



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-100656551-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-100656551-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO KEMEX / FLUOROURACILO; forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / 500mg; aprobada por Certificado N° 48.984.

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 Investigación Clínica y Gestión del 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 modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada FLUOROURACILO KEMEX / FLUOROURACILO; forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / 500mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-41723739-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-41723638-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.984 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-100656551-APN-DGA#ANMAT

gp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.05.02 15:54:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.02 15:54:52 -03:00

**PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**FLUOROURACILO KEMEX**  
FLUOROURACILO 500 mg  
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA  
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

5-Fluorouracilo.....	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	8,6 – 9,4
Agua para uso inyectable c.s.p.....	10 ml

**Advertencia**

**Se recomienda que Fluorouracilo sea administrado únicamente por o bajo la supervisión de un profesional habilitado y con experiencia en quimioterapia contra el cáncer. Asimismo, dicho profesional debe tener conocimiento respecto del uso de potentes metabolitos. Debido a la posibilidad de que se evidencien reacciones tóxicas severas, se recomienda que los pacientes permanezcan internados por lo menos durante el curso inicial de la terapia.**

**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 o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente 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 o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Fluorouracilo Kemex y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fluorouracilo Kemex
3. Cómo usar Fluorouracilo Kemex
4. Posibles efectos adversos
5. Presentaciones
6. Conservación

**1. Qué es Fluorouracilo Kemex y para qué se utiliza**

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

Fluorouracilo Kemex se usa para tratar muchos tipos de cánceres comunes, especialmente los cánceres de intestino grueso, esófago, páncreas, estomago, cabeza, cuello y mama. Puede usarse en combinación con otros medicamentos contra el cáncer y radioterapia. Debe hablar con su médico si no se encuentra mejor o si se encuentra peor.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fluorouracilo Kemex**

### **No use Fluorouracilo Kemex**

- 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.
- Si tiene insuficiencia hepática grave.
- Si es homocigoto para la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa(DPD)
- Si sabe que no tiene actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa(DPD) (deficiencia completa de DPD)

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Fluorouracilo Kemex. Tenga especial cuidado con Fluorouracilo Kemex.

- Si el número de células en sangre disminuye demasiado (se le harán análisis de sangre para comprobarlo).
- Si tiene úlceras orales, fiebre o hemorragia en cualquier sitio del cuerpo o debilidad (estos síntomas pueden ser consecuencia de un número muy reducido de células en la sangre)
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene algún problema hepático, incluida la ictericia (piel amarillenta).
- Si tiene problemas cardíacos. Informe a su médico si experimenta cualquier dolor en el pecho durante el tratamiento.
- Si ha sufrido angina (dolor en el pecho) o tiene antecedentes de enfermedades del corazón, ya que es más probable que tenga un ataque de angina o un ataque al corazón, o muestre signos de problemas cardíacos cuando se realiza una prueba de ECG
- Si tiene una actividad reducida o deficiencia de la enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa).
- Si ha recibido radiación en la zona pélvica a una dosis elevada.
- Si tiene mala salud en general y ha perdido mucho peso
- Si ha tenido una cirugía en los últimos 30 días
- Si tiene reacciones adversas gastrointestinales (estomatitis, diarrea, sangrado del tracto gastrointestinal) o hemorragia en cualquier otro sitio

Deficiencia de DPD: la deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que este en tratamiento con ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Fluorouracilo Kemex, tendrá un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves (indicados en la sección 4, Posibles efectos adversos). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene ninguna actividad de la enzima, no debe recibir Fluorouracilo Kemex. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial), es posible que el médico le prescriba una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, todavía podrían producirse efectos adversos graves y potencialmente mortales.

Contacte con su médico inmediatamente si está preocupado por alguno de los efectos adversos o si nota cualquier efecto adverso adicional no mencionado en el prospecto (ver sección 4 Posibles efectos adversos).

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta los siguientes signos o síntomas: nueva aparición de confusión, desorientación o alteración del estado mental, dificultad con el equilibrio o la coordinación, trastornos visuales. Estos podrían ser signos de encefalopatía que pueden conducir al coma y la muerte si no se tratan.

Informe a su médico si alguna de las situaciones anteriores le afecta antes de usar este medicamento.

El fluorouracilo puede causar sensibilidad a la luz solar. Esto puede resultar en un aumento de las reacciones de la piel. Para evitar esto, debe tratar de mantenerse alejado de la luz solar directa tanto como sea posible mientras lo usa y no debe usar una lámpara solar o una cama solar.

Debe evitarse la exposición a la radiación ultravioleta (p. ej., luz solar natural, salón de bronceado).

