



# FLUOROURACILO LKM® 500

## FLUOROURACILO 500 mg

### SOLUCION INYECTABLE

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

#### COMPOSICION:

FLUOROURACILO LKM® 500

Cada frasco ampolla contiene: 5- Fluorouracilo ..... 500 mg  
Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. pH 9, Agua para inyectables c.s.p. .... 10 mL

#### ADVERTENCIA

Se recomienda que el Fluorouracilo sea administrado sólo bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de la quimioterapia y de metabolitos potentes. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas severas, se recomienda hospitalizar a los pacientes, por lo menos durante el período de inicio de la terapia.

*Puede presentar un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas, redisolver calentando a 60°C y agitando energicamente.*

**CODIGO ATC**  
L01BC02

**ACCION TERAPEUTICA**  
Antineoplásico.

#### INDICACIONES

FLUOROURACILO LKM es efectivo en el tratamiento de adenocarcinoma digestivo avanzado, carcinoma colorectal postquirúrgico como quimioterapia adyuvante. Adenocarcinoma de mama, luego del tratamiento locoregional o de la recidiva. Carcinoma epidermoide de la vía aerodigestiva superior y esófago. Cáncer de páncreas. Cáncer de ano.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

##### Mecanismo de acción

Existe evidencia de que el metabolismo de Fluorouracilo en la ruta anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico. De esta forma el Fluorouracilo interfiere en la síntesis de ADN y en menor grado inhibe la formación de ARN. Dado que el ADN y el ARN son esenciales para el crecimiento y división celular, el efecto del Fluorouracilo puede ser el de provocar una deficiencia de Timina que produce crecimiento desbalanceado y muerte de la célula. El efecto de la privación de ADN y ARN es más marcado en aquellas células cuyo crecimiento es más rápido y que toman Fluorouracilo a una velocidad mayor.

##### Farmacocinética

Luego de una inyección intravenosa, el Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula espinal, hígado y otros tejidos corporales. De acuerdo a su solubilidad lipídica limitada, el Fluorouracilo se difunde a través de la barrera hematoencefálica y se distribuye en líquido cefalorraquídeo y en tejido cerebral. De un 7% a 20% de la droga se excreta inalterada en orina a las 6 horas; y de éste más de un 90% se excreta en la primera hora. El porcentaje remanente de la dosis administrada se metaboliza principalmente en el hígado. El metabolismo catabólico del Fluorouracilo resulta en productos de degradación inactivos (Dióxido de Carbono Urea y a-fluór-b-alanina). Los metabolitos se excretan en orina en las 3 o 4 horas siguientes. Cuando se marca el Fluorouracilo en el carbono 6, evitando el metabolismo del carbono marcado a Dióxido de Carbono, se observa que aproximadamente el 90% de la radioactividad total se excreta en la orina. Cuando el Fluorouracilo

se marca en la posición 2, se observa que aproximadamente el 90% de la radioactividad total se elimina como Dióxido de Carbono. Luego de una administración intravenosa de Fluorouracilo, la vida media de eliminación es de aproximadamente 16 minutos, con un rango de 8 a 20 minutos, y es dependiente de la dosis. No se detecta droga intacta en el plasma 3 horas después de una inyección intravenosa.

#### POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Instrucciones Generales: La inyección de Fluorouracilo debe ser administrada sólo por vía intravenosa y con sumo cuidado a fin de evitar que se produzca extravasación. No es necesario efectuar una dilución. Todas las dosis se basan en el peso actual de los pacientes. Se recomienda que antes de comenzar el tratamiento cada paciente sea cuidadosamente evaluado para poder estimar con la mayor precisión posible la dosis inicial óptima de Fluorouracilo.

**Dosis Adultos:** la dosis recomendada es de 12 mg/kg una vez al día por 4 días consecutivos. La dosis diaria no debe exceder los 800 mg. Si no se observa toxicidad, puede administrarse 6 mg/kg en el día 6, 8, 10 y 12. No deberá administrarse durante los días 5, 7, 9 y 11. El tratamiento deberá discontinuarse al día 12 aun cuando no se observe signos de toxicidad.

Los pacientes de bajo riesgo pueden recibir 6 mg/kg/día por 3 días consecutivos. Si no se observa toxicidad, 3 mg/kg puede ser administrados en el día 5, 7 y 9. No debe administrarse en los días 4, 6 y 8. La dosis diaria no deberá exceder los 400 mg.

