

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluorouracilo Accord 50 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 50 mg de fluorouracilo (como sal sódica formada *in situ*).

Cada vial de 5 ml contiene 250 mg de fluorouracilo.

Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de fluorouracilo.

Cada vial de 20 ml contiene 1000 mg de fluorouracilo.

Cada vial de 50 ml contiene 2500 mg de fluorouracilo.

Cada vial de 100 ml contiene 5000 mg de fluorouracilo.

Excipientes con efecto conocido:

Sodio 8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.

Solución transparente incolora o casi incolora prácticamente libre de partículas.

El rango de pH está situado entre 8,6 y 9,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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
- 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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Fluorouracilo debe ser administrado únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con extensa experiencia en tratamiento citotóxico.

Durante el tratamiento los pacientes deben monitorizarse estrecha y frecuentemente. Los riesgos y beneficios de los pacientes individualmente deben ser cuidadosamente considerados antes de cada tratamiento.

Forma de administración

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

Esto son recomendaciones generales. Por favor consulte las directrices locales e internacionales para obtener unas recomendaciones más actualizadas

Precauciones que deben tomarse antes de manipular y administrar el medicamento

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6

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 monitorizados 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 tratamiento usados comúnmente también se combinan fluorouracilo y ácido folínico con otros agentes quimioterápicos como el

irinotecan (FOLFIRI y FLIRI), oxaliplatino (FOLFOX) o ambos, irinotecan y oxaliplatino (FOLFIRINOX).

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 (CMF), epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o metotrexato y leucovorina (MFL). 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.

En relación a la administración de 5-fluorouracilo y cisplatino en combinación con radioterapia, por favor consulte la bibliografía.

Cáncer de páncreas:

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, por favor consulte 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

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

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, pero se debe tener cuidado para considerar cualquier condición concomitante al determinar la dosis..

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El 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
- El 5-fluorouracilo (5-FU) no se debe administrar en combinación con brivudina, sorivudina y análogos. La brivudina, sorivudina y análogos son potentes inhibidores de la enzima que metaboliza el 5-FU, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Fluorouracilo (5-FU) no debe administrarse a pacientes homocigotos para dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (**ver sección 4.6**).

- Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El fluorouracilo sólo debe ser administrado por o bajo la estrecha supervisión de un médico cualificado que esté familiarizado con el uso de potentes antimetabolitos y disponga de las instalaciones necesarias para el control periódico de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después de la administración.

Todos los pacientes deben ser ingresados en el hospital para el tratamiento inicial.

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.

Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con fluorouracilo deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad de un nivel plasmático elevado de fenitoína.

El fluorouracilo debe usarse con precaución en pacientes con función renal o hepática reducida o ictericia.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidina, incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmia, miocarditis, choque cardiogénico, muerte súbita, miocardiopatía por estrés (síndrome Takotsubo) 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. El historial previo de enfermedad arterial coronaria puede ser un factor de riesgo para algunas reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes que han experimentado dolor en el 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.

Los análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina y sorivudina, que afectan a la actividad de la DPD, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y aumentar la toxicidad de las fluoropirimidinas (ver las secciones 4.3 y 4.5). Por lo tanto, debe mantenerse un intervalo de al menos 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina, sorivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo. Se recomienda hospitalización inmediata. Debe iniciarse cualquier medida para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

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, síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)). 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. La encefalopatía hiperamoniémica a menudo ocurre junto con acidosis láctica.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral asociados con el tratamiento con fluorouracilo a partir de fuentes posteriores a la comercialización. Los pacientes con mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral (p. ej., con insuficiencia renal, hiperuricemia, carga tumoral alta, progresión rápida) deben ser monitoreados de cerca. Se deben considerar medidas preventivas (por ejemplo, hidratación, corrección de niveles altos de ácido úrico)).

Es necesaria la precaución cuando se administre fluorouracilo en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Los pacientes con función hepática y/o renal disminuida pueden tener mayor riesgo de hiperamonemia y encefalopatía hiperamonémica.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Fluorouracilo Accord (ver sección 4.3).

