FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 50mg/mL

FLUORORACILO SOLUCION INYECTABLE 50mg/mL

PRESENTACIONES
Frasco ampolla conteniendo:
5000mg/100mL

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Cada mL de solución inyectable contiene:

Fluorouracilo	50mg
Agua para inyectables	c.s.p. 1mL
Hidróxido de sodio	Para ajuste de pH

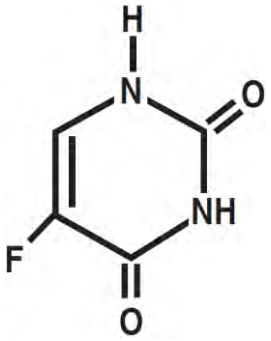
ADVERTENCIA
Se recomienda que se administre Fluorouracilo solución inyectable sólo por o bajo la supervisión de un médico calificado que tenga experiencia en la quimioterapia del cáncer y que está bien experimentado en el uso de antimetabolitos potentes. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, se recomienda que los pacientes sean hospitalizados al menos durante el ciclo inicial de la terapia.

DESCRIPCIÓN
Fluorouracilo solución inyectable es un antimetabolito antineoplásico, es una solución acuosa estéril inyectable, apirógena incolora a amarilla para la administración intravenosa.

Químicamente, fluorouracilo, una pirimidina fluorada, es 5-fluoro-2,4 (1*H*, 3*H*) pirimidindiona. Es un polvo blanco a prácticamente blanco cristalino que es escasamente soluble en agua. El peso molecular de fluorouracilo es 130,08 Da y la fórmula estructural es:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 50mg/mL



Estructura molecular
Fluorouracilo $C_4H_3FN_2O_2$

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Hay pruebas de que el metabolismo de fluorouracilo en vía anabólica bloquea la reacción de metilación de ácido desoxiuridílico a ácido timidílico. De esta manera, fluorouracilo interfiere con la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en menor medida inhibe la formación de ácido ribonucleico (ARN). Debido a que ADN y ARN son esenciales para la división celular y el crecimiento, el efecto de fluorouracilo puede ser la creación de una deficiencia de timina que provoca crecimiento desequilibrado y muerte de la célula. Los efectos de la deprivación de ADN y ARN son más marcados en aquellas células que crecen más rápidamente y que ocupan fluorouracilo a un ritmo más rápido.

Después de la inyección intravenosa, fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos en todo el cuerpo. A pesar de su solubilidad en lípidos es limitada, fluorouracilo difunde fácilmente a través de la barrera hematoencefálica y se distribuye en el fluido cerebroespinal y el tejido cerebral.

Siete a 20 por ciento del fármaco original se excreta sin cambios en la orina en 6 horas; de esto, más del 90% se excreta en la primera hora. El porcentaje restante de la dosis administrada se metaboliza, principalmente en el hígado. El metabolismo catabólico de fluorouracilo resulta en productos de degradación (por ejemplo, CO_2, urea y α- fluoro-β-alanina) que son inactivos. Los metabolitos inactivos son excretados en la orina durante las próximas 3 a 4 horas. Cuando fluorouracilo se

marca en la posición del carbono seis, evitando así el metabolismo de ^{14}C a CO_2, aproximadamente el 90% de la radiactividad total se excreta en la orina. Cuando fluorouracilo se marca en la posición del carbono dos, aproximadamente el 90% de la radiactividad total se excreta en CO_2 expirado. Noventa por ciento de la dosis se considera durante las primeras 24 horas después de la administración intravenosa.
Después de la administración intravenosa de fluorouracilo, la vida media de eliminación desde el plasma es de aproximadamente 16 minutos, con un rango de 8 a 20 minutos, y es dosis dependiente. No se detecta droga inalterada en el plasma después de 3 horas después de una inyección intravenosa.

INDICACIONES Y USO

Fluorouracilo es efectivo en el manejo paliativo del carcinoma de colon, recto, mama, estómago y páncreas.