### **Uso de otros medicamentos con Fluorouracilo Kemex**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizando recientemente otros medicamentos o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento

- Se necesita especial cuidado si está tomando/usando otros medicamentos, ya que algunos podrían interactuar con la inyección de fluorouracilo :Metotrexato, ciclofosfamida, cisplatino, vinorelbina (un medicamento contra el cáncer)
- Metronidazol (un antibiótico)
- Folinato de calcio (también denominado folinato cálcico o leucovorina cálcica -usado para reducir los efectos nocivos de los medicamentos contra el cáncer)
- Alopurinol (usado para tarta la gota)
- Cimetidina (utilizada para tratar úlceras de estómago).
- Warfarina (usada para tratar coágulos sanguíneos)
- Interferón alfa (usado en el tratamiento de linfomas y hepatitis crónicas)
- Brivudina, sorivudina y análogos (medicamentos antivirales)
- Cisplatino (un medicamento contra el cáncer)
- Fenitoína (usado para controlar la epilepsia, las convulsiones y las arritmias del corazón)
- Vacunas

- Levamisol (un medicamento para tratar infecciones de gusanos)
- Tamoxifeno (un medicamento anticancerígeno)
- Clozapina (usado en desordenes psiquiátricos)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente estos u otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. **No debe** aplicar este medicamento si está embarazada o planeando quedarse embarazada. 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.

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de maquinas**

No conduzca ni maneje maquinas 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 Kemex**

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. El primer ciclo de tratamiento se puede administrar diariamente o a intervalos semanales. Los ciclos siguientes se pueden 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 como inyección normal o como inyección lenta por goteo (perfusión).

### **Si usa más Fluorouracilo Kemex del que debiera**

Dado este medicamento se le administrará mientras esté en el hospital es poco probable que reciba demasiado o demasiado poco; sin embargo hable con su médico si tiene alguna preocupación.

Se le practicarán análisis de sangre durante y después del tratamiento con Fluorouracilo Kemex 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 Kemex puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente a su médico:

- reacción alérgica grave – puede experimentar picor (urticaria), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que podría causar dificultades para tragar o respirar) o sentir que va a desmayarse.
- dolor en el pecho
- heces con rastros de sangre o negras
- dolor en la boca o aparición de úlceras
- entumecimiento, hormigueo o temblor en las manos o pies
- infarto de miocardio u otros problemas de corazón como aceleración del ritmo del corazón y falta de aliento
- síntomas de leucoencefalopatía (enfermedad del cerebro) debilidad, problemas de coordinación de brazos y piernas, dificultad al pensar o hablar, problemas de visión o memoria, convulsiones, dolores de cabeza
- dificultad para respirar

Estos son efectos adversos graves y puede necesitar atención médica urgente.

Si experimenta alguno de los siguientes contacte con su médico tan pronto como sea posible:

#### **Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:**

- Signos en el electrocardiograma de isquemia miocárdica
- Mielosupresión (un trastorno en el que la médula ósea produce una cantidad reducida de todos los tipos de células sanguíneas [pancitopenia])
- Neutrocitopenia y leucopenia (nivel anormalmente bajo de tipos de glóbulos blancos en la sangre)
- Trombocitopenia (cantidad reducida de plaquetas en la sangre que reduce la capacidad de coagulación de la sangre)
- Una fuerte caída en los glóbulos blancos granulares circulantes (agranulocitosis)
- Anemia (afección en la que se reducen los glóbulos rojos)

- Mayor riesgo de infección debido a la inmunosupresión
- Sibilancias (broncoespasmo)
- Inflamación del revestimiento mucoso de cualquiera de las estructuras de la boca, la garganta y el tracto digestivo, p.ej. esófago (la garganta), recto o ano
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Pérdida del cabello
- Retraso en la cicatrización de heridas
- Aumento del ácido úrico en la sangre
- Sangrado de la nariz
- Síndrome mano-pie (una reacción tóxica de la piel)
- Fatiga
- Malestar

**Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

- Angina de pecho (dolor grave en el pecho asociado a un aporte insuficiente de sangre al corazón)
- Recuento bajo de glóbulos blancos acompañado de fiebre

**Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:**

- Arritmia cardíaca
- Ataque cardíaco
- Isquemia de miocardio (reducción del aporte de oxígeno al músculo cardíaco)
- Miocarditis (enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco)
- Insuficiencia cardíaca
- Miocardiopatía dilatada (un tipo de enfermedad cardíaca en el que el músculo cardíaco es anormalmente grande, grueso y/o endurecido)
- Shock cardíaco
- 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 (nistagmo)
- 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 (dolor en el ciático)
- Sensación de estar enfermo
- Sepsis (una infección grave)
- Inflamación de la piel (dermatitis)

- Pel seca, erosión con fisuras, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea maculo-papulosa 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 ronchas que provocan picor en la piel
- Sensibilidad a la luz (Fotosensibilidad)
- Hiperpigmentación de la piel
- Hiperpigmentación a franjas o despigmentación cerca de las venas
- Pigmentación de las uñas, 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 ovulación y de la producción de esperma.
- Daño de las células hepáticas
- Aumento de la 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
- Euforia
- Oclusión de los conductos lagrimales
- Deterioro de la mucosa gastrointestinal
- Euforia

**Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:**

- Riego sanguíneo insuficiente en el cerebro, intestinos y órganos periféricos (extremidades)
- Mala circulación sanguínea que hace que los dedos de las manos y los pies se entumescan y palidecen
- Hipersensibilidad
- 
- 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
- Estado confusional
- Tiroxina aumentada
- Triyodotironina aumentada

- Fallo renal

**Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas:**

- 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 deshidrogenasa
- Daño de las células hepáticas (con desenlace fatal)
- Inflamación de la vesícula biliar
- Paro cardíaco
- Destrucción lenta y progresiva de los pequeños conductos biliares
- Coma

**Desconocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles:**

- Fiebre
- Entumecimiento o debilidad de brazos y piernas
- Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas posiblemente acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (lupus eritematoso cutáneo [LEC])
- Decoloración de las venas próxima al lugar de inyección
- Enfermedad cardíaca que se manifiesta con dolor torácico, dificultad al respirar, mareos, desmayos, latidos cardíacos irregulares (miocardiopatía por estrés)
- Aire en la pared intestinal
- Trastorno grave que se manifiesta con dificultad para respirar, vómitos y dolor abdominal con calambres musculares (acidosis láctica)
- Trastorno caracterizado por dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios en la visión (síndrome de encefalopatía posterior reversible [SEPR])
- Complicación grave con una degradación rápida de las células cancerosas que provoca niveles elevados de ácido úrico, potasio y fosfato (síndrome de lisis tumoral)
- encefalopatía hiperamoniémica (disfunción cerebral causada por niveles elevados de amoníaco)

**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”**

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247  
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063  
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655  
Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

## **5. Presentaciones**

**Para uso Intravenoso:** Frasco ampolla de uso único con 10 ml en envases de 5 Frascos ampolla.

## **6. Conservación**

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° - 30 ° C) proteger de la luz y de la humedad en su envase original.

Si bien la solución de Fluorouracilo puede perder levemente su color durante su almacenamiento, la potencia y seguridad no se ven afectadas.

**Si se forma 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.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 48.984

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

RE-2024-14376938-APN-DTD#JGM

farmacovigilancia@kemexlab.com

**Revisión: -Nov 2023**

RE-2024-14376938-APN-DTD#JGM

Página 11 de 11



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Información para el paciente - EX-2023-100656551- -APN-DGA#ANMAT

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.24 08:54:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.24 08:54:58 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**FLUOROURACILO KEMEX**  
FLUOROURACILO 500 mg  
**SOLUCIÓN INYECTABLE**

**INDUSTRIA ARGENTINA**  
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

5-Fluorouracilo.....	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	8,6 – 9,4
Agua para uso inyectable c.s.p.....	10 ml

**Advertencia**

**Se recomienda que Fluorouracilo sea administrado únicamente por o bajo la supervisión de un profesional habilitado y con experiencia en quimioterapia contra el cáncer. Asimismo dicho profesional debe tener conocimiento respecto del uso de potentes metabolitos. Debido a la posibilidad de que se evidencien reacciones tóxicas severas, se recomienda que los pacientes permanezcan internados por lo menos durante el curso inicial de la terapia.**

**Acción Farmacológica**

Fluorouracilo es un antimetabolito antineoplásico.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos; análogos de la pirimidina

Código ATC: L01BC02

**Indicaciones terapéuticas**

Fluorouracilo esta indicado en adultos

Fluorouracilo está indicado para el tratamiento de las siguientes neoplasias malignas y enfermedades:

- Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico
- Tratamiento adyuvante en cáncer de colon y recto
- Tratamiento de cáncer gástrico avanzado
- Tratamiento de cáncer de páncreas avanzado
- Tratamiento de cáncer de esófago avanzado
- Tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico
- Tratamiento adyuvante en paciente con cáncer de mama invasivo primario operable

RE-2024-14376819-APN-DTD#JGM

- Tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello inoperable localmente avanzado e inoperable en pacientes no tratados previamente
- Tratamiento de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente recurrente o metastásico

## **Propiedades Farmacológicas**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

El fluorouracilo es un análogo del uracilo, un componente del ácido ribonucleico. Se cree que el fármaco funciona como un antimetabolito. Después de la conversión intracelular al desoxinucleótido activo, interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico por la enzima celular timidilato sintetasa. El fluorouracilo también puede interferir con la síntesis de ARN.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración intravenosa, el fluorouracilo se distribuye a través del agua corporal y desaparece de la sangre en 3 horas. Es captado preferentemente por tejidos y neoplasias que se dividen activamente después de la conversión a su nucleótido. El fluorouracilo entra fácilmente en el LCR y el tejido cerebral.

El 5-fluorouracilo es catabolizado por la enzima dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) a un producto menos tóxico denominado dihidro-5-fluorouracilo (FUH2). La dehidropirimidinasasa rompe el anillo de pirimidina dando lugar al ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Por último, la  $\beta$ -ureido-propionasa rompe el FUPA para obtener  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), que se elimina en orina. La actividad de la dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso limitante del proceso. La deficiencia de DPD puede provocar un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo.

Tras la administración i.v., la semivida de eliminación plasmática media ronda los 16 minutos y depende de la dosis. Tras una dosis i.v. única de fluorouracilo alrededor del 15% de la dosis se excreta inalterada en la orina en 6 horas; más del 90% de ésta se excreta en la primera hora. El resto se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos inactivos mediante el mecanismo corporal habitual para el uracilo. La insuficiencia hepática puede tener como resultado una metabolización más lenta del fluorouracilo y puede requerir un ajuste de la dosis.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración sistémica en dosis altas de 5-FU indica un potencial de efectos teratogénicos o embriotóxicos en ratones, ratas, hámsters y monos.

