FLUOROURACILO KEMEX
FLUOROURACILO 500 mg
Solución Inyectable 50 mg/ml
Via de administración: Intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Formula Cualicuantitativa:
Cada Fraco ampolla contiene:
Fluorouracilo..... 500,00 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p..... pH= 8.6 - 9.4
Agua para inyección c.s.p..... 10,00 ml

ADVERTENCIA

Se recomienda que Fluorouracilo sea administrado únicamente por o bajo 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.

DESCRIPCIÓN

FLUOROURACILO KEMEX inyectable, un antimetabolito antineoplásico, es una solución estéril inyectable no pirogenica de administración intravenosa. Cada 10 ml de este producto contiene 500 mg de Fluorouracilo. El pH es ajustado a aproximadamente 9.2 con hidróxido de sodio. La denominación química de Fluorouracilo, una pirimidina fluorinutada, es 5-fluoro-2.4 (1H, 3H) pirimidinediona. Es un polvo cristalino de color blanco o prácticamente apenas soluble en agua. EL peso molecular de Fluorouracilo es 130,08.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Existen evidencias de que el metabolismo de Fluorouracilo en la vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido deoxiurídílico. De este modo, Fluorouracilo interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y, en menor medida, inhibe la formación del ácido ribonucleico (ARN).

Debido a que el ADN y el ARN son esenciales para la división y crecimiento celulares, el efecto ofrecido por Fluorouracilo puede dar origen a la falta de timina lo cual provoca un crecimiento desequilibrado y muerte de la célula. Los efectos de la privación del ARN y ADN resultan ser más destacados en aquellas células que crecen con mayor rapidez y absorben Fluorouracilo con una frecuencia más rápida.

Luego de la administración por vía intravenosa, Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos por todo el cuerpo. No obstante su limitada solubilidad lipída, Fluorouracilo se expande prontamente a través de la barrera cerebral sanguínea y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral.

Del 7 al 20% de la droga madre es excretada, en forma inalterable, en la orina en el lapso de 6 horas, de este porcentaje, mas del 90 % es excretado en la primera hora. El porcentaje restante de la dosis administrada es metabolizada, fundamentalmente en el hígado. El metabolismo catabólico de Fluorouracilo resulta en productos de degradación (Ej: CO₂, urea y 5-fluro-β-alanina) que son inactivos.

Los metabolitos inactivos son excretados en la orina durante las siguientes 3 a 4 horas. Una vez que Fluorouracilo es rotulado en la posición de carbonos, impidiendo así el metabolismo del ¹⁴C a CO₂ alrededor del 90 % de la radioactividad total es excretada en la orina. Cuando Fluorouracilo es rotulado en la posición de 2 carbonos, alrededor del 90 % de la radioactividad total es excretada en el CO₂ expirado. La excreción del 90 % de la dosis queda así justificada durante el transcurso de las primeras 24 hs luego de la administración intravenosa.

INDICACIONES Y USOS

Fluorouracilo resulta eficaz en el control paliativo del carcinoma de colon, recto, mama, estómago y páncreas.

CONTRAINDICACIONES

La terapia con Fluorouracilo resulta contraindicada para aquellos pacientes que presenten alimentación deficiente, depresión de la función de la médula ósea, infecciones potencialmente serias o conocida hipersensibilidad a Fluorouracilo.

ADVERTENCIAS

LA DOSIS DIARIA DE FLUOROURACILO NO DEBE EXCEDER LOS 800 MG SE RECOMIENDA QUE LOS PACIENTES PERMANEZCAN INTERNADOS DURANTE EL PRIMER CURSO DEL TRATAMIENTO.

Fluorouracilo debería ser utilizado con extremada precaución en aquellos pacientes que ofrecen escasos riesgos con un antecedente de irradiación pélvica con elevadas dosis o utilización previa de agentes alquilantes, o en aquellos pacientes cuya médula ósea se ha visto involucrada en gran medida por tumores metastáticos, o en aquellos pacientes con insuficiencia en la función hepática o renal.