CONTRAINDICACIONES

La terapia con fluorouracilo está contraindicada para pacientes en mal estado nutricional, con función de la médula ósea deprimida, con serio potencial de infecciones o aquellos con una hipersensibilidad conocida al Fluorouracilo.

ADVERTENCIAS:

LA DOSIS DIARIA DE FLUOROURACILO NO DEBE EXCEDER LOS 800 mg. SE RECOMIENDA QUE LOS PACIENTES SE HOSPITALICEN DURANTE SU PRIMER CICLO DE TRATAMIENTO.
Fluorouracilo debe utilizarse con extrema precaución en pacientes de bajo riesgo con un historial de altas dosis de irradiación pélvica o el uso previo de agentes alquilantes, aquellos con amplio compromiso de la médula ósea por tumores metastásicos o aquellos con función hepática o renal alterada.
Rara vez, la toxicidad severa, inesperada (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-fluorouracilo se ha atribuido a la deficiencia de la actividad de la dipirimidina deshidrogenasa. Unos pocos pacientes han sido reexpuestos a 5-fluorouracilo y a pesar de la baja en la dosis de 5-fluorouracilo, se repitió la toxicidad y progresó con peor morbilidad. La ausencia de

esta enzima catabólica parece resultar en aclaramiento prolongado de 5-fluorouracilo.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Categoría D Embarazo.

Fluorouracilo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Fluorouracilo ha demostrado ser teratogénico en animales de laboratorio. Fluorouracilo exhibió máxima teratogenicidad cuando se administró a ratones como inyección intraperitoneal única de 10 a 40 mg/kg en días 10 o 12 de la gestación. Similarmente, las dosis intraperitoneales de 12 a 37 mg/kg administrados a ratas entre los días 9 y 12 de la gestación y, dosis intramusculares de 3 al 9 mg administradas a hámsteres entre los días 8 y 11 de la gestación fueron teratogénicas. Las malformaciones incluyeron paladar hendido, defectos esqueléticos y apéndices deformes, patas y colas. Las dosis que fueron teratogénicas en animales son de 1 a 3 veces la dosis terapéutica humana recomendada máxima. En monos, dosis divididas de 40 mg/kg administradas entre los días 20 y 24 de la gestación no fueron teratogénicas.

No hay estudios adecuados y bien controlados con fluorouracilo en mujeres embarazadas. Si bien no hay evidencia de teratogenicidad en humanos debido al fluorouracilo, debe tenerse en cuenta que otras drogas que inhiben la síntesis de ADN (por ejemplo, metotrexato y aminopterina) han reportado ser teratogénicas en humanos. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas. Si el fármaco es utilizado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, la paciente debe ser advertida del riesgo potencial para el feto. Fluorouracilo debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Terapia de combinación

Cualquier forma de terapia que añada estrés al paciente, interfiere con la nutrición o deprime la función de la médula ósea, incrementará la toxicidad de Fluorouracilo.

PRECAUCIONES

General

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 50mg/mL

Fluorouracilo es una droga altamente tóxica con un estrecho margen de seguridad. Por lo tanto, los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente, debido a que la respuesta terapéutica es poco probable de ocurrir sin alguna evidencia de toxicidad. A pesar de la meticulosa selección de los pacientes y cuidadoso ajuste de la dosis, pueden resultar del uso del Fluorouracilo toxicidad hematológica severa, hemorragia gastrointestinal e incluso la muerte. Aunque la toxicidad severa es más probable en pacientes de bajo riesgo, puede haber muertes ocasionalmente incluso en pacientes en relativamente buena condición.

La terapia debe ser interrumpida rápidamente, cuando aparezca uno de los siguientes signos de toxicidad:

- Estomatitis o esofagofaringitis, al primer signo visible.
- Leucopenia (leucocitos por debajo de 3500) o una rápida caída en el recuento de glóbulos blancos.
- Vómitos intratables.
- Diarrea, evacuaciones intestinales frecuentes o heces acuosas.
- Ulceración y sangrado gastrointestinal.
- Trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100.000).
- Hemorragia de cualquier sitio.

