

FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg / 20ml

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Fórmula.

Cada ml de solución inyectable contiene:

Fluorouracilo: 25 mg

Hidróxido de Sodio o Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Agua para Inyectables cs. 1 ml

Clasificación Terapéutica:

Agente antineoplásico.

Indicaciones

Para el tratamiento paliativo, ya sea sólo o en combinación, de tumores malignos de mama, colón, recto, estómago o páncreas.

Contraindicaciones

Conocida hipersensibilidad a Fluorouracilo.

Deficiente estado nutricional.

Función deprimida de la médula ósea (recuento de leucocitos menor que 5.000/mm³, recuento de plaquetas menor que 100.000/mm³).

Infección potencialmente seria.

Embarazo.

Precauciones

El Fluorouracilo debe administrarse sólo bajo supervisión constante de médicos con experiencia en terapia con agentes citotóxicos y sólo cuando los beneficios potenciales de la terapia con Fluorouracilo exceden los riesgos potenciales. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas severas, se debe disponer de recursos sanitarios apropiados para un manejo adecuado de las complicaciones que surjan.

- **Toxicidad:** El Fluorouracilo tiene un margen estrecho de seguridad y es una droga altamente tóxica. Se debe discontinuar prontamente la terapia con Fluorouracilo si uno de los siguientes signos de toxicidad aparecen: estomatitis, esófago faringitis, vómitos intratables, diarrea, hemorragia, úlcera oral, evidencia de úlcera gastrointestinal o sangrado.

Cualquier forma de terapia que se suma al estrés del paciente, interfiera con la absorción nutricional o deprima la función de la médula ósea aumentará, la toxicidad del Fluorouracilo.

Mielosupresión: Luego del tratamiento con Fluorouracilo comúnmente se observa leucopenia y trombocitopenia. Se recomienda monitorear diariamente el recuento de leucocitos y plaquetas. Se debe discontinuar el tratamiento con Fluorouracilo si el recuento de leucocitos decae rápidamente o si cae por debajo de $3.500/\text{mm}^3$ o si existe una caída en el recuento de plaquetas por debajo de $100.000/\text{mm}^3$. Si el recuento de leucocitos decae bajo $2.000/\text{mm}^3$ el paciente debe ubicarse en una unidad de aislamiento y se le debe proporcionar un apropiado tratamiento preventivo para una infección sistémica.

Cardiotoxicidad: Existe un riesgo aumentado de muerte asociada con la readministración de Fluorouracilo en pacientes con una reacción cardiovascular documentada a Fluorouracilo (ver Reacciones adversas).

Combinación quimioterapia/radioterapia: Se requiere una precaución extrema cuando se administra Fluorouracilo a pacientes que han sido sometidos a irradiación pélvica en altas dosis o han sido tratados previamente con agentes alquilantes. El uso concomitante de otros agentes quimioterapéuticos pueden deprimir la función de la médula ósea e incrementar la toxicidad del Fluorouracilo.

- **Deterioro renal y hepático:** Se requiere precaución cuando se administra Fluorouracilo a pacientes con disfunción renal y/o hepática.

Uso en ancianos: El Fluorouracilo se debe utilizar con precaución en pacientes ancianos. Los pacientes de 70 años o más y aquellos de sexo femenino tienen factores de riesgo estadísticamente significativos para una toxicidad severa a partir de una quimioterapia basada en Fluorouracilo. Estos efectos pueden ser aditivos en mujeres ancianas.

Mientras que la edad madura no contraindica el uso de este tipo de quimioterapia, se requiere un estrecho monitoreo para toxicidades orgánicas múltiples y un vigoroso cuidado de soporte de aquellas con toxicidad.

Uso en el embarazo: Categoría D. No se ha establecido la seguridad para el uso en el embarazo. El Fluorouracilo sólo debe ser utilizado en mujeres con potencial de procrear si los beneficios esperados exceden los riesgos de la terapia y utilizan un adecuado método anticonceptivo. Si la paciente llega a embarazarse mientras recibe la droga, ella debe ser informada de los peligros para el feto.

Uso en lactancia: No se tiene conocimiento si el Fluorouracilo se excreta en la leche materna por lo que la alimentación materna debe discontinuarse durante la terapia con Fluorouracilo en mujeres que están amamantando.

