



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

5- FLUOROURACILO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Antineoplásicos: Antimetabolitos.

**Código ATC:** L01B1A

### 3.1. Farmacodinamia

El fluorouracilo es un antineoplásico, antimetabolito de la base pirimídica: uridina, inhibe la división celular por bloqueo de la síntesis de ADN (inhibición enzimática) y por formación de ARN de estructura defectuosa (inclusión del fluorouracilo). En el animal se ha observado un marcado efecto inhibitor del crecimiento de diversos tumores trasplantables. En clínica puede conseguirse la remisión temporal, generalmente parcial, de algunos tumores, lo cual suele acompañarse de un alivio de los síntomas subjetivos o del dolor.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Después de la administración IV, la biodisponibilidad del fluorouracilo se caracteriza por una variación individual considerable y la media vida plasmática es de 16 minutos.

#### Distribución

Tras la inyección IV, el fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos del organismo. A pesar de su limitada solubilidad en los lípidos, el fluorouracilo difunde bien a través de la barrera hematoencefálica, se distribuye por el líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral.

El volumen de distribución del fluorouracilo es de 0,25 L/kg, en promedio y corresponde al compartimento extracelular. Se distribuye en el organismo de forma rápida. Se une a las proteínas plasmáticas en un 10% o menos.

La concentración en el tejido tumoral y líquido cefalorraquídeo puede ser más elevada que en el plasma. No existen datos relativos a la difusión del fluorouracilo a través de la barrera placentaria ni a la eliminación a través de la leche materna en los seres humanos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Metabolismo**

El fluorouracilo se metaboliza principalmente en el hígado y en las células en las que ejerce su acción, dando lugar al metabolito activo dihidro fluorouracilo y a productos inactivos incluyendo dióxido de carbono, urea y  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -alanina.

### **Eliminación**

Se excreta por orina en 1 hora en un 90% y menos del 15% de la dosis administrada se excreta inalterado en 6 horas. En el CO<sub>2</sub> respiratorio se ha recuperado del 60% al 90% del fluorouracilo radiomarcado.

Su aclaramiento total es de 170-180 mL/min/kg. La vida media de eliminación es dosis dependiente y ocurre entre 8 a 25 minutos.

### **Farmacocinética en condiciones clínicas especiales**

Por vía renal se excreta sólo una proporción relativamente baja (15%) de fluorouracilo. A pesar de ello, debido a la alteración de la médula ósea, en el caso de la azoemia (como resultado de la insuficiencia renal) se debe considerar un ajuste apropiado de la dosis en función del grado de insuficiencia y de la reacción individual.

Dado que el fluorouracilo se metaboliza principalmente en el hígado, es necesario considerar la necesidad de reducir la dosis en casos de alteración de la función hepática.

### **3.3. Información pre-clínica sobre seguridad**

En estudios preclínicos, donde se han utilizado dosis de 1-3 veces las dosis terapéuticas humanas, se han reportado efectos teratogénicos (paladar hendido, defectos esqueléticos y malformaciones múltiples), aumento de las resorciones fetales y embrioletalidad en ratas, así como aborto en monos de todos los embriones expuestos al fármaco.

Los antimetabolitos han demostrado poseer capacidad carcinogénica en estudios realizados en animales, se cree que el riesgo en el hombre de desarrollar carcinomas secundarios parece ser menor que el considerado con los agentes alquilantes.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento paliativo de tumores malignos, en especial del recto, colón, mama.

Tratamiento paliativo de carcinoma gástrico, pancreático, cáncer hepático (primario), cáncer útero-cervical, ovario y vejiga.





## 5. POSOLOGÍA

### 5.1. Dosis

**Dosis inicial:** 15 mg por kg/día. Por vía intravenosa en 300 a 500 mL de solución glucosada al 5 %, a administrar en 4 horas.

**Dosis de mantenimiento:** 5 - 10 mg/kg de peso corporal o 200 - 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez a la semana.

### 5.2. Dosis Máxima:

La dosis diaria total no debe exceder de 1 gramo por día. Es habitual calcular la dosis según el peso real del paciente. En caso de obesidad, edema o alguna otra forma de retención de líquidos anómala tal como ascitis, para el cálculo se usa como base el peso ideal o peso teórico y la dosis no deberá exceder de 800 mg/día.