Los estudios de fertilidad con 5-FU sistémico dieron como resultado un deterioro de la fertilidad masculina y una reducción de las tasas de embarazo en roedores hembra.

El 5-FU no tiene potencial para inducir mutaciones puntuales en bacterias o en células de mamíferos in vitro o in vivo. El 5-FU indujo aberraciones cromosómicas y/o micronúcleos in vitro en varias líneas celulares y fue clastogénico después de administraciones IP u orales en ratones y ratas y después de la aplicación dérmica a ratones. No se encontró evidencia de carcinogenicidad en varios estudios en ratas o ratones después de la administración intravenosa u oral

## **Posología y forma de administración**

### Posología:

Fluorouracilo debe ser administrado únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con extensa experiencia en tratamiento citotóxico.

Durante el tratamiento los pacientes deben monitorizarse estrecha y frecuentemente. Los riesgos y beneficios de los pacientes individualmente deben ser cuidadosamente considerados antes de cada tratamiento.

### Forma de administración

Fluorouracilo puede administrarse por inyección intravenosa en forma de bolo, perfusión o perfusión continua de hasta unos cuantos días.

Estas son recomendaciones generales. Por favor consulte las directrices locales e internacionales para obtener unas recomendaciones más actualizadas

**Si se forma 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.**

### Administración intravenosa:

La dosis de fluorouracilo y la pauta de tratamiento dependen del régimen de tratamiento escogido, de la indicación, del estado del paciente y de los tratamientos previos que haya recibido. Los regímenes de tratamiento varían en la combinación de 5-fluorouracilo con otros agentes citotóxicos o con la dosis de ácido folínico usado de forma concomitante.

El número de ciclos a realizar debe decidirlo el médico que trate al paciente en función de los protocolos de tratamiento y directrices locales; teniendo en cuenta el éxito del tratamiento y la tolerancia en pacientes individuales.

El tratamiento inicial debe ser administrado en el hospital.

Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con:

1. Caquexia
2. Intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores
3. Función reducida de la médula ósea
4. Insuficiencia hepática o renal

Los pacientes adultos y de edad avanzada que reciben 5-fluorouracilo deben ser monitorizados antes de cada dosis debido a toxicidad hematológica (recuento de plaquetas, leucocitos y granulocitos), gastrointestinal (estomatitis, diarrea,

hemorragias del tracto gastrointestinal) y neurológica, y, si fuera necesario, la dosis de 5-fluorouracilo debería ser reducida o retenida.

La necesidad de ajuste de dosis o de interrupción del tratamiento con fluorouracilo depende de la incidencia de efectos adversos. Toxicidades hematológicas tales como reducción de leucocitos ( $\leq 3500/\text{mm}^3$ ) y/o recuento de plaquetas ( $\leq 100000/\text{mm}^3$ ) pueden requerir la interrupción del tratamiento. El médico decidirá si el tratamiento debe ser reanudado según el estado clínico del paciente.

#### **Cáncer colorrectal:**

Fluorouracilo se usa en el tratamiento de cáncer colorrectal en varios regímenes de tratamiento. Preferiblemente fluorouracilo se usa junto con ácido folínico. En los regímenes de tratamiento usados comúnmente también se combinan fluorouracilo y ácido folínico con otros agentes quimioterápicos como el irinotecan(FOLFIRI y FLIRI), oxaliplatino (FOLFOX) o ambos, irinotecan y oxaliplatino(FOLFIRINOX).

El rango de dosis de fluorouracilo más usado se encuentra entre 200-600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. La dosis también puede variar según si la administración es por bolo intravenoso o perfusión intravenosa continua.

Los esquemas de dosis también varían según el régimen quimioterapéutico; la dosis de fluorouracilo puede repetirse semanalmente, bimensualmente o mensualmente.

El número de ciclos varía según el régimen de tratamiento usado y depende también de la decisión clínica basada en el éxito del tratamiento y la tolerancia.

#### **Cáncer de mama:**

Fluorouracilo se usa comúnmente en regímenes quimioterapéuticos en combinación con ciclofosfamida y metotrexato (CMF), epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o metotrexato y leucovorina (MFL). El rango de dosis habitual es de 500-600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal como bolo intravenoso y se repite cada 3-4 semanas según sea necesario. En el tratamiento adyuvante de cáncer de mama invasivo primario, la duración del tratamiento normalmente es de 6 ciclos.

#### **Cáncer gástrico y cáncer de la unión gastroesofágica:**

La quimioterapia preoperatoria con el régimen ECF (epirubicina, cisplatino, fluorouracilo) se recomienda actualmente. La dosis recomendada de fluorouracilo es de 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante 3 semanas. Se recomienda realizar 6 ciclos, pero dependerá del éxito del tratamiento y la tolerancia del paciente al medicamento.

#### **Cáncer de esófago:**

El fluorouracilo se usa comúnmente en combinación con cisplatino, o cisplatino y epirubicina, o epirubicina y oxaliplatino. La dosis varía entre 200-1000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante varios días y se repite cíclicamente según el régimen.