Interacciones con otras drogas :

La leucovorina (ácido folínico) aumenta la toxicidad dirigida al ADN del Fluorouracilo. Se debe utilizar esta combinación con precaución en vista de que se ha informado que incrementa la toxicidad gastrointestinal del Fluorouracilo.

El alopurinol puede disminuir la eficacia y toxicidad producida por el Fluorouracilo. Se han reportado diversos agentes que modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del Fluorouracilo. Drogas comunes incluidas el metotrexato, metronidazol y leucovorina.

El pretratamiento con cimetidina antes del Fluorouracilo intravenoso aumentaron el área bajo la curva en un 27%. El clearance corporal total se redujo en un 28%.

No debe utilizarse previamente o durante el tratamiento, amonofenazona, fenilbutazona o sulfamidas.

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

La administración de clordiazepóxido, disulfiram, friseoflúvina o isoniácida puede aumentar la eficacia y los efectos laterales de fluorouracilo.

El interferón alfa-2b puede incrementar notablemente la concentración plasmática inicial de fluorouracilo, así como disminuir la eliminación del antineoplásico.

Incompatibilidades: Se debe evitar la mezcla con drogas acídicas o drogas que son inestables en presencia de álcali.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio: El Fluorouracilo podría interferir con los análisis diagnósticos de la función tiroidea debido a que causan un aumento de la tiroxina total y liotironina debido a un incrementado enlace a globulina. La albúmina plasmática puede estar disminuida debido a una mala absorción de la proteína inducida por la droga.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad:

Carcinogenicidad: No se han realizado en animales estudios por tiempo prolongado para evaluar el potencial carcinogénico del Fluorouracilo.

Sobre la base de los datos disponibles, no puede hacerse una evaluación respecto del riesgo carcinogénico del Fluorouracilo para los humanos.

Mutagenicidad:

La transformación oncogénica de los fibroblastos de embriones de ratón ha sido inducida in vitro por el Fluorouracilo, pero no está clara la relación entre oncogenicidad y mutagenicidad.

Se observó un efecto positivo en los análisis de micronúcleo sobre células de médula ósea de ratones y el Fluorouracilo en muy altas concentraciones produjo in vitro ruptura cromosómica en fibroblastos de hamster.

Deterioro de la fertilidad:

El Fluorouracilo en animales no ha sido estudiado en forma adecuada para permitir una evaluación de sus efectos sobre la fertilidad y el desarrollo reproductivo general.

Sin embargo, dosis de 125 ó 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 espermatogonia también fue inhibida por el Fluorouracilo, resultando en infertilidad transitoria.

Sin embargo, en 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 serie de mutágenos y carcinógenos químicos, el Fluorouracilo no produjo ninguna anomalía en dosis orales de hasta 80 mg/kg/día.

En ratas hembra, el Fluorouracilo, administrado por vía intraperitoneal en dosis semanales de 25 ó 50 mg/kg por tres semanas durante la fase preovulatoria de la ovogenia, redujo de manera significativa la incidencia de apareamientos fértiles, retrasó

el desarrollo de embriones pre y postimplantación, aumentó la incidencia de letalidad preimplantación e indujo anomalías cromosómicas en estos embriones.

En un estudio limitado en conejos, una dosis única de 25 mg/kg de Fluorouracilo o 5 dosis diarias de 5 mg/kg no tuvieron efecto sobre la ovulación, no parecieron afectar la implantación y tuvieron sólo un limitado efecto en producir una destrucción del cigoto.

Resultaría esperable que compuestos tales como el Fluorouracilo, que interfieren con el ADN, ARN y síntesis de proteínas, posean efectos adversos sobre la gametogénesis.

En general, se recomienda el uso de anticonceptivos durante una terapia con una droga citotóxica.

Reacciones adversas:

La razón entre la dosis efectiva y la dosis tóxica es pequeña y la terapia con Fluorouracilo se acompaña usualmente por algún grado de efectos adversos.

Se debe observar cuidadosamente a los pacientes, pudiendo ser necesario realizar ajustes en la dosificación.

Gastrointestinales:

Los efectos tóxicos más pronunciados y limitantes de la dosis del Fluorouracilo afectan los tejidos normales de rápida proliferación de la médula ósea y mucosa del tracto gastrointestinal.

