

## 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 incolora y transparente con un pH 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día administrada como perfusión intravenosa continua durante 3 semanas y se repite cíclicamente.

### **Cáncer de páncreas:**

Fluorouracilo se usa preferiblemente en combinación con ácido folínico o gemcitabina. La dosis varía entre 200-500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 es necesario el ajuste de 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 malignasEl 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).

### **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 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.

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel importante en el metabolismo del fluorouracilo. Ha habido informes de mayor toxicidad del fluorouracilo en pacientes con actividad reducida/deficiencia de DPD. Si procede, está indicada la determinación de la actividad de la enzima DPD antes del tratamiento con 5-fluoropirimidinas.

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 (ver sección 4.5). 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 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.

#### Combinación de 5-fluorouracilo y ácido fólico

El perfil de toxicidad del 5-fluorouracilo puede ser mejorado o modificado por el ácido fólico. Las manifestaciones más comunes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea que pueden ser dosis limitantes. Cuando ácido fólico 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 fólico 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.

Sodio:

Fluorouracilo inyectable BP contiene 7,78 mmol (178,2 mg) de sodio por dosis diaria máxima (600 mg/ml<sup>2</sup>). 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 fólico. Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados y puede producirse diarrea severa. Se han observado diarreas mortales si se administran 600 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo (bolo i.v. una vez por semana) junto con ácido fólico.

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:**

Fluorouracilo está estrictamente contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. 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 espermatozoides 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 (Aparición: 7-10 días, punto mínimo: 9-14 días, recuperación: 21-28 días), neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia y pancitopenia.

##### **Trastornos del sistema inmunológico:**

###### Muy frecuentes

Broncoespasmo, inmunodepresión con un mayor riesgo de infección.

###### Raras

Reacciones alérgicas generalizadas, anafilaxis, choque anafiláctico.

##### **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

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 en pacientes que reciben altas dosis de 5-fluorouracilo y en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, insuficiencia renal.

Desconocida

Puede ocurrir neuropatía periférica.

**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 cardíaca, miocardiopatía dilatada, shock cardiaco.

Muy raras

Parada cardíaca, muerte cardíaca súbita.

Los acontecimientos adversos cardiotoxicos 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.

Desconocida

Taquicardia, disnea.

**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 hepatobiliares:**

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 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.

#### 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).

No existe un antídoto específico.

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.

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

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.

## 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% B.P o agua para inyectables B.P 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 y por lo general no serán más de 24 horas a 2-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

### 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 (Ph.Eur.) de 5 ml con tapón de caucho.

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

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

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

Fluorouracilo Accord 50 mg/ml, 100 ml se acondiciona en viales de vidrio transparente tipo I (Ph.Eur.) 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% B.P o agua para inyectables B.P 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 y por lo general no serán más de 24 horas a 2-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

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**

Abril 2016.