En cánceres que afectan la parte inferior del esófago, comúnmente se recomienda la quimioterapia preoperatoria con régimen ECF (epirubicina, cisplatino, fluorouracilo). La dosis recomendada de fluorouracilo es de 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante 3 semanas y se repite cíclicamente.

#### **Cáncer de páncreas:**

Fluorouracilo se usa preferiblemente en combinación con ácido folínico o gemcitabina.

La dosis varía entre 200-500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día administrada como bolo intravenoso o perfusión intravenosa según el régimen y la repetición cíclica.

### **Cáncer de cabeza y cuello:**

Fluorouracilo se usa preferiblemente en combinación con cisplatino o carboplatino. La dosis varía entre 600-1200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante varios días y se repite cíclicamente según el régimen.

En relación a la administración de 5-fluorouracilo y cisplatino o carboplatino en combinación con radioterapia, por favor consulte la bibliografía.

### **Poblaciones especiales**

#### *Insuficiencia renal o hepática.*

Se recomienda precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### **Población pediátrica**

El fluorouracilo no está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### **Pacientes de edad avanzada**

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, pero se debe tener cuidado para considerar cualquier condición concomitante al determinar la dosis.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio o a alguno de los excipientes.

El fluorouracilo está contraindicado en los siguientes casos:

- infecciones graves (p. ej. herpes zóster, varicela)
- pacientes gravemente debilitados
- depresión de la médula ósea tras la radioterapia o el tratamiento con otros antineoplásicos
- tratamiento de neoplasias no malignas
- Insuficiencia hepática grave
- El 5-fluorouracilo (5-FU) no se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. La brivudina, sorivudina y análogos son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el 5-FU, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Fluorouracilo (5-FU) no debe administrarse a pacientes homocigotos para dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

- En pacientes con deficiencia conocida completa de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

### **Advertencias y Precauciones**

**Se recomienda que los pacientes permanezcan internados durante el primer curso del tratamiento.**

El fluorouracilo sólo debe ser administrado por o bajo la estrecha supervisión de un médico cualificado que esté familiarizado con el uso de potentes antimetabolitos y disponga de las instalaciones necesarias para el control periódico de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después de la administración.

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

El tratamiento adecuado con fluorouracilo normalmente produce leucocitopenia, alcanzándose el valor más bajo del recuento de leucocitos por lo general entre los días 7 y 14 del primer ciclo, aunque a veces se demora hasta 20 días. Normalmente se recupera la normalidad el día 30. Se recomienda el control diario de las plaquetas y el recuento de leucocitos; el tratamiento se debe detener si las plaquetas descienden por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup> o el número de leucocitos desciende por debajo de 3.500/mm<sup>3</sup>. Si el recuento total es inferior a 2.000/mm<sup>3</sup>, y especialmente si hay granulocitopenia, se recomienda emplazar al paciente en aislamiento protector en el hospital y tratarlo con las medidas apropiadas para prevenir una infección sistémica. Se debe discontinuar el tratamiento en caso de toxicidad severa.

El tratamiento también se debe detener al primer signo de úlcera bucal o indicio de efectos adversos gastrointestinales tales como estomatitis, diarrea, hemorragia digestiva o hemorragia en cualquier lugar. La relación entre dosis efectiva y tóxica es pequeña y la respuesta terapéutica es improbable sin cierta toxicidad. Por tanto, se debe tener precaución en la selección de los pacientes y el ajuste de la dosis. El tratamiento se debe detener en caso de toxicidad severa.

Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con fluorouracilo deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad de un nivel plasmático elevado de fenitoína.

El fluorouracilo debe usarse con precaución en pacientes con función renal o hepática reducida o ictericia.

### Cardiotoxicidad

Se ha asociado cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidina, incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmia, miocarditis, choque cardiogénico, muerte súbita, miocardipatía por estrés (síndrome Takotsubo) y cambios electrocardiográficos (incluyendo casos muy raros de prolongación de la QT). Estos eventos adversos son más frecuentes en pacientes que reciben perfusión continua de 5-fluorouracilo que en aquellos que reciben por inyección en bolo. El historial previo de enfermedad arterial coronaria puede ser un factor de riesgo para

algunas reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes que han experimentado dolor en el pecho durante el curso del tratamiento o en pacientes con historia de enfermedades del corazón. La función cardíaca se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con fluorouracilo. En caso de cardiotoxicidad severa el tratamiento se debe detener.

Los análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina y sorivudina, que afectan a la actividad de la DPD, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y aumentar la toxicidad de las fluoropirimidinas. Por lo tanto, debe mantenerse un intervalo de al menos 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina, sorivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo. Se recomienda hospitalización inmediata. Debe iniciarse cualquier medida para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

#### Encefalopatía

Se han reportado casos de encefalopatía asociado con el tratamiento con 5 - fluorouracilo a partir de datos durante la etapa de postcomercialización (incluyendo encefalopatía hiperamonémica, leucoencefalopatía, síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)). Los signos y síntomas de la encefalopatía son estado mental alterado, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla cualquiera de estos síntomas detener el tratamiento y controlar los niveles de amonio en suero inmediatamente. En caso de niveles elevados de amonio en suero iniciar terapia para rebajar el amonio. La encefalopatía hiperamoniémica a menudo ocurre junto con acidosis láctica.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral asociados con el tratamiento con fluorouracilo a partir de fuentes posteriores a la comercialización. Los pacientes con mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral (p. ej., con insuficiencia renal, hiperuricemia, carga tumoral alta, progresión rápida) deben ser monitoreados de cerca. Se deben considerar medidas preventivas (por ejemplo, hidratación, corrección de niveles altos de ácido úrico)).