Se ha asociado la administración de 5-fluorouracilo con la aparición de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, también conocido como síndrome mano-pie. Este síndrome se caracteriza como una sensación de hormigueo en manos y pies que puede el progresar en los siguientes días a dolor al sujetar objetos o caminar. Las palmas y las plantas se tornan simétricamente hinchadas y eritematosas con hipersensibilidad de las falanges distales, posiblemente acompañado de descamación. La interrupción de la terapia es seguida por resolución gradual durante 5 a 7 días. Aunque se ha reportado que piridoxina mejora el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, su seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Información para Pacientes

Los pacientes deben ser informados de los efectos tóxicos esperados, particularmente en las manifestaciones orales. Los pacientes deben alertarse de la posibilidad de alopecia como resultado de la terapia y deben informarse de que es usualmente un efecto transitorio.

Análisis de Laboratorio
Se recomienda el recuento de glóbulos blancos con diferencial antes de cada dosis.

Interacciones con Drogas
Leucovorina Cálcica puede potenciar la toxicidad de fluorouracilo.
También ver sección de ADVERTENCIAS.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad
Carcinogénesis
No se han conducido estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de fluorouracilo. Sin embargo, no hubo evidencia de carcinogenicidad en grupos pequeños de ratas tratadas con fluorouracilo por vía oral a dosis de 0.01, 0.3, 1 o 3 mg por rata 5 días por semana durante 52 semanas, seguido por un período de observación de 6 meses. Además, en otros estudios, 33 mg/kg de fluorouracilo se administraron por vía intravenosa a ratas macho una vez a la semana durante 52 semanas seguidas de observación para el resto de su vida sin evidencia de carcinogenicidad. A los ratones hembra se les dio 1 mg de fluorouracilo vía intravenosa una vez a la semana durante 16 semanas sin efectos sobre la incidencia de adenomas pulmonares.
Sobre la base de los datos disponibles, no se puede hacer una evaluación del riesgo carcinogénico de fluorouracilo para los seres humanos.

Mutagénesis
La transformación oncogénica de fibroblastos de embrión de ratón ha sido inducida *in vitro* por fluorouracilo, pero no está clara la relación entre la oncogenicidad y mutagenicidad. Fluorouracilo ha demostrado ser mutagénico a varias cepas de *Salmonella typhimurium,* incluyendo TA 1535, TA 1537 y TA 1538, y *Saccharomyces cerevisiae*, aunque no se encontró evidencia de mutagenicidad con cepas de *Salmonella typhimurium* TA 92, TA 98 y TA 100. Además, se observó un efecto positivo en el test de micronúcleos en células de la médula ósea de ratón, y fluorouracilo a muy altas concentraciones produjo roturas cromosómicas en los fibroblastos de hámster *in vitro*.

Alteración de la Fertilidad

Fluorouracilo no se ha estudiado adecuadamente en animales para permitir una evaluación de sus efectos sobre la fertilidad y el desempeño reproductivo general. Sin embargo, las dosis de 125 o 250 mg/kg, administradas por vía intraperitoneal, han demostrado inducir aberraciones cromosómicas y cambios en la organización cromosómica de las espermatogonias en ratas. La diferenciación espermatogónica fue también inhibida por fluorouracilo, resultando en infertilidad transitoria. Sin embargo, estudios con una cepa de ratón que es sensible a la inducción de anomalías en la cabeza del espermatozoide después de la exposición a una variedad de mutágenos químicos y carcinógenos, fluorouracilo no produjo ninguna anormalidad en dosis orales de hasta 80 mg/kg/día. En ratas hembras, fluorouracilo, administrado intraperitonealmente.

En dosis semanales de 25 o 50 mg/kg durante 3 semanas durante la fase pre-ovulatoria de la ovogénesis, redujo significativamente la incidencia de apareamientos fértiles, retraso en el desarrollo de embriones de pre y post-implantación, aumento de la incidencia de letalidad pre-implantación e indujo anormalidades cromosomales en estos embriones. En un estudio limitado en conejos, una dosis única de 25 mg/kg no tuvo efecto en la ovulación, pareciendo no afectar la implantación y sólo tuvo un efecto limitado en producir la destrucción del cigoto. Compuestos tales como fluorouracilo, que interfieren con el ADN, ARN y la síntesis de proteínas, pueden esperar tener efectos adversos en la gametogénesis.