Embarazo Efectos teratogenicos.

Embarazo Categoría D: Fluorouracilo puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se ha demostrado que Fluorouracilo es teratogénico en animales de laboratorio. Fluorouracilo exhibió máxima teratogenicidad cuando se lo administro a ratones a través de únicas inyecciones intraperitoneales de 10 a 40 mg/Kg al 10º o 12º día de la gestación. De la misma manera, las dosis intraperitonasles de 12 a 37 mg/Kg que fueron administradas a ratas en el 9º y 12º día del periodo de gestación así como las dosis intramusculares de 3 a 9 mg, administradas a hámsters entre el 8º y 11º día de gestación resultaron ser teratogénicas. Se observaron mal formaciones tales como paladares hundidos defectos en el esqueleto y demás deformaciones en apéndice patas y colas. Aquellas dosis que fueron teratogénicas en animales equivalen de 1 a 3 veces la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos. En monos las dosis divididas de 40 mg/Kg, administradas entre el 20º y 24º día de gestación no fueron teratogénicas.

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con Fluorouracilo en embarazadas. Si bien no existe evidencia alguna de haberse registrado teratogenicidad en humanos debido a Fluorouracilo, debería tenerse en cuenta que, según ciertos informes, existen otras drogas que inhiben la síntesis del ADN (Ej.: metotrexato y aminopterin) que son teratogénicas en humanos. Aquellas mujeres proclives a quedar embarazadas deberían evitarlo mientras se encuentran bajo tratamiento. En caso de que la droga fuere administrada en el embarazo, o en caso de que la paciente quedare embarazada mientras estuviese tomando la droga, la paciente debería ser informada respecto de los riesgos potenciales que podiere llegar a sufrir el feto. Fluorouracilo debería ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justificare el riesgo potencial al que se encuentra expuesto el feto.

TERAPIA DE COMBINACIÓN CON OTRAS DROGAS

Cualquier tipo de terapia que agregue al estrés del paciente, que interfiera con la alimentación o que provoque alguna depresión de la función de la médula ósea aumentará la toxicidad de Fluorouracilo.

Raramente, y de manera inesperada, severas toxicidades (por ejemplo: estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociadas con 5-Fluorouracilo han sido atribuidas a la falta de actividad de la dipirimidina dehidrogenasa. Un par de pacientes volvieron a ser estimulados con 5-Fourouracilo. No obstante haberse disminuido la dosis de 5-Fluorouracilo, la toxicidad fue

recurrente y progreso de tal manera que el índice de morbilidad empeoró. Así, la ausencia de esta enzima catabólica parece resultar en el prolongado clearance de 5-Fluorouracilo.

PRECAUCIONES

Generales

Fluorouracilo es una droga sumamente tóxica que ofrece un escaso margen de seguridad. Por lo tanto, los pacientes deberían encontrarse bajo continuo control ya que es muy poco probable que se produzca una respuesta terapéutica sin que la misma traiga como consecuencias alguna evidencia de toxicidad. Una severa toxicidad hematológica, hemorragia gastrointestinal o, incluso, muerte puede derivar del uso de Fluorouracilo a pesar de haberse efectuado una selección meticulosa de los pacientes y de un cuidadoso ajuste de la dosificación. Si bien resulta mas probable observar una severa toxicidad en aquellos pacientes que no se presentan verdaderos factores de riesgo, en ocasiones de producen fatalidades incluso en pacientes que se encuentran en una condición relativamente buena.

