



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-69177763-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-69177763-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRIOSULES / FLUOROURACILO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / FLUOROURACILO 500 mg; aprobada por Certificado N° 48.665.

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 Evaluación y 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:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIOSULES / FLUOROURACILO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / FLUOROURACILO 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-41509669-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.665, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-69177763-APN-DGA#ANMAT

ml

Proyecto de Prospecto para el profesional
Industria Argentina

TRIOSULES
FLUOROURACILO 500 mg
Solución Inyectable
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: IV

Composición

Cada frasco-ampolla contiene:

5-Fluorouracilo 500 mg

Excipientes: Hidróxido de sodio c.s.p. (pH 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 Terapéutica

Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos; análogos de la pirimidina
Código ATC: L01BC02.

Indicaciones

Fluorouracilo está 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



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
1998

- Tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico
- Tratamiento adyuvante en paciente con cáncer de mama invasivo primario operable
- 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

Acción farmacológica

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.

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.

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 β-ureido-propionasa rompe el FUPA para obtener α-fluoro-β- alani-na (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.



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
Buenos Aires

Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha incluido la información preclínica ya que el perfil de toxicidad clínica del fluorouracilo se ha establecido después de muchos años de uso clínico.

Posología y modo de uso

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

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 monitoreados 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



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
1998

tratamiento usados comúnmente también se combinan fluorouracilo y ácido folínico con otros agentes quimioterápicos como el irinotecan, oxaliplatino o ambos, irinotecan y oxaliplatino

El rango de dosis de fluorouracilo más usado se encuentra entre 200-600 mg/m² de superficie corporal. La dosis también puede variar según si la administración es por bolus 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, epirubicina y ciclofosfamida o metotrexato y leucovorina. El rango de dosis habitual es de 500-600 mg/m² de superficie corporal como bolus 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/m² 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/m² 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/m² de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante 3 semanas y se repite cíclicamente.

Cáncer de páncreas:



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
- 118

Fluorouracilo se usa preferiblemente en combinación con ácido folínico o gemcitabina. La dosis varía entre 200-500 mg/m² de superficie corporal al día administrada como bolus 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/m² 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, consultar 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

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis.

Instrucciones de uso

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

“Si se forma un 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 continua observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.”

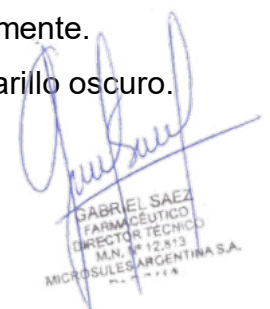
Antes de la administración se puede diluir.

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.

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



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
1998

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

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
- no se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. Brivudina, sorivudina y análogos son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el 5-FU, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- no debe administrarse a pacientes homocigotos para dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- no debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Advertencias y precauciones de empleo

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 extrema 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.

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 $100.000/\text{mm}^3$ o el número de leucocitos desciende por debajo de $3.500/\text{mm}^3$. Si el recuento total es inferior a $2.000/\text{mm}^3$, 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.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidina, incluyedo infarction de miocardio, angina, arritmia, miocarditis, choque cardiogénico, muerte súbita 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. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes que han experimentado dolor del 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.

Fluorouracilo se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática o ictericia. Se ha informado de casos aislados de angina, anomalías del ECG y, en raras ocasiones, infarto de miocardio tras la administración de fluorouracilo. Por tanto, se debe tener precaución al tratar pacientes que experimenten dolor torácico durante los ciclos de tratamiento o en pacientes con antecedentes de cardiopatía.

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).

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

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Raramente y de forma inesperada se ha asociado con 5-fluorouracilo toxicidad severa (p. ej. estomatitis, diarrea, inflamación mucosal, neutropenia y neurotoxicidad) que se atribuye a una deficiencia de la actividad de la DPD.

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor.

Monitorización durante el tratamiento:

La monitorización de los niveles de fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/L.