La aparición de reacciones adversas limitará el tratamiento a: 12 mg/kg/día, durante 3 días consecutivos.

### 5.3. Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal o hepática:** Se debe usar con precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Población pediátrica:** El fluorouracilo no está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**Ancianos:** No es necesario el ajuste de la dosis.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

El Fluorouracilo en solución inyectable debe administrarse por vía intravenosa (inyección o perfusión). La experiencia ha demostrado que las inyecciones (bolo) provocan con más frecuencia reacciones adversas que las perfusiones.

La dosificación depende, en general, del peso real del enfermo o de su superficie corporal. En los sujetos con adiposidad o los que padecen edemas, ascitis y otra forma de retención anormal de líquidos que provoque un aumento de peso, la dosis se calculará según el peso que se estime normal o la superficie ideal del sujeto.

Se recomienda valorar una reducción de la dosis en los casos siguientes:

- Caquexia.
- Función reducida de la médula ósea.
- Función hepática o renal deteriorada.
- Toxicidad severa (grados 3-4 NCI-CTC) hematológica o no hematológica después de la administración de un ciclo.





La dosis IV total de Fluorouracilo, solución inyectable dependerá de la modalidad de administración (inyección o perfusión) pudiendo llegar en el caso de la perfusión continua hasta 3,5 gr/m<sup>2</sup> por semana.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

Frecuentes: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Raras: Pancitopenia, agranulocitosis.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Estomatitis (entre el 4<sup>o</sup> y el 8<sup>o</sup> día) y esofagofaringitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, enteritis.

Frecuentes: Úlcera duodenal, cólicos abdominales, duodenitis, gastritis, glositis, hemorragia gastrointestinal.

### **Trastornos hepato-biliares**

Poco Frecuentes: Esclerosis biliar intra y extra hepática, colecistitis. Pueden manifestarse anomalías hepáticas transitorias en la asociación del fluorouracilo con el ácido esparfósico.

### **Trastornos cardiovasculares**

Poco frecuentes: Angina de pecho, arritmias, taquicardia ventricular, paro cardíaco, tromboflebitis, trombosis arterial, aneurisma arterial, embolismo. El riesgo de cardiotoxicidad puede aumentar cuando se utilizan infusiones prolongadas, así como en los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o que han recibido radioterapia a nivel del mediastino.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: Sedación, malestar general, desorientación, confusión, labilidad emocional.





Raras: Cefalea, síndrome cerebelar orgánico. Los pacientes con alteraciones del metabolismo de las pirimidinas pueden tener un mayor riesgo de neurotoxicidad.

### **Trastornos oculares**

Poco frecuentes: Fotofobia, nistagmo, diplopía, lagrimeo.

Frecuencia no conocida: Erosión epitelial total bilateral de la córnea, neuropatía óptica, en pacientes que reciben fluorouracilo en combinación con otros quimioterápicos.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Alopecia

Poco frecuentes: Erupción maculopapular prurítica en extremidades, fotodermatitis, onicolisis, sequedad de piel.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica.

Raras: Se ha descrito un síndrome caracterizado por eritema, dolor y descamación de la piel de las palmas de las manos y las plantas de los pies. Estas manifestaciones han sido descritas a veces como síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y aparecen especialmente en la administración en infusión continua, mejora con la suspensión del fármaco y la adición de piridoxina oral.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

La administración concomitante de alopurinol reduce la eficacia y toxicidad de fluorouracilo.

La administración de clordiazepóxido, disulfiram, griseofulvina o isoniacida puede aumentar la eficacia y los efectos colaterales de fluorouracilo.

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

El ácido fólico potencia la actividad del fluorouracilo en el carcinoma colorectal.

El fluorouracilo aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.

La acción citotóxica del paclitaxel puede ser inhibida por un pre-tratamiento o un tratamiento concomitantes con fluorouracilo.

Los efectos de fluorouracilo, así como su toxicidad, pueden aumentar cuando se utiliza en combinación con otros fármacos antitumorales (interferón alfa, ciclofosfamida, vincristina, metotrexate, cisplatino, doxorubicina) o con ácido folínico.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

El metronidazol puede aumentar la toxicidad del fluorouracilo en pacientes con cáncer colorectal, probablemente por disminución de la eliminación del antineoplásico.

La administración de tiazidas ha ocasionado casos aislados de aumento de efectos mielodepresores.