Es necesaria la precaución cuando se administre fluorouracilo en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Los pacientes con función hepática y/o renal disminuida pueden tener mayor riesgo de hiperamonemia y encefalopatía hiperamonémica.

#### Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

### *Deficiencia completa de DPD*

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Fluorouracilo.

### *Deficiencia parcial de DPD*

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

### *Pruebas para la deficiencia de DPD*

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Fluorouracilo, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

### *Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD*

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen DPYD (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

### *Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD*

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Debido al riesgo de infecciones graves o mortales se debe evitar la vacunación con una vacuna atenuada en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo. Se debe evitar el contacto con personas que han sido tratadas recientemente con vacunas del virus de la polio.

No es recomendable una exposición prolongada a la luz solar debido al riesgo de fotosensibilidad.

Usar con precaución en pacientes que han recibido radiación pélvica a dosis elevadas.

#### Monitorización farmacoterapéutica (MFT) del 5-fluorouracilo

La monitorización farmacoterapéutica del 5-fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que reciben perfusiones continuas de 5-fluorouracilo al reducir las toxicidades y mejorar la eficacia. El Área Bajo la Curva (AUC) debe estar entre 20 y 30 mg x h/l.

#### Combinación de 5-fluorouracilo y ácido folínico

El perfil de toxicidad del 5-fluorouracilo puede ser mejorado o modificado por el ácido folínico. Las manifestaciones más comunes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea que pueden ser dosis limitantes. Cuando ácido folínico y 5-fluorouracilo son utilizados en combinación, la dosis de fluorouracilo debe reducirse más en casos de toxicidad que cuando fluorouracilo se utiliza solo. Las toxicidades observadas en pacientes tratados con la combinación son cualitativamente similares a las observadas en pacientes tratados con 5-fluorouracilo solo.

Se observa toxicidad gastrointestinal más comúnmente y puede ser más grave o incluso potencialmente mortal (particularmente la estomatitis y la diarrea). En casos severos, 5-fluorouracilo y ácido folínico deben ser retirados e iniciarse una terapia intravenosa de apoyo. Deben indicarse a los pacientes que deben consultar a su médico inmediatamente si se produce diarrea (úlceras de leves a moderadas) y/o diarrea (heces acuosas o deposiciones) dos veces al día.

Se debe tener especial cuidado en el tratamiento de ancianos o pacientes debilitados, ya que estos pacientes pueden tener más riesgo de toxicidad severa.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.

Sodio:

Fluorouracilo contiene sodio. Esto debe tomarse en consideración para pacientes con una dieta controlada de sodio.

**Embarazo, Fertilidad, y Lactancia**

Embarazo:

Aunque no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se han notificado defectos en el feto y abortos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento. Si se usa el fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras lo toma, se le debe informar exhaustivamente acerca del posible riesgo para el feto y recomendar el asesoramiento genético. Fluorouracilo sólo debería utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Fertilidad:

Los hombres deben evitar concebir un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento con fluorouracilo. Se debe buscar asesoramiento sobre la conservación del espermatozoides antes del tratamiento dado que el tratamiento con fluorouracilo puede causar esterilidad irreversible.

Lactancia:

Dado que se desconoce si el fluorouracilo pasa a la leche materna, se debe interrumpir la lactancia si la madre recibe tratamiento con fluorouracilo.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El fluorouracilo puede inducir efectos adversos como náuseas y vómitos. También puede producir acontecimientos adversos sobre el sistema nervioso y cambios visuales que podrían interferir en la conducción o el uso de maquinaria pesada.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se ha informado de que diversos agentes modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del fluorouracilo. Los fármacos más habituales incluyen metotrexato, metronidazol, leucovorina, interferón alfa y alopurinol.

La eficacia y la toxicidad del 5-fluorouracilo pueden aumentarse cuando 5-fluorouracilo se usa en combinación con ácido fólico. Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados y puede producirse diarrea severa. Se han observado diarreas mortales si se administran 600 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo (bolo i.v. una vez por semana) junto con ácido fólico.

En combinación con otras sustancias mielosupresoras, es necesario un ajuste de la dosificación. Radioterapia concomitante o previa puede requerir una reducción de la dosis. Puede aumentarse la cardiotoxicidad de antraciclinas.

El fluorouracilo no se debe administrar conjuntamente con clozapina debido al mayor riesgo de agranulocitosis.

Se ha informado mayor incidencia de infarto cerebral en pacientes con cáncer orofaríngeo tratados con 5-fluorouracilo y cisplatino.

Se ha informado notables elevaciones del tiempo de protrombina e IIN en un número reducido de pacientes estabilizados con un tratamiento con warfarina tras el inicio del régimen de fluorouracilo.

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel importante en el metabolismo del fluorouracilo.