Los análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina y sorivudina, que alteran la actividad de la DPD pueden provocar mayores concentraciones plasmáticas y aumentar la toxicidad de las fluoropirimidinas. Por tanto, se debe mantener un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina, sorivudina o análogos. En el caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas efectivas para reducir la toxicidad del fluorouracilo. Se recomienda la hospitalización inmediata e iniciar todas las medidas precisas para evitar las infecciones sistémicas y la deshidratación.

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



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
1991-1998

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.

Tratamiento combinado con otras drogas

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

Combinación de fluorouracilo y ácido folínico

El perfil de toxicidad del 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 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 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.

Los pacientes tratados de forma concomitante con fluorouracilo y fenitoína, deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad de un aumento del nivel de fenitoína en sangre.

Precauciones



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
M. - 1998

Generales:

Fluorouracilo es una droga sumamente tóxica que ofrece un escaso margen de seguridad. Por lo tanto, los pacientes deberían encontrarse bajo un continuo control ya que es muy poco probable que se produzca una respuesta terapéutica sin que la misma traiga como consecuencia 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 más probable observar una severa toxicidad en aquellos pacientes que presentan verdaderos factores de riesgo, en ocasiones se 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 esofagofaringitis*, al primer signo visible.
- *Leucopenia* (cuando el recuento de leucocitos es inferior a 3500/mm³) 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 plaquetario es menor de 100.000mm³).
- *Hemorragia proveniente de cualquier sitio*.

La administración de 5-Fluorouracilo se ha visto asociada con la ocurrencia del síndrome de eritrodisestesia palmar – plantar también conocido como “síndrome mano-pié”. Este síndrome presenta las características de hormiqueo 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 informado que piridoxina alivia el síndrome de eritrodistesia palmar-plantar, no se ha establecido aún el grado de su seguridad y eficacia.

Información para el paciente:

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.

Interacción 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 folínico. Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados y puede producirse diarrea severa. Se han observado diarreas mortales si se administran 600 mg/m² de fluorouracilo (bolo i.v. una vez por semana) junto con ácido folínico.

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

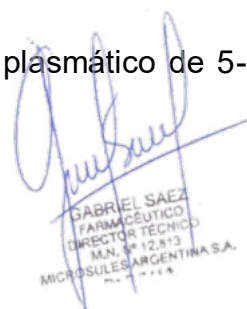
Se ha informado de notables elevaciones del tiempo de protrombina e IIN en un número reducido de pacientes estabilizados con un tratamiento con warfarina tras el inicio del régimen de fluorouracilo.

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.



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
1998

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.

Carcinogénesis, Mutagénesis 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 datos, 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 por vía intravenosa una vez por semana, durante 16 semanas, sin haberse detectado ningún efecto sobre la incidencia de 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:



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.

Fluorouracilo ha inducido in vitro la transformación oncogénica de los fibroblastos provenientes de embrión de ratón. Sin embargo, la relación entre oncogénesis y mutagénesis no resulta del todo clara.

Quedó demostrado que fluorouracilo es mutagénico para diversas cepas de *Salmonella typhimurium*, incluyendo TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y para diversas cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, si bien no se observó ninguna evidencia de mutagenicidad con las cepas TA 92, TA 98 y TA 100 de *Salmonella typhimurium*.

Asimismo, se detectó un efecto positivo en el test del micronúcleo sobre las células de la médula ósea del ratón. Administrado a través de elevadas concentraciones fluorouracilo produjo rupturas cromosómicas en los fibroblastos de 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, quedó demostrado que tales dosis inducen aberraciones y cambios cromosómicos en la organización cromosómica de los espermatozonios en ratas. La diferenciación espermatogónica también se vio 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 anomalías en dosis orales de hasta 80 mg/kg diarios. En ratas hembras, Fluorouracilo administrado intraperitonealmente en dosis semanales de 25 ó 50 mg/kg durante 3 semanas el transcurso de las fases preovulatorias de la ovogénesis, redujo significativamente la incidencia de apareamientos fértiles, demoró el desarrollo de los embriones pre y postimplante, incrementó la incidencia de la letalidad preimplante e indujo anomalías cromosómicas en estos embriones. Durante un estudio limitado en conejos, una dosis única de 25 mg/kg de Fluorouracilo ó 5 dosis diarias de 5 mg/ kg día no lograron ejercer ningún efecto sobre la ovulación, no parecieron afectar el implante y sólo alcanzaron un efecto limitado al producir la destrucción de la cigota. Así, podría esperarse que compuestos tales como Fluorouracilo que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y de las proteínas ejerzan efectos adversos sobre la gametogénesis.

