

**1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO**

5- FLUOROURACILO

**2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

INTRAVENOSA

**3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Antimetabolitos. Análogos de la pirimidina.

**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 inhibidor 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.

## **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 preclínica 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 embriofetalidad 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, colon, 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%, 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.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Se debe usar con precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

Se debe usar con precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

No es necesario el ajuste de la dosis; pero se debe tener cuidado para considerar cualquier condición concomitante al determinar la dosis.

#### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

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

### 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 según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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)

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Infecciones, faringitis.

Frecuentes: Sepsis.

Frecuencia no conocida: Shock séptico, sepsis neutropénica, neumonía, infección urinaria, celulitis.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Raras: Pancitopenia, agranulocitosis.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy frecuentes: Broncoespasmo, immunodepresión.

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica.

Raras: Hipersensibilidad. 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.

## **Trastornos endocrinos**

Raras: Incremento de la tiroxina, incremento de triyodotironina.

## **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

Muy frecuentes: Hiperuricemia.

Poco frecuentes: Deshidratación.

Frecuencia no conocida: Disminución en el apetito, acidosis láctica, síndrome de lisis tumoral, hipertrigliceridemia, deficiencia de vitamina B1.

## **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes: Euforia.

Raras: Estado de confusión.

## **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 cardiovasculares**

Muy frecuentes: Anomalías isquémicas en el ECG.

Frecuentes: Infarto de miocardio, angina de pecho.

Poco frecuentes: Angina de pecho, insuficiencia cardiaca, arritmias, taquicardia ventricular, miocarditis. 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.

Muy raras: Paro cardíaco.

Frecuencia no conocida: Trombo intracardíaco, pericarditis, miocardiopatía por estrés (síndrome Takotsubo).

## Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión.

Raras: Isquemia cerebral, isquemia intestinal, isquemia periférica, síndrome de Raynaud, tromboflebitis, trombosis arterial, aneurisma arterial, embolismo.

## Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estomatitis (entre el 4to y el 8vo día), proctitis y esofagitis, anorexia, náusea, vómito, diarrea, enteritis.

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

Poco frecuentes: Úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, exfoliación de la mucosa gastrointestinal.

Frecuencia no conocida: Melena, neumatosis intestinal, enterocolitis, colitis (incluida colitis necrosante).

## Trastornos hepatobiliares

Poco Frecuentes: Daño de las células hepáticas.

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

## Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie).

Poco frecuentes: Erupción maculopapular prurítica en extremidades, dermatitis, fotodermatitis, onicolisis, sequedad de piel, eritema, exantema, exantema maculopapuloso y pruriginoso, urticaria, fotosensibilidad, hiperpigmentación de la piel, pigmentación de las uñas, onicodistrofia, engrosamiento del lecho ungueal, paroniquia.

Frecuencia no conocida: Lupus eritematoso cutáneo.

## Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal.

## Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Azoospermia, trastornos de la ovulación.

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, malestar, astenia, fatiga.

Frecuencia no conocida: Pirexia, dolor en el pecho, decoloración de venas próxima al lugar de inyección, reacción local causada por extravasación (dolor, hinchazón, eritema).

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

## 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.

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 ictérico) 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.

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 contejo sanguíneo, del funcionalismo hepático, renal, perfil tiroideo, sangre oculta en heces y evaluación de la cavidad oral.

## 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, no hormonal, tanto en el hombre como en la mujer, antes, durante y hasta 6 meses después del tratamiento con fluorouracilo. Si la paciente planea tener un hijo, se recomienda realizar un estudio genético.

Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas. Si el fármaco es utilizado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, la paciente debe ser advertida del riesgo potencial para el feto.

## 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.

## 8.4. Fertilidad

Fluorouracilo no se ha estudiado adecuadamente en animales para permitir una evaluación de sus efectos sobre la fertilidad y el desempeño reproductivo general. Se desconocen por completo los efectos del fluorouracilo sobre las gónadas y la capacidad reproductora de los seres humanos. Sin embargo, los estudios realizados en animales indican un deterioro de la fertilidad de machos y hembras. Además, los fármacos que inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas (como el fluorouracilo), presumiblemente interfieren en la gametogénesis.

Los hombres deben evitar concebir durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento con fluorouracilo. Se debe buscar asesoramiento sobre la conservación de la fertilidad antes del tratamiento tanto para hombres como para mujeres dado que el tratamiento con fluorouracilo puede causar esterilidad (que puede ser reversible e irreversible).

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias pesada.

Es importante que los pacientes que reciben este tratamiento tengan en cuenta que el fluorouracilo puede inducir efectos adversos como náusea, vómitos, fatiga, desorientación



# **Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”**

y, visión borrosa, entre otros; por lo que podría alterarse la capacidad de los pacientes y se reduce la concentración y el estado de alerta necesarios para conducir o utilizar maquinaria pesada.

## **9. CONTRAINDICACIONES**

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

## **10. SOBREDOSIS**

La posibilidad de sobredosis con fluorouracilo es poco probable debido a la forma de administración.

### **10.1. Signos y síntomas**

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

### **10.2. Tratamiento**

No existe terapia con antídoto específico. Las medidas para contrarrestar los síntomas en caso de una sobredosis 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. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA**

### **USO HOSPITALARIO**

VÍA 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**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Cód. Postal 1041.

Teléfono: (+58) 212-2191622. Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000-101-1



## **Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”**

### **12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO**

Junio de 2023