Deben evitarse las vacunaciones con virus vivos, ya que los mecanismos generales de defensa están disminuidos por el tratamiento con el fluorouracilo.

No deben utilizarse previamente o durante el tratamiento aminofenazona, fenilbutazona (analgésicos) o sulfonamidas (antimicrobianos).

Cuando se combina con otros fármacos supresores de la médula ósea, es necesario ajustar la dosis, debiendo reducirse en el caso de uso previo o concomitante de radioterapia.

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

### **7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio**

Se han descrito anomalías hepáticas transitorias en pacientes tratados con fluorouracilo y ácido esparfósico. Estas anomalías incluyen ascitis, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia y elevaciones de las transaminasas. Las pruebas de bilirrubina (índice icterico) y del ácido 5-hidroxi-indolacético en orina pueden presentar valores falsamente positivos elevados.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

Fluorouracilo, solución inyectable debe ser administrado únicamente por médicos o personal de enfermería con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa en un área hospitalaria.

Durante la medicación inicial es preciso controlar la fórmula sanguínea y durante la terapia de mantenimiento basta con recuentos previos al inicio del ciclo.

Antes de un plan de quimioterapia, la vacunación deberá preceder al mismo al menos por un período de 2 semanas.

Las personas que estén recibiendo quimioterapia, deben evitar el contacto con otras que hayan sido vacunadas recientemente con poliovirus.

No aplicar vacunas de virus vivos durante el tratamiento, ya que existe predisposición a desarrollar la enfermedad generalizada, con riesgo de infección grave.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debe interrumpirse el tratamiento en los casos graves de estomatitis, náuseas, vómitos y diarrea, así como en los trastornos de la médula ósea (disminución de los leucocitos a menos de  $3.000/\text{mm}^3$  y de las plaquetas a menos de  $80.000/\text{mm}^3$ ). Se procederá de igual modo si aparecen durante la terapia ulceraciones y hemorragias gastrointestinales o hemorragias en otras áreas. Una vez ocurra la remisión de estos síntomas puede reanudarse el tratamiento con dosis reducidas en un tercio o la mitad.

Debe tenerse un cuidado especial en la administración de Fluorouracilo, solución inyectable a pacientes debilitados o en mal estado nutricional, antecedentes de enfermedad cardíaca e insuficiencia hepática o renal.

Los pacientes con alteraciones del metabolismo de la pirimidina presentan un riesgo elevado de neurotoxicidad. No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de manifestaciones de fotosensibilidad.

Durante la administración del fármaco no deben ingerirse bebidas alcohólicas.

Antes y durante la terapia de mantenimiento se debe realizar monitoreo frecuente del conteo sanguíneo, del funcionalismo hepático, renal, perfil tiroideo, sangre oculta en heces y evaluación de la cavidad oral.

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias

### **8.2. Embarazo**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

El empleo del fluorouracilo durante la gestación está estrictamente contraindicado. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; no obstante, aunque no se ha registrado teratogenicidad debida al fluorouracilo en humanos, otros fármacos que inhiben la síntesis de DNA, RNA y proteínas pueden potencialmente afectar al desarrollo perinatal y postnatal. Es preciso instaurar un método anticonceptivo fiable, tanto en el hombre como en la mujer, antes, durante y hasta 6 meses después del tratamiento con fluorouracilo. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo no hormonal. Si la paciente planea tener un hijo, se recomienda realizar un estudio genético.

### **8.3. Lactancia**

Puesto que se desconoce si fluorouracilo pasa a la leche materna, es incompatible la lactancia con el tratamiento de la madre con este fármaco.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.





## 9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al Fluorouracilo,
- Insuficiencia renal y/o hepática aguda,
- Depresión de la médula ósea,
- Hemorragia activa,
- Infección viral o bacteriana severa,
- Ulceraciones de la cavidad oral.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Los principales síntomas son: náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, hemorragias, infecciones, leucopenia y/o trombocitopenia.

### 10.2. Tratamiento

Las medidas para contrarrestar los síntomas comprenden:

Suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis, según la severidad de los síntomas.

Transfusiones sanguíneas y/o plaquetas.

Terapia antiinfecciosa si es necesario.

Monitoreo hematológico por lo menos durante cuatro semanas.

## 11. TEXTOS DE ESTUCHE Y ETIQUETA

USO HOPITALARIO.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: IV

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio de facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