Embarazo – Efectos teratogénicos.

Se ha demostrado que Fluorouracilo es teratogénico en animales de laboratorio.



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
I.M.N. N° 12.873
MICROSULES ARGENTINA S.A.
M. 11.11.8

Fluorouracilo exhibió máxima teratogenicidad cuando se lo administró a ratones a través de inyecciones intraperitoneales únicas de 10 a 40 mg/kg al décimo ó 12° día de gestación. De la misma manera, la dosis intraperitoneal de 12 a 37 mg/kg que fueron administradas a ratas entre el 9° y 12° día del período de gestación así como las dosis intramusculares de 3 a 9 mg, administradas a hámsters entre el 8° y 11° día de gestación resultaron ser teratogénicas.

Se observaron malformaciones tales como paladares hendidos, defectos en el esqueleto y otras deformaciones en apéndices, 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 fraccionadas de 40 mg/kg, administradas entre el 20° y 24° 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 teratogeneidad 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 de naturaleza teratogénica en humanos.

Aquellas mujeres proclives a quedar embarazadas deberían evitarlo mientras se encuentren bajo tratamiento. En caso que la droga fuere administrada durante el embarazo o en el caso que la paciente quedare embarazada mientras estuviese tomando la droga, la paciente deberá ser informada respecto de los riesgos potenciales que pudiere llegar a sufrir el feto. Fluorouracilo debería ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justificare el riesgo potencial al que se encuentra expuesto el feto.

Lactancia:

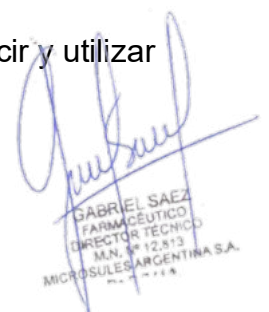
Dado que se desconoce si el fluorouracilo pasa a la leche materna, se debe interrumpir la lactancia si la madre recibe tratamiento con fluorouracilo.

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 esperma antes del tratamiento dado que el tratamiento con fluorouracilo puede causar esterilidad irreversible.

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.



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
M. - 1998

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.

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:

Muy frecuentes

Mielodepresión (Aparición: 7-10 días, punto mínimo: 9-14 días, recuperación: 21-28 días), neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia y pancitopenia.

Frecuentes

Neutropenia febril

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes

Broncoespasmo, inmunodepresión con un mayor riesgo de infección.

Raras

Reacciones alérgicas generalizadas, anafilaxis, choque anafiláctico

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes

Infecciones

Trastornos endocrinos:

Raras

Incremento de T4 (tiroxina total), incremento de T3 (triyodotironina)

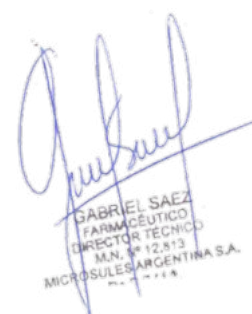
Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Muy frecuentes

Hiperuricemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.

Euforia

Raras

Puede darse estado de confusión reversible

Muy raras

Desorientación

Trastornos del sistema nervioso:

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, confusión, desorientación, miastenia, afasia, convulsión o coma, insuficiencia renal.

Desconocida

Puede ocurrir neuropatía periférica, encefalopatía hiperamoniémica

Trastornos oculares

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.

Trastornos cardiacos:

Muy frecuentes

Anomalías isquémicas en el ECG.