Se presentan náuseas y vómitos y pueden ser tratados sintomáticamente.

La estomatitis es usualmente un signo precoz de inminente toxicidad severa, la que puede llegar a ser evidente después de 5-8 días de terapia.

Los síntomas incluyen inflamación, eritema o ulceración de la cavidad oral o disfagia.

Otros síntomas gastrointestinales reportados son diarrea, proctitis y esofagitis; por lo tanto, la dosis puede requerir ajustes o puede ser necesario discontinuar la terapia.

Los efectos laterales gastrointestinales pueden verse exacerbados si el Fluorouracilo se administra con ácido fólico.

Hematológicas:

Comúnmente se observa leucopenia y granulocitopenia primaria.

El punto más bajo para el recuento de leucocitos se produce usualmente entre el noveno y el décimo cuarto día después de iniciada la terapia, pero puede producirse tan tarde como en el vigésimo quinto día.

El recuento vuelve usualmente a la normalidad a partir del trigésimo día.

Puede también producirse trombocitopenia, presentándose los recuentos de plaquetas más bajos entre el séptimo y el décimo séptimo día de terapia.

Dermatológicas:

Se puede observar alopecia en algunos casos individuales, pero es reversible.

Se ha informado pérdida parcial de las uñas, dermatitis e hiperpigmentación.

Se han asociado los rash cutáneo con la terapia con Fluorouracilo.

Además, se ha informado un síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, tromboflebitis e hiperpigmentación asintomática sobre los canales vasculares.

Neurotoxicidad:

La neurotoxicidad puede ser evidenciada por desorientación, confusión, euforia, ataxia, mareos, dolor de cabeza, debilidad muscular, nistagmo, lenguaje fáfullado, inestabilidad y síndrome cerebeloso agudo.

Estos síntomas pueden persistir después que se ha discontinuado la terapia.

Cardiovasculares:

En ocasiones, la administración de Fluorouracilo se ha asociado con angina, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, cardiomiopatía y, muy raramente, muerte súbita.

Después de la administración de Fluorouracilo hubo reportes de dolor al pecho, taquicardia, dificultad al respirar, arritmia y cambios del ECG (cambios del segmento ST).

Oftálmicas:

El tratamiento sistémico con Fluorouracilo se ha asociado con varios tipos de toxicidad ocular. También se ha reportado excesivo lagrimeo, dacriostenosis, cambios visuales y fotofobia.

Neurológicas:

La terapia de combinación con 5-Fluorouracilo y levamisol se ha asociado con leucoencefalopatía inflamatoria multifocal (MILE).

Los síntomas pueden incluir pérdida de la memoria, confusión, parestesia, letargia, debilidad muscular, trastornos del habla, coma y ataques.

El fluido cerebroespinal puede mostrar pleocitosis leve y la tomografía computarizada y resonancia magnética pueden mostrar lesiones en la sustancia blanca que sugieren una desmielinización.

Si ocurre este síndrome, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.

La condición es al menos parcialmente reversible si el 5-Fluorouracilo y el levamisol son discontinuados y se administra corticoesteroides.

Otros:

Fiebre.

En raras ocasiones se ha observado anafilaxis o reacciones alérgicas generalizadas en pacientes que reciben Fluorouracilo.

Dosificación y administración:

El Fluorouracilo Inyectable puede administrarse por inyección intravenosa o infusión y la dosificación debe basarse en el peso real del paciente.

El peso ideal debe utilizarse únicamente en pacientes obesos o en aquellos que han tenido un falso aumento de peso debido a edema, ascitis u otras formas anormales de retención de fluidos.

Antes del tratamiento cada paciente debe ser evaluado cuidadosamente de manera de estimar la dosificación inicial óptima de Fluorouracilo.

El médico debe evaluar la posología y tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante las dosis usuales recomendadas son:

La dosis total diaria de Fluorouracilo no debe exceder 1 g.

Las dosis iniciales recomendadas deben reducirse en un tercio o a la mitad en las siguientes condiciones:

deficiente estado nutricional; dentro de 30 días después de una cirugía mayor; inadecuada función de la médula ósea o función hepática y/o renal deteriorada.

