS Se recomienda que Fluorouracilo sea dado solamente por o bajo la supervisión de un médico calificado, experimentado en el uso de la quimioterapia para cáncer y también de antimitabolitos potentes. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas severas, se recomienda que los pacientes sean hospitalizados al menos durante el curso inicial de la terapia.

Fluorouracilo debe ser utilizado con cautela extrema en los pacientes con antecedentes de alta dosis de irradiación pélvica o uso previo de agentes alquilantes, aquellos que tienen comprometida la médula ósea por tumores metastásicos o aquellos con la función hepática o renal afectadas.

Si se forma un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas, redissolver mediante calentamiento a 60°C con agitación vigorosa. 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.

Terapia de Combinación: Cualquier forma de terapia que agregue estrés al paciente, interfiera con la nutrición o deprima la función de la médula ósea aumentará la toxicidad de Fluorouracilo (ver **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**).

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-Fluorouracilo, capecitabina, tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima DPD, tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte. En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor.

PRECAUCIONES

Generales

Fluorouracilo es una droga altamente tóxica con un margen estrecho de seguridad. Por lo tanto, los pacientes deben estar supervisados cuidadosamente, ya que la respuesta terapéutica es poco probable que ocurra sin alguna evidencia de toxicidad. Por el uso de Fluorouracilo puede presentarse una toxicidad hematológica severa, hemorragia gastrointestinal e incluso muerte a pesar de la selección meticulosa de los pacientes y del ajuste cuidadoso de la dosis. A pesar de que la toxicidad severa es más probable en los pacientes con alto riesgo, la muerte puede producirse ocasionalmente aún en pacientes con una condición relativamente buena.

La terapia debe discontinuarse rápidamente ante cualquiera de los siguientes signos de toxicidad:

- Estomatitis o esofagofaringitis, como el primer signo visible.
- Vómitos intratables.

FLUOROURACILO TUTEUR® / Fluorouracilo 25 y 50 mg/ml, Inyectable

- Diarrea, movimientos de intestino frecuentes o heces acuosas.
- Ulceración y sangrado gastrointestinal.
- Leucopenia o disminución del recuento sanguíneo de glóbulos blancos por debajo de 3500.
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas menor que 100000).
- Hemorragia.

La administración de Fluorouracilo se ha asociado con la ocurrencia del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, también conocido como síndrome mano-pie. Este síndrome se caracteriza por una sensación de hormigueo en manos y pies que puede progresar a dolor en pocos días cuando se sostienen objetos o al caminar. Las palmas y plantas se vuelven simétricamente edematosas y eritematosas con hipersensibilidad en las falanges distales, posiblemente acompañadas por descamación. La interrupción de la terapia es seguida por una resolución gradual en 5 a 7 días. Aunque se ha informado que la Piridoxina mejora el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, su seguridad y su efectividad no han sido establecidas.

En pacientes que reciben Fluorouracilo, puede ocurrir vasoespasmo coronario con episodios de angina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La angina parece ocurrir cerca de 6 horas (rango, minutos a 7 días) después de la tercera dosis (rango 1- 13 dosis). Los pacientes con enfermedad coronaria preexistente pueden tener riesgo aumentado. Los nitratos o la morfina parecen ser efectivos para aliviar el dolor; el tratamiento previo con un bloqueadores de los canales de calcio también puede ser exitoso.

Los efectos depresores de Fluorouracilo sobre la médula ósea pueden provocar una incidencia aumentada de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y sangrado gingival.

Interacciones con otras drogas

Fluorouracilo/Leucovorina Cálcica: La leucovorina cálcica puede potenciar la toxicidad del Fluorouracilo.

Fluorouracilo/Depresores de Médula Ósea/Radioterapia: Puede ocurrir depresión de médula ósea aditiva; puede requerirse una reducción de la dosis cuando se utilizan dos o más depresores de médula ósea, incluida la radiación, simultánea o consecutiva.

Interferencia Diagnóstica

El uso de Fluorouracilo puede provocar elevación en la fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, bilirrubina sérica y lactato deshidrogenasa.