Frecuentes

Angina de pecho - como dolor torácico.

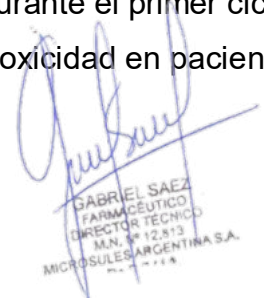
Poco frecuentes

Arritmia, infarto de miocardio, isquemia del miocardio, miocarditis, insuficiencia cardiaca, miocardiopatía dilatada, shock cardiaco.

Muy raras

Parada cardiaca, muerte cardiaca súbita.

Los acontecimientos adversos cardiotóxicos ocurren principalmente durante el primer ciclo de tratamiento o unas horas después. Hay un mayor riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con enfermedad coronaria previa o miocardiopatía.



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
M. 11.11.8

Desconocida

Taquicardia, disnea, pericarditis.

Trastornos vasculares:

Raras

Isquemia cerebral, intestinal y periférica, síndrome de Raynaud, tromboembolia, tromboflebitis/seguimiento de las venas.

Poco frecuentes

Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes

Los episodios adversos gastrointestinales son muy comunes y pueden ser potencialmente mortales.

Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes

Deshidratación, septicemia, úlcera y hemorragia gastrointestinal (que puede dar lugar a la interrupción del tratamiento), esfacelación.

Trastornos hepato biliares:

Poco frecuentes

Daño de las células hepáticas.

Muy raras

Necrosis hepática (casos con desenlace mortal), esclerosis biliar, colecistitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes

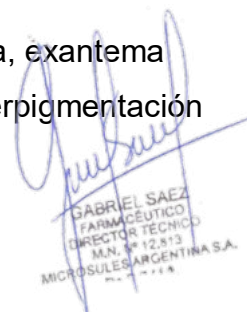
Alopecia que puede observarse en un número sustancial de casos, particularmente mujeres, pero que es reversible.

Se ha observado el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) con perfusión prolongada y continua a dosis altas.

El síndrome se inicia con disestesia de las palmas y plantas de los pies que progresa a dolor y dolor a la palpación. Se asocia a hinchazón simétrica y eritema de la mano y el pie.

Poco frecuentes

Dermatitis, alteraciones cutáneas (p. ej. piel seca, erosión fisuras, eritema, exantema maculopapuloso y pruriginoso), exantema, urticaria, fotosensibilidad, hiperpigmentación



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. Nº 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
M. - 1998

de la piel, hiperpigmentación a franjas o despigmentación cerca de las venas. Cambios en las uñas (p. ej. pigmentación azul superficial y difusa, hiperpigmentación, onicodistrofia, dolor y engrosamiento del lecho ungueal, paroniquia) y onicólisis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes

Trastorno de la espermatogénesis y de la ovulación.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes

Retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, malestar, debilidad, fatiga.

Desconocida

Fiebre, decoloración de venas próxima al lugar de inyección.

Experiencia post-comercialización:

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de TRIOSULES a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

Sobredosificación

En virtud del modo de administración, la sobredosificación de Fluorouracilo no es demasiado posible. No obstante, podrían producirse algunas manifestaciones anticipadas tales



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.

como náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y hemorragias gastrointestinales, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe ningún antídoto específico para tratar estas sobredosis.

Aquellos pacientes que han sido expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deberían ser monitoreados hematológicamente durante, por lo menos 4 semanas. En el caso de que aparecieran anormalidades, debería emplearse la terapia apropiada.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 2247 / 6666

Hospital A Posadas (011) 4654 – 6648 / 658 – 7777”

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

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

Conservar a temperatura ambiente aproximadamente entre 15 a 30°C

Proteger del efecto de la luz.

Presentación

Frascos-ampolla de uso único con 10 ml en envases con 1, 5, 10, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo las tres últimas de USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO. No todas las presentaciones se comercializan.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.665

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:

MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 12.813
MICROSULES ARGENTINA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-69177763 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.11 09:33:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.11 09:33:35 -03:00