Infusión intravenosa:

15 mg/kg de peso corporal por día (a un máximo de 1 g) en 300-500 mL de glucosa 5% y administrado en un período de cuatro horas.

Las infusiones deben continuarse diariamente hasta que los primeros efectos laterales aparezcan, por ejemplo, estomatitis, diarrea, leucopenia y trombocitopenia; en ese momento el tratamiento se debe discontinuar, o bien hasta que se haya administrado en total 12-15g.

Después que los efectos laterales han disminuidos y el recuento de leucocitos se ha elevado a 3.000-4.000/mm³ o las plaquetas lo han hecho a 80.000-100.000/mm³, el paciente debe recibir terapia de mantención.

Inyección intravenosa:

12 mg/kg de peso corporal por día por tres días consecutivos.

Si los efectos tóxicos no aparecen, puede administrarse 6 mg/kg el quinto, séptimo y noveno día.

Si aún no se observan signos de toxicidad, el paciente debe recibir terapia de mantención, en caso contrario se debe esperar que los efectos laterales tóxicos remitan antes de continuar con la terapia.

Terapia de mantención:

5-10 mg/kg de peso corporal por inyección intravenosa una vez a la semana.

En raras ocasiones se observan efectos tóxicos durante la terapia de mantención. Sin embargo, si aparecen, la terapia debe ser discontinuada hasta que los síntomas remitan.

Otros métodos de administración:

El Fluorouracilo puede ser administrado en combinación con otros agentes citotóxicos o radioterapia; en tales casos las dosis deben reducirse según corresponda.

La administración de 5-7 mg/kg al día puede llevarse a cabo también como una infusión intraarterial continua por goteo durante 24 horas.

Sobredosis:

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, úlcera y sangramiento gastrointestinal así como depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis).

No existe una terapia específica como antídoto.

Los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deben monitorearse hematológicamente por al menos cuatro semanas.

Si aparecen anormalidades, se debe utilizar una terapia adecuada.

Precauciones en la manipulación:

Como con todos los agentes antineoplásicos, personal entrenado debe preparar el Fluorouracilo Inyectable.

Esto debe realizarse en una área designada (preferentemente en un gabinete de flujo laminar citotóxico).

Cuando se manipula el Fluorouracilo se debe utilizar una bata de protección, máscara, guantes y una adecuada protección para los ojos.

Si la solución en forma accidental contacta la piel o mucosa, se debe inmediatamente lavar el área afectada de manera completa con agua y jabón

Se recomienda que el personal que se encuentra en estado de gravidez no manipule agentes citotóxicos tales como Fluorouracilo.

Se recomiendan los accesorios Luer-Lock para jeringas.

Se recomiendan agujas de diámetro adecuado para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Se pueden reducir también los aerosoles utilizando una aguja de ventilación durante la preparación.

Los artículos utilizados para preparar el Fluorouracilo Inyectable así como aquellos asociados con los desechos corporales deben ser eliminados colocándolos en una bolsa de polietileno con doble sello e incinerándolos a 1100°C.

Derrames y eliminación:

Si ocurre un derrame, restringir el acceso al área afectada. Utilizar dos pares de guantes (goma látex), una máscara respiradora, una bata de protección y gafas de seguridad. Limitar la diseminación del derrame cubriéndolo con un material adecuado tal como toalla absorbente o gránulos adsorbentes. Los derrames pueden tratarse también con hipoclorito de sodio al 5%. Recolectar el material absorbente/adsorbente y otros restos del derrame y colocarlos en un recipiente de plástico a prueba de fugas, rotulándolo como corresponde. Los desechos citotóxicos deben ser considerados como peligrosos o tóxicos y rotulados claramente " **DESECHO CITOTOXICO PARA INCINERAR A 1100°C** " .

El material de desecho debe ser incinerado a 1100°C por al menos 1 segundo. Limpiar el remanente en el área de derrame con abundante cantidad de agua.

Presentación:

Según lo aprobado en Registro.

Almacenamiento:

Según lo aprobado en Registro

Sólo para un único uso.

Desechar la porción no utilizada.

La fecha de expiración (mes/año) está indicada en el envase después de EXP.

REVISADO EL 20 DE FEBRERO DEL 2007