Los análogos de nucleósidos, por ejemplo la brivudina y la sorivudina, pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU o de otras fluoropirimidinas acompañados de reacciones toxicológicas. Por ello, se recomienda guardar un intervalo de tiempo de como mínimo 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina, sorivudina y análogos.

Si aplica, previamente al tratamiento con 5-fluoropirimidas, determinar la actividad del enzima DPD.

La cimetidina, el metronidazol y el interferon pueden aumentar el nivel plasmático de 5-fluorouracilo, y de ese modo, aumentar la toxicidad del 5-fluorouracilo.

En pacientes que reciben fenitoína y 5-fluorouracilo simultáneamente, se ha informado de un incremento de la concentración plasmática de fenitoína que ocasiona síntomas de toxicidad por este fármaco.

El fluorouracilo mejora la acción de otros fármacos citostáticos y de la radioterapia.

En pacientes que recibieron ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, la adición de diuréticos tiazídicos produjo una disminución más marcada del número de granulocitos en comparación con pacientes que no recibieron las tiazidas.

Se ha observado hepatotoxicidad (aumento de fosfatasas alcalinas, transaminasas y bilirrubina) de forma frecuente en pacientes que recibieron 5-fluorouracilo en combinación con levamisol.

En pacientes con cáncer de mama se ha notificado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, en la terapia combinada con 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, metotrexato y tamoxifeno.

Puede darse mucositis grave, potencialmente peligrosa para la vida tras la administración concomitante de vinorelbina y 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se deben evitar las vacunaciones con vacunas atenuadas en pacientes inmunodeprimidos.

## Reacciones Adversas

Las frecuencias se definen con los siguientes intervalos de frecuencia:

*Muy frecuente* ( $\geq 1/10$ )

*Frecuente* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

*Poco frecuente* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

*Raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

*Muy raras* ( $< 1/10.000$ )

*Desconocida* (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

RE-2024-14376819-APN-DTD#JGM

Muy frecuentes	Mielodepresión Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitosis Anemia Pancitopenia
Frecuentes	Neutropenia febril
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b>	
Muy frecuentes	Broncoespasmo Inmunodepresión
Raras	Hipersensibilidad Reacciones anafilácticas Choque anafiláctico
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infecciones
Poco frecuentes	Sepsis
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Raras	Incremento de la tiroxina Incremento de triyodotironina
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	
Muy frecuentes	Hiperuricemia
Desconocida	Acidosis láctica Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Raras	Estado de confusión
Muy raras	Desorientación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Poco frecuentes	Nistagmo Dolor de cabeza Mareos Síntomas de la enfermedad de Parkinson Signos piramidales Euforia Somnolencia
Muy raras	Síntomas de leucoencefalopatía incluyendo ataxia Síndrome cerebeloso agudo Disartria Miastenia Afasia Convulsión Coma
Desconocidas	Neuropatía periférica Encefalopatía hiperamoniémica Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Raras	Insuficiencia renal
<b>Trastornos oculares</b>	

El tratamiento sistémico con fluorouracilo se ha asociado a varios tipos de toxicidad ocular.	
Poco frecuentes	Lagrimación excesiva Visión borrosa Alteración del movimiento del ojo Neuritis óptica Diplopía Reducción de la agudeza visual Fotofobia Conjuntivitis Blefaritis Ectropion Dacriostenosis
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy frecuentes	Anomalías isquémicas en el ECG
Frecuentes	Angina de pecho
Poco frecuentes	Arritmia Infarto de miocardio Isquemia del miocardio Miocarditis Insuficiencia cardíaca Miocardiopatía dilatada Shock cardiaco
Muy raras	Parada cardíaca Muerte cardíaca súbita
Desconocida	Trombo intracardíaco Pericarditis Miocardiopatía por estrés (síndrome Takotsubo)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Hipotensión
Raras	Isquemia cerebral Isquemia intestinal Isquemia periférica Síndrome de Raynaud Tromboembolia Tromboflebitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis) Anorexia Diarrea acuosa Náuseas Vómitos
Poco frecuentes	Deshidratación Úlcera gastrointestinal Hemorragia gastrointestinal Exfoliación mucosal gastrointestinal
Desconocida	Neumatosis intestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Daño de las células hepáticas
Muy raras	Necrosis hepática

	Esclerosis biliar Colecistitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Alopecia Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie)
Poco frecuentes	Dermatitis Piel seca Erosión fisuras Eritema Exantema maculopapuloso y pruriginoso Exantema Urticaria Fotosensibilidad Hiperpigmentación de la piel Hiperpigmentación o despigmentación cerca de las venas Pigmentación de las uñas Onicodistrofia Engrosamiento del lecho ungual Paroniquia Onicólisis
Desconocidas	Lupus eritematoso cutáneo
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	Azoospermia Trastornos de la ovulación
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Retraso en la cicatrización de heridas Epistaxis Mal estar Astenia Fatiga
Desconocidas	Fiebre Decoloración de venas próxima al lugar de inyección

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Mielosupresión

El inicio observado de la mielosupresión varió entre 7 y 10 días, el punto más bajo entre 9 y 14 días y la recuperación se produjo entre 21 y 28 días.

#### Trastornos cardiacos

Los eventos adversos cardiotóxicos ocurren principalmente durante o dentro de las horas posteriores al primer ciclo de tratamiento.