La eliminación del Ácido 5-Hidroxiindolacético (5 HIAA) en orina puede estar aumentada. La albúmina plasmática puede estar disminuida debido a la malabsorción proteica inducida por la droga.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

Un efecto positivo fue observado en la prueba de micronúcleos en células de médula ósea del ratón y el Fluorouracilo en concentraciones muy altas produjo rupturas cromosómicas en los fibroblastos de hamster *in vitro*.

El Fluorouracilo se ha encontrado mutagénico en varias cepas de *Salmonella typhimurium*, incluso TA 1535, TA 1537 y TA 1538; también en *Saccharomyces cerevisiae*, pero no en cepas de *Salmonella typhimurium*.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Fluorouracilo; sin embargo, no se observó ninguna evidencia de carcinogenicidad en varios estudios animales luego de la administración i.v. u oral de la droga durante 1 año. El riesgo carcinogénico en humanos no es conocido.

El Fluorouracilo no ha sido estudiado adecuadamente en animales para determinar sus efectos sobre la fertilidad y el desempeño reproductivo general. Después de administraciones

FLUOROURACILO TUTEUR® / Fluorouracilo 25 y 50 mg/ml, Inyectable

intraperitoneales de 125 o 250 mg/kg, se observaron aberraciones cromosómicas y cambios en la organización cromosómica de la espermatogonia: la diferenciación espermatogónica también fue inhibida, provocando una esterilidad transitoria.

Luego de la administración intraperitoneal en dosis semanales de 25 o 50 mg/kg por 3 semanas durante la fase preovulatoria de la oogénesis en ratas hembra, la incidencia de apareamientos fértiles estuvo reducida sustancialmente.

En un estudio limitado en conejos, una única dosis de 25 mg/kg o dosis diarias de 5 mg/kg durante 5 días no tuvieron efecto en la ovulación.

Puede esperarse que los compuestos como Fluorouracilo que inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteica, tengan efectos adversos sobre la gametogénesis.

Se recomienda el uso de un anticonceptivo no hormonal durante una terapia con drogas citotóxicas.

Teratogénesis

El Fluorouracilo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Ha mostrado ser teratogénico en animales de laboratorio. Las dosis que fueron teratogénicas en animales contienen de 1 a 3 veces la dosis terapéutica máxima humana recomendada. Las malformaciones fetales incluyeron paladar hendido, defectos esqueléticos, patas y colas deformadas.

Efectos en el desarrollo perinatal y postnatal: Los efectos de Fluorouracilo sobre el desarrollo peri y postnatal en animales no ha sido estudiado. Sin embargo, se ha mostrado que el Fluorouracilo atraviesa la placenta y entra a la circulación fetal en la rata.

Uso en embarazo

No hay ningún estudio adecuado y controlado del uso de Fluorouracilo en las mujeres embarazadas; la droga debe ser utilizada durante el embarazo solamente en situaciones de amenaza de muerte o de enfermedad severa en las que no se pueden usar drogas más seguras o estas sean ineficaces.

Las mujeres en edad fértil no deben comenzar el tratamiento con Fluorouracilo hasta que se haya descartado la posibilidad de embarazo y debería advertírseles plenamente del riesgo serio para el feto si quedaran embarazadas durante el tratamiento.

Uso en lactancia

No se conoce si el Fluorouracilo se distribuye en la leche materna. Dado que el Fluorouracilo inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteica, se recomienda que las madres no amamenten mientras reciben la droga.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia del uso de Fluorouracilo en niños no se ha establecido.

Uso en personas de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar deterioro de la función renal relacionado con la edad, pudiendo requerir una reducción de la dosis de Fluorouracilo.

Precauciones farmacéuticas

No se debe mezclar Fluorouracilo Inyectable con aditivos i.v. u otros agentes quimioterapéuticos.

La solución de Fluorouracilo Inyectable puede colorearse durante la conservación, pero la potencia y seguridad no se afectan adversamente. La preparación debe conservarse a una temperatura entre 15°- 25°C protegida de la luz. Si se formara un precipitado en la solución debido a la exposición a temperaturas bajas, calentar a 60°C con agitación vigorosa y llevar a temperatura corporal antes de utilizarla. Si el disco plástico se soltara, expondría un orificio en la

FLUOROURACILO TUTEUR® / Fluorouracilo 25 y 50 mg/ml, Inyectable

cubierta de aluminio que permite la inserción de una aguja en el tapón de goma. Este aluminio permanecerá en el envase. En el caso que el contenido del envase necesitara ser vaciado, la cubierta de aluminio puede ser fácilmente eliminada retirando el anillo alrededor del orificio central.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas Comunes

Se observan habitualmente durante la terapia: estomatitis y esofagofaringitis (la que puede conducir a escaras y ulceraciones), diarrea, heces acuosas, anorexia, náuseas, vómitos, enteritis, calambres, úlcera duodenal, duodenitis, gastritis, glositis y faringitis.