**Terapia de mantenimiento:** En aquellas instancias donde la toxicidad no ha sido un problema, se recomienda que la terapia se continúe usando alguno de los siguientes regímenes:

- Repetir la dosificación del primer curso cada 30 días luego del último día del curso anterior.
- Cuando los signos de toxicidad del curso inicial remiten, la dosis de mantenimiento que se administra es de 10 a 15 mg/kg/semana en una dosis única. No exceder 1 gramo/semana.

La reacción del paciente durante el curso inicial deberá tomarse en cuenta para la determinación de la dosis a usar. Algunos pacientes recibieron de 9 a 45 cursos durante período de 12 a 60 meses.

Deben tenerse presente los procedimientos para el manejo y la aplicación de drogas anticáncer.

**Nota:** Cuando la solución y el envase lo permiten, antes de la administración, los productos parenterales deben ser visualmente inspeccionados por la presencia de partículas y decoloración. La solución de Fluorouracilo puede decolorarse levemente durante el almacenamiento, pero la potencia y la seguridad no son afectadas adversamente. Si se produce precipitado, debido a la exposición a bajas temperaturas, redisolver con calor a 60°C y batir vigorosamente; antes de usar permitir enfriar a temperatura corporal.

#### CONTRAINDICACIONES

La terapia con Fluorouracilo está contraindicada para aquellos pacientes con estado de nutrición bajo o con depresión de la función

de la médula ósea o aquellos pacientes con infecciones serias o con hipersensibilidad conocida al Fluorouracilo.

#### ADVERTENCIAS

La dosis diaria de Fluorouracilo no debe exceder los 800 mg. Se recomienda hospitalizar al paciente durante el ciclo inicial de la terapia. El Fluorouracilo debe ser usado con extremo cuidado en pacientes con riesgo de enfermarse, con antecedentes de radiación pélvica a dosis altas, que hayan empleado previamente agentes alquilantes, o con la función renal o hepática dañada.

En raras ocasiones, se asoció toxicidad severa que incluyó estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad asociada al uso de 5-fluorouracilo y que se atribuyó a una deficiencia en la actividad de la dipirimidina deshidrogenasa. Algunos pacientes se volvieron a someter a la terapia con Fluorouracilo pero a pesar de disminuirse la dosis, la toxicidad volvió a aparecer e incluso empeoró. La ausencia de esta enzima catabólica resulta en una disminución del clearance de 5-Fluorouracilo.

#### Embarazo

**Efectos Teratogénicos:** Embarazo Categoría D.

El Fluorouracilo puede provocar daños fatales cuando es administrado a embarazadas. El Fluorouracilo demostró ser teratogénico en animales de laboratorio. El Fluorouracilo exhibió teratogenicidad máxima cuando se administró a ratones en dosis intraperitoneales únicas en inyecciones de 10 a 40 mg/kg en el día 10 a 12 de gestación. De manera similar, fueron teratogénicas las dosis intraperitoneales de 12 a 37 mg/kg administradas a ratas entre los días 9 y 12 de gestación y dosis intramusculares de 3 a 9 mg administradas a hamsters entre los días 8 y 11 de gestación. Las malformaciones incluyeron fisura del paladar, defectos en el esqueleto y deformaciones de apéndice, patas y cola.

Las dosis que fueron teratogénicas en animales son de 1 a 3 veces el máximo terapéutico recomendado para humanos. En monos, dosis divididas de 40 mg/kg administradas entre los días 20 y 24 de gestación no fueron teratogénicas. No existen hasta el momento estudios adecuadamente controlados de la acción del Fluorouracilo en embarazadas. Mientras que no haya evidencia de la teratogenicidad provocada por el Fluorouracilo en humanos, deberá tenerse en cuenta que otras drogas que inhiben la síntesis del ADN (como por ejemplo el Metotrexato y la Aminopterina) se reportaron como teratogénicas en humanos. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben ser aconsejadas para evitar el embarazo. Si la droga es empleada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el transcurso del tratamiento, debe ser informada sobre el potencial daño para el feto. El Fluorouracilo debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios justifican el potencial de riesgo para el feto.

#### Terapia de Combinación

Cualquier forma de terapia que agregue stress al paciente, interfiera con la nutrición o deprima la función de la médula ósea, aumentará la toxicidad al Fluorouracilo.



## PRECAUCIONES

### General

El Fluorouracilo es una droga altamente tóxica con un estrecho margen de seguridad. Por lo tanto los pacientes deben ser cuidadosamente supervisados. Es poco probable que la respuesta terapéutica se produzca sin ninguna evidencia de toxicidad. A pesar de la selección meticulosa de los pacientes y el cuidadoso ajuste de la dosis, el uso del Fluorouracilo puede provocar toxicidad hematológica severa, hemorragia gastrointestinal e incluso muerte.