Embarazo

Categoría D embarazo. Ver sección ADVERTENCIAS

Efectos no teratogénicos

Fluorouracilo no ha sido estudiado en animales por sus efectos sobre el desarrollo pre y postnatal. Sin embargo, fluorouracilo ha demostrado atravesar la placenta y entrar en la circulación fetal en la rata. La administración de fluorouracilo se ha traducido en un aumento de resorciones y embrioletalidad en ratas. En los monos, las dosis maternas superiores a 40 mg/kg dieron lugar a aborto de todos los embriones expuestos a fluorouracilo. Los compuestos que inhiben ADN, ARM y la

síntesis de proteínas pueden esperarse que tengan efectos adversos en el desarrollo pre y postnatal.

Madres lactando
No se conoce si fluorouracilo se excreta en la leche humana. Debido a que fluorouracilo inhibe el ADN, ARN y la síntesis de proteínas, las madres no deben amamantar mientras reciban esta droga.

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

REACCIONES ADVERSAS
Estomatitis y esofagofaringitis (que puede conducir a desprendimiento y ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y emesis se ven comúnmente durante la terapia.
Leucopenia sigue usualmente cada ciclo de un tratamiento adecuado con fluorouracilo. El recuento de glóbulos blancos sanguíneos más bajos se observan comúnmente entre los días 9 y 14 después del primer ciclo de tratamiento, aunque raramente la depresión máxima puede retrasarse por hasta 20 días. Por el día 30, el recuento ha vuelto por lo general al rango normal.
Alopecia y dermatitis pueden verse en un en número sustancial de casos. La dermatitis que se observa con mayor frecuencia es la erupción maculopapular pruriginosa que usualmente aparece en las extremidades y con menos frecuencia en el tronco. Es generalmente reversible y por lo general sensible al tratamiento sintomático.
Otras reacciones adversas son:
Hematológicas: pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.
Cardiovascular: isquemia de miocardio, angina de pecho.
Gastrointestinales: ulceración y sangrado gastrointestinal.
Reacciones alérgicas: anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.
Neurológicas: síndrome cerebeloso agudo (que puede persistir después de la interrupción del tratamiento), nistagmo, dolor de cabeza.
Dermatológicas: piel seca; fisuras; fotosensibilidad, manifestada como eritema o aumento de la pigmentación de la piel; pigmentación de venas, síndrome de

eritrodisestesia palmo-plantar, manifestada como un hormigueo de las manos y los pies, seguido de dolor, eritema e hinchazón.
Oftálmica: estenosis del conducto lagrimal, cambios visuales, lagrimeo, fotofobia.
Psiquiátricas: desorientación, confusión, euforia.
Varios: tromboflebitis, epistaxis, cambios en las uñas (incluyendo la pérdida de las uñas).

SOBREDOSIS:
La posibilidad de sobredosis con fluorouracilo es poco probable en vista de la forma de administración. Sin embargo, las manifestaciones anticipadas serían náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y sangrado gastrointestinal, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe terapia con antídoto específico. Los pacientes que se han expuesto a una sobredosis de fluorouracilo deben ser monitoreados hematológicamente durante al menos cuatro semanas. En caso de aparecer anomalías, debe ser utilizado el tratamiento adecuado.
La toxicidad intravenosa de fluorouracilo es la siguiente:

Especies	LD_{50} (mg/kg ± S.E.)
Ratón	340 ± 17
Rata	165 ± 26
Conejo	27 ± 5.1
Perro	31.5 ± 3.8

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
Instrucciones Generales
Fluorouracilo Solución Inyectable se debe administrar sólo por vía intravenosa, teniendo cuidado de evitar extravasación.
No se requiere dilución.
Todas las dosis se basan en el peso real del paciente. Sin embargo, la masa corporal magra estimada (peso seco) se utiliza si el paciente es obeso o si ha habido un

aumento de peso falso debido a edema, ascitis u otras formas de retención de líquido anormal.
Se recomienda que antes del tratamiento cada paciente sea evaluado cuidadosamente con el fin de estimar lo más precisamente posible la dosis inicial óptima de Fluorouracilo.