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Pruebas para la deficiencia de DPD

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Fluorouracilo Accord, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen *DPYD* antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de

la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen *DPYD* (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen *DPYD* en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen *DPYD* en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Debido al riesgo de infecciones graves o mortales se debe evitar la vacunación con una vacuna atenuada en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo. Se debe evitar el contacto con personas que han sido tratadas recientemente con vacunas del virus de la polio.

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.

Monitorización farmacoterapéutica (MFT) del 5-fluorouracilo

La monitorización farmacoterapéutica del 5-fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que reciben perfusiones continuas de 5-fluorouracilo al reducir las toxicidades y mejorar la eficacia. El Área Bajo la Curva (AUC) debe estar entre 20 y 30 mg x h/l.

Combinación de 5-fluorouracilo y ácido folínico

El perfil de toxicidad del 5-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 5-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 5-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.

Sodio:

Fluorouracilo inyectable BP contiene 7,78 mmol (178,2 mg) de sodio por dosis diaria máxima (600 mg/ml²). Esto debe tomarse en consideración para pacientes con una dieta controlada de sodio.

4.5. 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.

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 (ver sección 4.2).

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Aunque no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se han notificado defectos en el feto y abortos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento (ver sección 4.4). Si se usa el fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras lo toma, se le debe informar exhaustivamente acerca del posible riesgo para el feto y recomendar el asesoramiento genético. Fluorouracilo sólo debería utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Fertilidad:

Los hombres deben evitar concebir un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento con fluorouracilo (ver sección 4.4). Se debe buscar asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento dado que el tratamiento con fluorouracilo puede causar esterilidad irreversible.

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.

4.7. 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.

El 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.

4.8. 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 Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitosis Anemia Pancitopenia
Frecuentes	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico:	
Muy frecuentes	Broncoespasmo Inmunodepresión
Raras	Hipersensibilidad Reacciones anafilácticas Choque anafiláctico
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones
Poco frecuentes	Sepsis
Trastornos endocrinos	
Raras	Incremento de la tiroxina Incremento de triyodotironina
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	
Muy frecuentes	Hiperuricemia
Desconocida	Acidosis láctica Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Estado de confusión
Muy raras	Desorientación
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Nistagmo Dolor de cabeza

	<p>Mareos</p> <p>Síntomas de la enfermedad de Parkinson</p> <p>Signos piramidales</p> <p>Euforia</p> <p>Somnolencia</p>
Muy raras	<p>Síntomas de leucoencefalopatía incluyendo ataxia</p> <p>Síndrome cerebeloso agudo</p> <p>Disartria</p> <p>Miastenia</p> <p>Afasia</p> <p>Convulsión</p> <p>Coma</p>
Desconocidas	<p>Neuropatía periférica</p> <p>Encefalopatía hiperamoniémica</p> <p>Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)</p>
Trastornos renales y urinarios	
Raras	Insuficiencia renal
Trastornos oculares	
El tratamiento sistémico con fluorouracilo se ha asociado a varios tipos de toxicidad ocular.	
Poco frecuentes	<p>Lagrimación excesiva</p> <p>Visión borrosa</p> <p>Alteración del movimiento del ojo</p> <p>Neuritis óptica</p> <p>Diplopía</p> <p>Reducción de la agudeza visual</p> <p>Fotofobia</p> <p>Conjuntivitis</p> <p>Blefaritis</p> <p>Ectropion</p> <p>Dacriostenosis</p>
Trastornos cardíacos	
Muy frecuentes	Anomalías isquémicas en el ECG
Frecuentes	Angina de pecho
Poco frecuentes	<p>Arritmia</p> <p>Infarto de miocardio</p> <p>Isquemia del miocardio</p> <p>Miocarditis</p> <p>Insuficiencia cardíaca</p> <p>Miocardiopatía dilatada</p> <p>Shock cardiaco</p>
Muy raras	<p>Parada cardíaca</p> <p>Muerte cardíaca súbita</p>
Desconocida	<p>Trombo intracardíaco</p> <p>Pericarditis</p> <p>Miocardiopatía por estrés (síndrome Takotsubo)</p>
Trastornos vasculares	
Poco	Hipotensión