La leucopenia sigue generalmente a cada curso de terapia adecuada con Fluorouracilo. Los recuentos más bajos de glóbulos blancos se observan habitualmente entre 9 y 14 días después del primer curso de tratamiento, aunque rara vez la depresión máxima puede retrasarse hasta los 20 días. Hacia el día 30 el recuento ha regresado generalmente al rango normal. En un número sustancial de casos pueden verse alopecia y dermatitis. La dermatitis más frecuentemente vista es una erupción dérmica prurítica máculopapular que aparece generalmente en las extremidades y menos frecuentemente en el tronco. Es generalmente reversible y habitualmente responde con tratamiento sintomático.

Otras Reacciones Adversas

Sistema Hematopoyético: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia y tromboflebitis.

Sistema Cardiovascular: Isquemia de miocardio.

Sistema Gastrointestinal: Ulceración gastrointestinal y sangrado, posible esclerosis intra y extrahepática, y colecistitis.

Sistema Nervioso Central: Síndrome cerebelar agudo (que puede persistir luego de la interrupción del tratamiento), nistagmo, cefalea, letargo, malestar y debilidad.

Cutáneas: Piel seca, agrietada, fotosensibilidad manifestada como eritema o pigmentación aumentada de la piel, pigmentación veteada, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, manifestada como hormigueo de manos y pies, seguido por dolor, eritema e inflamación.

Oculares: Fotofobia, lagrimeo, visión disminuída, nistagmo, diplopía, estenosis del conducto lacrimal y cambios visuales.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión y euforia.

Reacciones de Hipersensibilidad: Anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

Otros: Epistaxis y cambios en las uñas (incluso pérdida de uñas).

Complicaciones de la Perfusión Arterial Regional: Aneurisma arterial, isquemia arterial, trombosis arterial, sangrado en el sitio del catéter, catéter bloqueado, desplazado o con pérdidas; embolismo, fibromiositis, absceso, infección en el sitio del catéter y tromboflebitis.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

SOBREDOSIFICACIÓN

Manifestaciones

La posibilidad de sobredosis con Fluorouracilo es poco probable en vista del modo de administración. No obstante, las manifestaciones anticipadas serían náuseas, vómitos, diarrea,

FLUOROURACILO TUTEUR® / Fluorouracilo 25 y 50 mg/ml, Inyectable

ulceración y sangrado gastrointestinal, depresión de médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis).

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Los pacientes que hayan estado expuesto a una sobredosis de Fluorouracilo deben ser monitoreados hematológicamente durante al menos cuatro semanas. Si aparecieran algunas anormalidades, debe utilizarse una terapia apropiada.

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

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

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

Hospital Juan A. Fernández Tel.: (011) 4801-7767 / 4808- 2655

PRESENTACIÓN

FLUOROURACILO TUTEUR® 25 mg/ml. Inyectable. Ampollas de 10 ml. Cada envase contiene 5 y 10 ampollas.

FLUOROURACILO TUTEUR® 50 mg/ml. Inyectable. Frasco ampollas de 5, 10 y 20 ml. Cada envase contiene 1, 5 y 10 frasco ampollas.

Ampollas de 5 y 10 ml. Cada envase contiene 5 y 10 ampollas.

CONSERVACIÓN

Conservar en envases herméticamente cerrados a una temperatura controlada entre 15°C y 25°C y protegidos de la luz.

FLUOROURACILO TUTEUR® Inyectable puede diluirse con solución de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% inyectable. La solución resultante es estable durante 48 horas cuando se conserva a temperatura ambiente (15°C - 25°C), protegida de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS O BAJO ESTRUCTA SUPERVISIÓN MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.092.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87507514 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.03 08:32:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.03 08:32:14 -03:00