Dosificación
12 mg/kg se administran por vía intravenosa una vez al día por 4 días sucesivos. La dosis diaria no debe exceder 800 mg. *Si no se observa toxicidad,* se dan 6 mg/kg en los días 6, 8, 10 y 12, *a menos que ocurra toxicidad*. No se da tratamiento en los días 5, 7, 9 o 11. *La terapia debe interrumpirse al final del día 12, incluso si no se ha hecho evidente toxicidad*.
(Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
Los pacientes de bajo riesgo o que no están en un estado nutricional adecuado (ver secciones CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS) deben recibir 6 mg/kg/día durante 3 días. *Si no se observa toxicidad*, se pueden dar 3 mg/kg los días 5, 7 y 9, *a menos que ocurra toxicidad.* No se da tratamiento en los días 4, 6 o 8. La dosis diaria no debe exceder 400 mg.
Una secuencia de inyecciones de cualquiera de los programa constituye un "ciclo de terapia."

Terapia de mantenimiento
En instancias donde la toxicidad no ha sido un problema, se recomienda que se continúe el tratamiento utilizando cualquiera de los siguientes esquemas:

1. Repetir la dosis de primer ciclo cada 30 días después del último día del ciclo previo de tratamiento.
2. Cuando los signos de toxicidad resultantes del ciclo inicial de la terapia han disminuido, administrar una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg/kg/semana como una dosis única. No exceder de 1 g por semana.

La reacción del paciente al ciclo anterior de terapia deben tenerse en cuenta para determinar la cantidad del medicamento a usar, y la dosis debe ajustarse en consecuencia. Algunos pacientes han recibido de 9 a 45 ciclos de tratamiento durante períodos que van desde 12 a 60 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 50mg/mL

Deben considerarse procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos contra el cáncer. Se han publicado varias directrices sobre este tema. No hay un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las directrices sean necesarios o apropiados.

Código ATC: L01BC02

Nota

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Aunque la solución de fluorouracilo puede decolorarse ligeramente durante el almacenamiento, la potencia y la seguridad no son afectadas adversamente. Si se produce un precipitado debido a la exposición a bajas temperaturas, resolubilice a 60°C y agitando vigorosamente; dejar enfriar a temperatura corporal antes de usar.

Almacenar a 25°C. Una vez abierto utilícese de inmediato y deséchese el contenido sobrante.

NO CONGELE, PROTEJA DE LA LUZ.

Los tapones no contienen goma natural de látex.

REFERENCIAS:

1. Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB: Severe 5-Fluorouracil Toxicity Secondary to Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency. A potentially more common pharmacogenetic syndrome. Cancer. August 1, 1991; 68:499-501.
2. Recommendations for the safe handling of parenteral antineoplastic drugs. Washington, DC, U.S. Government Printing Office (NIH Publication No. 83-2621).
3. AMA Council Report. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. JAMA. Mar 15, 1985; 253:1590-1592.

4. National Study Commission on Cytotoxic Exposure: Recommendations for handling cytotoxic agents. Available from Louis P. Jeffrey, ScD, Director of Pharmacy Services, Rhode Island Hospital, 593 Eddy Street, Providence, Rhode Island 02902.
5. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and recommendations for safe handling of antineoplastic agents. Med J Aust. Apr 30, 1983; 1:426-428.
6. Jones RB, Frank R, Mass T: Safe handling of chemotherapeutic agents: a report from the Mount Sinai Medical Center. CA Sept-Oct 1983; 33:258-263. 7. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. Am J Hosp Pharm. Jan 1985; 42:131-137.