Existe un mayor riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cardiopatía coronaria previa o miocardiopatía.

#### Desórdenes gastrointestinales

Los eventos adversos gastrointestinales son muy comunes y pueden poner en peligro la vida. Las úlceras y las hemorragias gastrointestinales pueden dar lugar a la interrupción del tratamiento.

### Trastornos hepatobiliares

Se han informado casos fatales de necrosis hepática.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se ha observado alopecia en un número sustancial de casos, particularmente en mujeres, pero es reversible.

Se ha observado síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome mano-pie) con perfusiones prolongadas y continuas a dosis altas. El síndrome comienza con disestesia de las palmas de las manos y las plantas de los pies que progresa a dolor y sensibilidad. Hay tumefacción y eritema simétricos asociados de la mano y el pie.

### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En los hombres, puede producirse infertilidad irreversible debida al tratamiento con fluorouracilo

### **Sobredosificación**

En virtud del modo de administración, la sobredosificación de Fluorouracilo no es demasiado posible.

Los síntomas y signos de la sobredosis son cualitativamente similares a las reacciones adversas pero habitualmente son más pronunciados. Sobre todo, se pueden producir las siguientes reacciones adversas: Náuseas, vómitos, diarreas, úlcera y hemorragia gastrointestinal, depresión de la médula ósea (incluida trombocitopenia, leucocitopenia, agranulocitosis).

El tratamiento consiste en la interrupción del fármaco y medidas de apoyo.

Los pacientes expuestos a una sobredosis de fluorouracilo deben ser hematológicamente monitorizados durante al menos 4 semanas. En caso de aparecer anomalías, se debe utilizar la terapia adecuada.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

### **PRESENTACIONES**

**Para uso Intravenoso:** Frasco ampolla de uso único con 10 ml en envases de 5 Frascos ampolla.

## **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### **Directrices de manipulación citotóxica**

Fluorouracilo Kemex sólo debe prepararse por un médico o bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de fármacos quimioterápicos para el tratamiento del cáncer. La preparación solamente debe realizarse en una cabina aséptica o cámara acondicionada para el manejo de citostáticos.

Si el medicamento se derrama, los operadores deben utilizar guantes, mascarillas faciales, protección ocular y un mandil desechable y limpiar el material derramado con un material absorbente guardado en el área para dicho fin. El área se debe limpiar a continuación y todo el material contaminado se debe depositar en una bolsa o contenedor de residuos citotóxicos y sellar para su incineración.

### **Contaminación**

El Fluorouracilo es irritante, se debe evitar el contacto con la piel y las mucosas.

En caso de contacto con la piel o los ojos, el área afectada se debe lavar con abundante agua o suero salino normal. La crema de hidrocortisona al 1% se puede usar para tratar el escozor transitorio de la piel. Se debe buscar consejo médico si los ojos están afectados o si se inhala o ingiere la preparación.

### **Primeros auxilios**

Contacto con los ojos: lavar inmediatamente con agua abundante y consultar al médico.

Contacto con la piel: lavar a fondo con agua y jabón y quitar la ropa contaminada.

Inhalación o ingestión: consultar al médico.

### **Directrices para preparación**

a) Los fármacos quimioterápicos deben ser preparados para la administración sólo por profesionales que han sido formados en el uso seguro de la preparación.

b) Las operaciones tales como la transferencia a jeringas deben ser realizadas sólo en el área designada para ello.

c) El personal que lleve a cabo estos procedimientos debe estar adecuadamente protegido con ropa especial, dos pares de guantes (uno de látex y otro de PVC; con el primero debajo del de PVC) para cubrir las diferentes permeabilidades a los diversos antineoplásicos, y gafas protectoras. Para la preparación y administración de productos citotóxicos se deben usar siempre jeringas y accesorios con cierre Luer Lock.

d) Se recomienda a las empleadas embarazadas que no manipulen los fármacos quimioterápicos.

e) Remítase a las directrices locales antes de comenzar.

## **Eliminación**

Las jeringas, envases, materiales absorbentes, soluciones y demás materiales contaminados deben colocarse en una bolsa de plástico gruesa u otro envase impermeable, marcado como residuo citotóxico, e incinerarse a una temperatura mínima de 700°C.  
Se puede lograr la inactivación química mediante hipoclorito sódico al 5% durante 24 horas.

## **Instrucciones de uso**

### *Diluyentes*

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso durante 24 horas a 25°C con las inyecciones de glucosa al 5% o cloruro sódico 0,9% o agua para inyectables con una concentración de fluorouracilo de 0,98 mg/ml.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario.

El producto se debe desechar si la solución presenta un color marrón o amarillo oscuro.

La fracción sobrante de las soluciones se debe desechar después de su uso: no se deben juntar para elaborar preparaciones de varias dosis.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (ENTRE 15° - 30  
° C) PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU  
ENVASE ORIGINAL.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo  
prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta  
médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado  
N° 48.984

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

[farmacovigilancia@kemexlab.com](mailto:farmacovigilancia@kemexlab.com)

**Revisión: - Nov2023**

RE-2024-14376819-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto - EX-2023-100656551- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.24 08:55:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.24 08:55:09 -03:00