frecuentes	
Raras	Isquemia cerebral Isquemia intestinal Isquemia periférica Síndrome de Raynaud Tromboembolia Tromboflebitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis) Anorexia Diarrea acuosa Náuseas Vómitos
Poco frecuentes	Deshidratación Úlcera gastrointestinal Hemorragia gastrointestinal Exfoliación mucosal gastrointestinal
Desconocida	Neumatosis intestinal
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Daño de las células hepáticas
Muy raras	Necrosis hepática Esclerosis biliar Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie)
Poco frecuentes	Dermatitis Piel seca Erosión fisuras Eritema Exantema maculopapuloso y pruriginoso Exantema Urticaria Fotosensibilidad Hiperpigmentación de la piel Hiperpigmentación o despigmentación cerca de las venas Pigmentación de las uñas Onicodistrofia Engrosamiento del lecho ungueal Paroniquia Onicólisis
Desconocidas	Lupus eritematoso cutáneo
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	Retraso en la cicatrización de heridas

frecuentes	Epistaxis Mal estar Astenia Fatiga
Desconocidas	Fiebre Decoloración de venas próxima al lugar de inyección

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

El inicio observado de la mielosupresión varió entre 7 y 10 días, el punto más bajo entre 9 y 14 días y la recuperación se produjo entre 21 y 28 días.

Trastornos cardíacos

Los eventos adversos cardiotoxicos ocurren principalmente durante o dentro de las horas posteriores al primer ciclo de tratamiento.

Existe un mayor riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cardiopatía coronaria previa o miocardiopatía (ver sección 4.4).

Desórdenes gastrointestinales

Los eventos adversos gastrointestinales son muy comunes y pueden poner en peligro la vida. Las úlceras gastrointestinales y las hemorragias gastrointestinales pueden dar lugar a la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Se han informado casos fatales de necrosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se ha observado alopecia en un número sustancial de casos, particularmente en mujeres, pero es reversible. Se ha observado síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome mano-pie) con perfusiones prolongadas y continuas a dosis altas. El síndrome comienza con disestesia de las palmas de las manos y las plantas de los pies que progresa a dolor y sensibilidad. Hay tumefacción y eritema simétricos asociados de la mano y el pie.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En los hombres, puede producirse infertilidad irreversible debida al tratamiento con fluorouracilo (ver sección 4.6).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los síntomas y signos de la sobredosis son cualitativamente similares a las reacciones adversas pero habitualmente son más pronunciados. Sobre todo, se pueden producir las siguientes reacciones adversas:

Náuseas, vómitos, diarreas, úlcera y hemorragia gastrointestinal, depresión de la médula ósea (incluida trombocitopenia, leucocitopenia, agranulocitosis).

El tratamiento consiste en la interrupción del fármaco y medidas de apoyo (véase la sección 4.4).

Los pacientes expuestos a una sobredosis de fluorouracilo deben ser hematológicamente monitorizados durante al menos 4 semanas. En caso de aparecer anomalías, se debe utilizar la terapia adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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.

5.2. 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.

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 -alanina (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 (ver las secciones 4.3 y 4.4).

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración sistémica en dosis altas de 5-FU indica un potencial de efectos teratogénicos o embriotóxicos en ratones, ratas, hámsters y monos.

Los estudios de fertilidad con 5-FU sistémico dieron como resultado un deterioro de la fertilidad masculina y una reducción de las tasas de embarazo en roedores hembra.

El 5-FU no tiene potencial para inducir mutaciones puntuales en bacterias o en células de mamíferos in vitro o in vivo. El 5-FU indujo aberraciones cromosómicas y/o micronúcleos in vitro en varias líneas

celulares y fue clastogénico después de administraciones IP u orales en ratones y ratas y después de la aplicación dérmica a ratones. No se encontró evidencia de carcinogenicidad en varios estudios en ratas o ratones después de la administración intravenosa u oral.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

El fluorouracilo es incompatible con folinato cálcico, carboplatino, cisplatino, cistarrabina, diazepam, doxorubicina, droperidol, filgrastim, nitrato de galio, metotrexato, metoclopramida, morfina, ondansetrón, nutrición parenteral, vinorelbina, otras antraciclinas.