La terapia debería ser discontinuada de inmediato cada vez que se detecte alguno de los siguientes signos de toxicidad:

- Estomatitis o esófago faringitis, al primer signo visible
- Leucopenia (cuya cantidad de leucocitos es inferior a 3500) o un recuento de leucocitos en rápido descenso
- Vómitos intratables
- Diarrea, evacuación intestinal frecuente o materia fecal acuosa
- Ulceración y hemorragia gastrointestinal
- Trombocitopenia (cuyo recuento de plaças asciende a menos de 100.000)
- Hemorragia proveniente de cualquier sitio

La administración de 5-Fluorouracilo se ha visto asociada con la ocurrencia del síndrome de eritrodiesstesia palmar-plantar también conocido como mano-pie. Este síndrome presenta las características de hormigueo tanto en las manos como pies que puede progresar de tal manera durante los siguientes días que provoca dolor al sostener objetos o al caminar. Las palmas y las plantas se hinchan simétricamente y se vuelven eritematosas con hiperestesia de las falanges distales, acompañada probablemente con descamación. La interrupción de la terapia es seguida de una resolución gradual durante el transcurso de 5 a 7 días.

Si bien se ha notado que piridoxina alivia el síndrome de eritrodistesia palmar-plantar, no se ha establecido aun el grado de su seguridad y eficacia.

Información para pacientes

Los pacientes deberían ser informados acerca de los posibles efectos tóxicos, en especial las manifestaciones orales. Los pacientes deberían estar alertas respecto de la posibilidad de alopecia como resultado de la terapia. Por lo general, se trata de un efecto transitorio.

Pruebas de Laboratorio: Se recomienda efectuar un recuento de leucocitos con valores diferenciales antes de aplicar cada dosis del producto.

Interacciones con otras drogas

El efecto de leucovorina calcica puede aumentar la toxicidad de Fluorouracilo. Asimismo, sírvase consultar la sección ADVERTENCIAS.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y PROBLEMAS DE FERTILIDAD Carcinogénesis

No se llevaron a cabo estudios a largo plazo en animales con el objeto de evaluar el potencial carcinogénico de Fluorouracilo. No obstante, no existe evidencia alguna de carcinogenicidad en pequeños grupos de ratas que recibieron por vía oral dosis de Fluorouracilo de 0.01, 0.3, 1 ó 3 mg. por rata, 5 días a la semana, durante el término de 52 semanas, seguido de un período de observación de 6 meses de duración.

Asimismo, en otros estudios, una dosis de 33 mg/Kg. de Fluorouracilo fue administrada intravenosamente a ratas macho una vez a la semana durante 52 semanas, seguido de una observación por el resto de sus vidas, sin haberse evidenciado carcinogenicidad alguna. Las ratas hembras recibieron 1 mg de Fluorouracilo intravenosamente una vez a la semana, durante 16 semanas, sin haberse detectado ningún efecto sobre la incidencia de los adenomas pulmonares. En base a los datos disponibles, no puede llevarse a cabo ninguna evaluación sobre el riesgo de carcinogenicidad al administrar Fluorouracilo a humanos.

Mutagénesis

Fluorouracilo ha inducido in vitro la transformación oncogénica de los fibroblastos provenientes del embrión del ratón. Sin embargo, la relación entre oncogenicidad y mutagenicidad no resulta del todo clara. Quedo demostrado que Fluorouracilo es mutagénico para diversas cepas de Salmonella typhimurium incluyendo TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y para diversas cepas de Saccharomcyes cerevisiae, si bien no se observo ninguna evidencia de mutagenicidad con las cepas TA 92, TA 98 y TA 100 de Salmonella thyphimurium. Asimismo, se detecto un efecto positivo en el test del micronúcleo sobre las células de la medula ósea del ratón. Administrado a través de elevadas concentraciones Fluorouracilo produjo rupturas cromosómicas en los fibroblastos del hámster in vitro.

Problemas de Fertilidad

No se realizó ningún estudio adecuado respecto de la administración de Fluorouracilo en animales que permitiese una evaluación de los efectos de esta droga sobre la fertilidad y la capacidad reproductora en general. Sin embargo, cuando se suministraron dosis de 125 a 250 mg/kg., intraperitonealmente, quedo demostrado que tales dosis inducen aberraciones y cambios cromosómicos en la organización cromosómica de los espermatogonios en ratas. La diferenciación espermatogónicas también se vió inhibida por Fluorouracilo, lo cual resulta en una infertilidad transitoria. No obstante, durante los estudios en una cepa de ratón sensible a la inducción del esperma condujo a anomalidades en dosis orales de hasta 80 mg/kg. diarios. En ratas hembras, Fluorouracilo, administrado intraperitonealmente en dosis semanales de 25 ó 50 mg/kg por 3 semanas durante el transcurso de las fases preovulatorias de ovogénesis, significativamente redujo la incidencia de apareamiento fértiles, demoró los desarrollos de los embriones pre y post implantes, incremento la incidencia de la letalidad pre-implante e indujo las anomalías cromosómicas en estos embriones.

Durante un estudio limitado en conejos, una única dosis de 25 mg/kg de Fluorouracilo o 5 dosis diarias de 5 mg/kg no lograron ejercer ningún efecto sobre la ovulación, no parecieron afectar al implante y solo alcanzaron un efecto limitado al producir la destrucción de la cigota. Así podría aguardarse que compuestos tales como Fluorouracilo que interfieren con la síntesis del ADN y ARN y de las proteínas ejerzan efectos adversos sobre gametogénesis.

Embarazo

Sírvase consultar la sección.

ADVERTENCIAS

Lactancia

Se desconoce si Fluorouracilo es excretado en la leche materna. Debido a que Fluorouracilo inhibe la síntesis de ADN, ARN y de las proteínas, las madres no deberían amamantar mientras estuviesen recibiendo esta droga.

Uso pediátrico

No se ha establecido el grado de seguridad y eficacia en niños.

REACCIONES ADVERSAS

Durante la terapia es muy común observar casos de estomatitis y esofagofaringitis (que puede conducir a una desescamación y ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y emesis. Luego de cada curso de terapia adecuada con Fluorouracilo, por lo general se detecta leucopenia.

Los valores mas bajos en materia de recuento de leucocitos por lo general se observan durante el 9º y 14º días luego del primer curso de tratamiento, si bien, no resulta común que la depresión máxima pueda llegar a demorarse tanto como 20 días. Hacia el 30º día, el recuento de leucocitos por lo general ha retornado al rango normal.

En un número significativo de casos puede observarse alopecia y dermatitis. La dermatitis comprobada con mayor asiduidad es una erupción prurítica maculo papilar que por lo general aparece en las extremidades, siendo menos frecuente en el tronco. En general es reversible y habitualmente responsiva al tratamiento sintomático.

Otras reacciones adversas son:

- Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, anemia.
- Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina.
- Gastrointestinales: Ulceración y hemorragia gastrointestinales.
- Reacciones Alérgicas: anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.
- Neurológicas: Síndrome cerebral agudo (que puede persistir luego de la discontinuación del tratamiento), nistagmo, cefalea.
- Dermatológicas: Sequedad en la piel, fisuramiento, fotosensibilidad, según lo manifestado por eritema o un aumento en la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodiesstesia palmar-plantar, según lo manifestado por la sensación de hormigueo en las manos y pies seguida de dolor eritema e hinchazón.
- Oftálmicas: Estenosis del conducto lagrimal, cambios en la vista, lagrimeo, fotofobia.
- Psiquiátricas: Desorientación, confusión, euforia.
- Otras: tromboflebitis, epistaxis, cambios observados en la uñas (incluyendo la pérdida de las mismas)

SOBREDOSIFICACIÓN

En virtud del modo de administración, la sobredosificación de Fluorouracilo no es demasiado probable. No obstante, podrían producirse algunas manifestaciones anticipadas tales como náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinales, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe ningún antídoto específico para tratar esta sobredosis. Aquellos pacientes que han sido expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deberían ser monitoreados hematológicamente durante, al menos 4 semanas. En caso de que aparecieren anomalidades, deberían emplearse la terapia apropiada.