La terapia deberá ser interrumpida ante la aparición de alguno de los siguientes signos de toxicidad:

\* Ante el primer signo visible de estomatitis o esófago faringitis.

\* Leucopenia (recuento de glóbulos blancos por debajo de 3,500/mm<sup>3</sup>) o caída rápida de los glóbulos blancos.

\* Vómitos irrefractables.

\* Diarrea, movimientos frecuentes del estómago.

\* Ulceración y hemorragia gastrointestinal.

\* Trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100,000/mm<sup>3</sup>).

\* Hemorragia.

La administración del 5-Fluorouracilo ha sido asociada a la ocurrencia del síndrome de eritrodiesia en los pies o en las manos, también conocido con el nombre de "síndrome mano-pie". Este síndrome se caracteriza por una sensación de hormigueo en manos y pies, que en los días siguientes puede progresar hasta convertirse en dolor cuando se camina o se toman objetos. Las palmas de las manos y las plantas de los pies sufren una hinchazón simétrica y eritematosa con sensibilidad de las falanges distales y con la posible aparición de descamación.

La interrupción de la terapia es seguida por una resolución gradual de más de 5 a 7 días. Los pacientes deberán ser advertidos acerca de los posibles efectos tóxicos. Deberán ser alertados ante la posibilidad de aparición de alopecia como resultado de la terapia con Fluorouracilo y que generalmente es transitoria.

### Pruebas de Laboratorio

Se recomienda efectuar después de la aplicación de cada dosis, recuentos diferenciales de glóbulos blancos.

### Interacciones con otras drogas

La Leucovorina cálcica puede aumentar la toxicidad del Fluorouracilo. El Interferón alfa aumenta la toxicidad gastrointestinal del 5-FU. El ácido polínico potencia los efectos. El Metronidazol aumenta la toxicidad del 5-FU por disminución de su clearance. La Ciclosporina y el Tacrolimus producen inmunopresión excesiva junto con el riesgo de desarrollar pseudolinfomas.

### Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

No se han efectuado estudios a largo plazo, en animales, a fin de determinar el potencial carcinogénico del Fluorouracilo. De cualquier manera, no se encontró evidencia de carcinogenicidad en pequeños grupos de ratas que recibieron Fluorouracilo a dosis orales de 0.01, 0.3, 1 y 3 mg por rata, 5 días por semana durante el término de 52 semanas, seguido de un período de 6 meses de observación. En otros estudios también se administraron 33 mg/kg de Fluorouracilo de manera intravenosa a ratas macho una vez por semana durante el término de 52 semanas y luego se las observó durante el resto de sus vidas y no se observó carcinogenicidad. Ratones hembra recibieron 1 mg intravenoso de Fluorouracilo una vez a la semana durante 16 semanas y no se observó efecto alguna sobre la incidencia de adenomas de pulmón. Sobre la base de los datos disponibles, no es posible realizar una evaluación del riesgo de carcinogenicidad del Fluorouracilo en humanos.

#### Mutagénesis

La transformación oncogénica de fibroblastos de ratón ha sido inducida *in vitro* por Fluorouracilo, pero no quedó clara la relación

entre la oncogenicidad y la mutagenicidad. El Fluorouracilo demostró ser mutagénico para las cadenas TA 1535, TA 1537 y TA 1538 de *Salmonella typhimurium* y para las de *Saccharomyces cerevisiae*. De cualquier manera, no se halló evidencia de mutagenicidad para las cadenas TA 92, TA 98 y TA 100 de *Salmonella typhimurium*.

#### Deterioro de la fertilidad

El Fluorouracilo no ha sido adecuadamente estudiado en animales como para permitir una evaluación de sus efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo en general. De cualquier manera, dosis de 125 o 250 mg/kg, administradas de manera intraperitoneal, mostraron capacidad para inducir aberraciones cromosomales y cambios en la organización cromosomal de la espermatogénesis en ratas. La diferenciación espermatogénica también fue inhibida por el Fluorouracilo provocando infertilidad pasajera. El Fluorouracilo a dosis orales de hasta 80 mg/kg/día, no produjo ninguna anomalía. En ratas hembra, el Fluorouracilo administrado de manera intraperitoneal a dosis semanales de 25 o 50 mg/kg por 3 semanas durante la fase preovulatoria de la ovogénesis, redujo significativamente la incidencia de fertilidad, retrasó el desarrollo de la pre y post-implantación de embriones, aumentó la incidencia de muerte en las preimplantaciones e indujo anomalías cromosomales en estos embriones.