Las soluciones formuladas son alcalinas y se recomienda evitar las mezclas con fármacos o preparaciones ácidas.

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez del vial sin abrir:

2 años.

Periodo de validez después de la dilución

En uso: 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. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar o congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

El pH de la inyección de fluorouracilo es 8,9 y el fármaco tiene la estabilidad máxima en el intervalo de pH entre 8,6 y 9,4.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

En caso de formación de un precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas, calentar a 60 °C y agitar enérgicamente el producto para su redisolución. Dejar enfriar hasta temperatura ambiente antes de usar. Desechar el medicamento si la solución se vuelve amarilla o marrón.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Fluorouracilo Accord 50 mg/ml, 5 ml se acondiciona en viales de vidrio transparente Tipo I de 5 ml con tapón de caucho.

Fluorouracilo Accord 50 mg/ml, 10 ml se acondiciona en viales de vidrio transparente tipo I de 10 ml con tapón de caucho.

Fluorouracilo Accord 50 mg/ml, 20 ml se acondiciona en viales de vidrio transparente tipo I de 20 ml con tapón de caucho.

Fluorouracilo Accord 50 mg/ml, 50 ml se acondiciona en viales de vidrio transparente tipo I de 50 ml con tapón de caucho.

Fluorouracilo Accord 50 mg/ml, 100 ml se acondiciona en viales de vidrio transparente tipo I de 100 ml con tapón de caucho.

Tamaños de envase:

Envase de 1 vial de 5 ml

Envase de 1 vial de 10 ml

Envase de 1 vial de 20 ml

Envase de 1 vial de 50 ml

Envase de 1 vial de 100 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Directrices de manipulación citotóxica

Fluorouracilo Accord sólo debe prepararse por un médico o bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de fármacos quimioterápicos para el tratamiento del cáncer. La preparación solamente debe realizarse en una cabina aséptica o cámara acondicionada para el manejo de citostáticos.

Si el medicamento se derrama, los operadores deben utilizar guantes, mascarillas faciales, protección ocular y un mandil desechable y limpiar el material derramado con un material absorbente guardado en el área para dicho fin. El área se debe limpiar a continuación y todo el material contaminado se debe depositar en una bolsa o contenedor de residuos citotóxicos y sellar para su incineración.

Contaminación

El Fluorouracilo es irritante, se debe evitar el contacto con la piel y las mucosas.

En caso de contacto con la piel o los ojos, el área afectada se debe lavar con abundante agua o suero salino normal. La crema de hidrocortisona al 1% se puede usar para tratar el escozor transitorio de la piel. Se debe buscar consejo médico si los ojos están afectados o si se inhala o ingiere la preparación.

Primeros auxilios

Contacto con los ojos: lavar inmediatamente con agua abundante y consultar al médico.

Contacto con la piel: lavar a fondo con agua y jabón y quitar la ropa contaminada.

Inhalación o ingestión: consultar al médico.

Directrices para preparación

- a) Los fármacos quimioterápicos deben ser preparados para la administración sólo por profesionales que han sido formados en el uso seguro de la preparación.
- b) Las operaciones tales como la reconstitución del polvo y la transferencia a jeringas deben ser realizadas sólo en el área designada para ello.
- c) El personal que lleve a cabo estos procedimientos debe estar adecuadamente protegido con ropa especial, dos pares de guantes (uno de látex y otro de PVC; con el primero debajo del de PVC) para cubrir las diferentes permeabilidades a los diversos antineoplásicos, y gafas protectoras. Para la preparación y administración de productos citotóxicos se deben usar siempre jeringas y accesorios con cierre Luer Lock.
- (d) Se recomienda a las empleadas embarazadas que no manipulen los fármacos quimioterápicos.
- (e) Remítase a las directrices locales antes de comenzar.

Eliminación

Las jeringas, envases, materiales absorbentes, soluciones y demás materiales contaminados deben colocarse en una bolsa de plástico gruesa u otro envase impermeable, marcado como residuo citotóxico, e incinerarse a una temperatura mínima de 700°C.

Se puede lograr la inactivación química mediante hipoclorito sódico al 5% durante 24 horas.

Instrucciones de uso

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. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.868

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre de 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022