Especie	LD50 (mg/Kg. S.E)
Ratón	340 +/- 17
Rata	165 +/- 26
Conejo	27 +/- 5.1
Perro	31.5 +/- 3.8

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Información General

Fluorouracilo Inyectable debería ser administrado únicamente por vía intravenosa tratando de evitar toda posibilidad de extravasación. No necesita diluirse. Toda la dosificación programada se basa en el peso real del paciente. No obstante, se utilizara la masa flaca corporal estimada (es decir, el peso seco) si el paciente es obeso o si se ha producido una ganancia degenerada de peso debido a edema, ascitis u otra forma de retención anormal de líquido. Se recomienda que, con anterioridad al tratamiento, cada paciente sea cuidadosamente evaluado de forma tal que pueda calcularse la dosis inicial óptima de Fluorouracilo del modo más exacto posible.

Dosificación

Debe administrarse una dosis de 12 mg/Kg por vía intravenosa, una vez al día, durante 4 días consecutivos. La dosis diaria no debería exceder los 800 mg. Si no se observa ninguna toxicidad, se procede a administrar una dosis de 6 mg/kg al 6º, 8º, 10º y 12º día, salvo que se produjere alguna toxicidad. No se administra ninguna terapia al 5º, 7º, 9º o 11º día. La terapia debe ser discontinuada al cabo del 12º día aunque, incluso, en apariencia, no exista la posibilidad de toxicidad alguna. (Sírvase consultar las secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) Aquellos pacientes que ofrecen escasos factores de riesgo o aquellos que no poseen un correcto estado alimenticio (sírvase consultar las secciones CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS) deberían recibir 6 mg/kg diarios durante 3 días. Si no se observa ninguna toxicidad, se procede a administrar una dosis de 3 mg/kg al 5º, 7º y 9º día, salvo que se produjere alguna toxicidad. No se administra ninguna terapia al 4º, 6º u 8º día. La dosis diaria no debería exceder los 400 mg. Una secuencia de inyecciones aplicables en cualquiera de estos dos cronogramas constituye un “curso de terapia”.

Terapia de Mantenimiento

En aquellos casos en que la toxicidad no ha constituido un problema, se recomienda continuar con la terapia utilizando cualquiera de los siguientes cronogramas.

- Repita la dosis del primer curso cada 30 días luego del último día del curso previo de tratamiento.
- Cuando los signos tóxicos provenientes del curso inicial de la terapia se calmaron, administre una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg/kg semanales como dosis única. No exceda 1 gramo por semana.

La reacción del paciente al curso previo de la terapia debería ser tenida en cuenta para determinar la cantidad de droga que debe utilizarse. En tal sentido, debería ajustarse la dosis. Algunos pacientes han recibido en 9 y 45 cursos de tratamiento durante periodos que abarcaron de 12 a 60 semanas. Deberían considerarse los procedimientos destinados a la correcta manipulación y modo de eliminación de la droga anticancerígenos. Se publicaron varias pautas sobre este tema, si bien no existe una coincidencia general que avale la necesidad o adecuación de todos aquellos procedimientos recomendados en dichas pautas.

MODO DE PRESENTACIÓN

Para Uso intravenoso: Cada 10 ml del producto contiene 500 mg de Fluorouracilo bajo forma de una solución acuosa incolora o de un color ligeramente amarillo, cuyo pH fue ajustado a alrededor de 9.2 con hidróxido de sodio.

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente, entre 15º y 30º C y al abrigo de la luz.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el centro de Toxicología de:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez Te: 4821-6666
- Hospital Posadas Te: 4654-6648

<p>“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”</p>
<p>MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS</p>
<p>ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº 48.984</p>
<p>Importado y Distribuido en Bolivia por: Schmidts Pharma S.R.L Reg. Farm Dra. Gabriela Ayala M. R.S II-50826/2019</p>
<p>Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A. Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) - C.A.B.A.- Argentina Dirección Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica</p>

kemex
laboratorio