En un estudio limitado realizado con conejos a los que se les administró dosis de 25 mg/kg de Fluorouracilo o 5 dosis diarias de 5 mg/kg no se observó efecto en la ovulación, implantación, produciendo solamente destrucción de cigotas.

Se espera que compuestos como el Fluorouracilo, el cual interfiere con la síntesis del ADN, ARN y proteínas, posean efectos adversos en la gametogénesis.

### Embarazo. Categoría D. Efectos no-teratogénicos

El Fluorouracilo no ha sido estudiado en animales por sus efectos en el desarrollo peri y post-natal. De cualquier manera, el Fluorouracilo demostró atravesar la placenta e ingresar en la circulación fetal en ratas. En ellas demostró también reabsorciones y embrioletalidad. En monos, dosis administradas a la madre superiores a 40 mg/kg resultaron en abortos de todos los embriones que estuvieron expuestos al Fluorouracilo.

Se espera que compuestos que inhiben la síntesis de ADN y ARN y proteínas produzcan efectos adversos sobre el desarrollo peri y post-natal.

### Lactancia

Se desconoce si el Fluorouracilo se excreta en la leche humana. Debido a que el Fluorouracilo inhibe la síntesis del ADN, ARN y proteínas, las madres no deben amamantar mientras reciben esta droga.

### Uso Pediátrico

No han sido establecidas la seguridad y la eficacia en niños.

### REACCIONES ADVERSAS

Se observa, comúnmente durante la terapia, la aparición de estomatitis, esófago-faringitis (la cual puede conducir a una ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

La leucopenia sigue a cada ciclo de una terapia adecuada de Fluorouracilo. El recuento de glóbulos blancos más bajo se da comúnmente en los días 9 y 14 después del primer ciclo de tratamiento. Por el día número 30 el recuento vuelve al rango normal.

Puede observarse alopecia y dermatitis en un número sustancial de casos. La dermatitis observada con mayor frecuencia es el rash maculopapular con prurito, la cual se da usualmente en las extremidades y con menos frecuencia en el tronco. En general es reversible y responde al tratamiento sintomático.

### Otras reacciones adversas son:

**Hematológicas:** Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

**Cardiovasculares:** Isquemia del miocardio, angina.

**Gastrointestinales:** Ulceración y hemorragia

gastrointestinal.

**Reacciones alérgicas:** Anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

**Neurológicas:** Síndrome cerebelar agudo (el cual puede persistir luego de discontinuar el tratamiento), dolor de cabeza y nistagmo.

**Dermatológicas:** Piel seca, agrietada, fotosensibilidad manifestada por eritema o aumento de la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodiesia palmoplantar caracterizada por un cosquilleo en manos y pies seguido de dolor, eritema e hinchazón.

**Oculares:** Estenosis del conducto lagrimal, cambios visuales, lagrimeo, fotofobia.

**Psiquiátricas:** Desorientación, confusión y euforia.

**Misceláneas:** Tromboflebitis, epistaxis, cambios en las uñas (incluyendo pérdida de las mismas).

### SOBREDOSIS

La posibilidad de una sobredosis es poco probable, en vista del modo de administración. Sin embargo, las manifestaciones anticipadas podrían ser náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinal, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe un antídoto específico. Los pacientes que hayan sido expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deberán ser monitoreados hematológicamente por lo menos durante 4 semanas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Paraguay: En caso de intoxicación por sobredosificación acudir al Centro Nacional de Toxicología.  
Dirección: Av. General Máximo Santos y Teodoro S. Mongelos - Asunción, Paraguay  
Teléfono: 204800

### CONSERVACION

Mantener a temperatura ambiente (15°C-30°C), proteger de la luz.

### PRESENTACION

FLUOROURACILO LKM 500: envases conteniendo 4 frascos-ampolla.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiendo a otras personas"*

*"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"*

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA  
CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de la última revisión:  
Septiembre de 2011

Especialidad Médica Autorizada por el  
Ministerio de Salud. Certificado N° 44.230.



Elaborado por: Laboratorio **Quality Pharma S.A.**  
General Villegas 1320/1510,  
San Justo, Pcia. de Buenos Aires - Argentina.

Para: **Laboratorio LKM S.A.**  
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.  
www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico.