Acler®
5-Fluorouracilo 5%
Crema
Venta Bajo Receta

COMPOSICION
Cada 100 g de producto contiene:
5-Fluorouracilo 5.0 g. Excipientes: Vaselina sólida 21.5 g, alcohol estearílico 15.0 g, propilenglicol 11.5 g, polisorbato 60 5.0 g, metilparabeno 0.2 g, propilparabeno 0.015 g, hidróxido de sodio csp pH, agua purificada c.s.p. 100 g.

ACCION TERAPEUTICA
Acler® es un medicamento de uso tópico que contiene 5-Fluorouracilo, un antimetábolito antineoplástico. Su efecto citostático, se debe al metabolismo del 5-Fluorouracilo, que interfiere en la síntesis de ADN y ARN a través de un mecanismo antipirimidínico.

INDICACIONES
Acler® está indicado para el tratamiento de queratosis actínica y carcinoma superficial de células basales. La seguridad y la eficacia en otras indicaciones no han sido establecidas. El diagnóstico debería ser establecido antes de iniciar el tratamiento ya que no se ha demostrado la efectividad del mismo en otros tipos de carcinomas de células basales. En los carcinomas de células basales aislados y de fácil acceso, la cirugía es el tratamiento de elección, ya que el éxito en estos casos es aproximadamente del 100%.

ACCION FARMACOLOGICA
Existen evidencias de que el metabolismo del Fluorouracilo en la vía anabólica, bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico.
De esta manera el Fluorouracilo interfiere con la síntesis de ácidos desoxirribonucleicos (ADN) y en menor medida inhibe la formación de ácido ribonucleico (ARN). Dado que el ADN y el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del Fluorouracilo podría crear una deficiencia de tiamina la cual provocaría un crecimiento desequilibrado y la muerte celular. Los efectos sobre el ADN y el ARN son más marcados en aquellas células que crecen más rápidamente y que toman el Fluorouracilo a mayor velocidad. El metabolismo catabólico produce productos de degradación inactivos (ej.: urea, dióxido de carbono, αfluoroβalanina).

FARMACOCINETICA
Se efectuaron estudios de absorción sistémica del Fluorouracilo aplicado tópicamente en pacientes con queratosis actínica, empleando trazas de Fluorouracilo marcadas y agregadas a una preparación al 5%. Todos los pacientes recibieron Fluorouracilo no marcado hasta el pico de la reacción inflamatoria (2 a 3 semanas), asegurando que el tiempo máximo de absorción fue empleado para la determinación. Un gramo de la preparación marcada fue aplicada en la cara entera y en el cuello, dejándolo durante 12 horas. Se recolectaron muestras de orina. Luego de 3 días, la recuperación total rondaba entre 0.48% y 0.94% con un promedio de 0.76%, indicando que aproximadamente 5.98% de la dosis tópica fue absorbida sistémicamente. Si se aplica dos veces por día, la absorción sistémica del Fluorouracilo tópico, estaría en el rango de 5 a 6 mg/100mg de dosis diaria. En un estudio adicional, después de 2/3 días de la aplicación tópica de Fluorouracilo marcado, cantidades insignificantes del material marcado fueron encontradas en plasma, orina y dióxido de carbono espirado.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION
Acler® solo debe ser utilizado bajo control médico. No reemplaza la cirugía ni otras medidas terapéuticas justificadas. Debe cumplirse estrictamente con la terapia.
Lavar la zona a tratar con agua y jabón y secarla completamente.
Cuando se aplica Acler® en una lesión, la respuesta se produce con la siguiente secuencia: eritema, por lo general seguido de una vesiculación, descamación, erosión y re-epitelización. Acler® debe ser aplicado preferiblemente con un aplicador no metálico o con un guante adecuado. Si Acler® se aplica con los dedos, las manos deben lavarse con cuidado inmediatamente.
Tratamiento de queratosis actínica: aplicar la crema 2 veces al día, en una cantidad suficiente que cubra la lesión. Se debe continuar con la medicación hasta que la respuesta inflamatoria alcance la etapa de la erosión, en ese momento la aplicación del mismo, debería interrumpirse. La duración usual de la terapia es de 2 a 4 semanas. La curación completa de las lesiones, quizás no sean evidentes durante el 1° o 2° mes, después de terminar la terapia con Acler®.
Tratamiento de carcinomas superficiales de células basales: aplicar la crema 2 veces al día, en una cantidad suficiente para cubrir las lesiones. El tratamiento debe continuarse al menos 3 a 6 semanas. La terapia puede requerir 10 a 12 semanas antes de que las lesiones sean eliminadas. Como en cualquier condición neoplásica, el paciente debería ser controlado durante un período de tiempo razonable. La superficie cutánea tratada con Acler® no debe superar los 500 cm^2. Si las lesiones son más extendidas, se aconseja tratar una después de otra.

CONTRAINDICACIONES
Acler® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.
Acler® puede causar daño fetal si es administrado mujeres embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tanto para la administración tópica como para la parenteral de Fluorouracilo. Múltiples defectos de nacimiento han sido reportados en un feto de una paciente que se trató con Fuorouracilo intravenoso. Se ha demostrado que el Fluorouracilo es teratogénico en ratones, ratas y hamsters, cuando la dosis dada es equivalente a la dosis usualmente administrada a los seres humanos por vía intravenosa. Sin embargo la cantidad de Fluorouracilo absorbida sistémicamente después de la administración tópica para la queratosis actínica, es mínima (ver Acción farmacológica). El Fluorouracilo exhibió su máxima teratogenicidad cuando se administró a ratones en inyecciones intraperitoneales de 10 a 40 mg/kg durante el día 10 o 12 de gestación. De modo similar, dosis intraperitoneales de 12 a 37 mg/kg administradas a ratas entre los días 9 y 12 de gestación y dosis intramusculares de 3 a 9 mg/kg administradas a hamsters de entre 8 y 11 días de gestación, fueron teratogénicas y/o embriotóxicas (tuvo como resultado un aumento de la resorción y embrioletalidad). En monos, dosis de 40 mg/kg, administradas entre los días 20 y 24 de gestación, no fueron teratogénicas. Dosis mayores a 40 mg/kg tuvieron abortos como resultado.
Acler® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas durante la terapia. Si se utiliza esta droga durante el embarazo, o una paciente que la está utilizando queda embarazada, debe ser informada del riesgo potencial que corre el feto.

ADVERTENCIAS
Evitar el contacto con los ojos. Ante un eventual contacto con los mismos lávelos con abundante agua. La aplicación en mucosas debe evitarse debido a la posibilidad de inflamaciones y ulceraciones locales. Adicionalmente, casos de aborto y defectos de nacimiento, se han informado cuando Fluorouracilo fue aplicado en áreas de mucosas durante el embarazo.
La oclusión de la piel con la resultante hidratación, ha mostrado aumentar la penetración percutánea de varias preparaciones tópicas. Si se emplea oclusión en el tratamiento de carcinomas de células basales, es posible que haya un aumento en la severidad de las reacciones inflamatorias en la piel normal adyacente. La gasa porosa puede ser empleada por razones cosméticas, sin aumentar la reacción.
La exposición a rayos ultravioletas debe ser minimizada durante e inmediatamente después del tratamiento con Acler®, ya que puede aumentar la reacción.
En caso de enrojecimiento e hinchazón anormal de la piel (por posible aparición de una respuesta inflamatoria por reacción alérgica), consulte a su médico.

PRECAUCIONES
Existe la posibilidad de que se incremente la absorción a través de la piel ulcerada o inflamada.
Pruebas de laboratorio: cuando la queratosis actínica no responde, debe realizarse una biopsia para confirmar el diagnóstico. Se deben realizar biopsias de seguimiento, como está indicado en el tratamiento del carcinoma de células basales superficiales.
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: estudios adecuados no han sido efectuados en animales para evaluar el potencial cancerígeno con Fluorouracilo. Los estudios con el ingrediente activo de Acler®, 5-Fluorouracilo, han mostrado efectos positivos en pruebas in vitro para la mutagenicidad y en el deterioro de la fertilidad.
Mientras no se observó ninguna evidencia de actividad mutagénica en la prueba de "Ames" (3 estudios), el Fluorouracilo ha demostrado ser mutagénico en el ensayo de recuento con Bacillus subtillis. El Fluorouracilo produce pequeñas mutaciones en el Saccharomyces cerevisiae. Se ha informado que el 5-Fluorouracilo produce un incremento en aberraciones numéricas y estructurales cromosómicas en linfocitos periféricos de pacientes tratados con este producto. Las dosis de 125 a 250 mg/kg administradas intraperitonealmente, han mostrado inducir aberraciones cromosómicas y cambio en la organización de los cromosomas en la espermogamia en ratas. La diferenciación espermatogonial fue inhibida también por el Fluorouracilo, dando como resultado esterilidad pasajera. Sin embargo, en estudios con una cepa de ratón, sensible a la inducción de anormalidades de la cabeza del esperma, después de la exposición a una gama de productos químicos mutagénicos y cancerígenos, el Fluorouracilo fue inactivo en dosis orales de 5 a 80 mg/kg/día. En ratas hembras, el Fuorouracilo administrado intraperitonealmente en dosis de 25 y 50 mg/kg durante la fase pre ovulatoria de ovogénesis, redujo la incidencia de apareamientos fértiles, demoró el desarrollo de embriones preimplantación y postimplantación, aumentó la incidencia de letalidad e indujo anomalías cromosómicas en estos embriones. Ha sido informado que dosis intravenosas simples e inyecciones intraperitoneales de 5-Fluorouracilo se utilizan para matar espermatogonia y espermatocitos diferenciados (de 500 mg/kg) y para producir anormalidades en el espermatide (de 50 mg/kg) en ratones.
Embarazo: Efectos teratogénicos: categoría X. (ver Contraindicaciones).
Lactancia: no se sabe si Acler® es excretado en la leche humana, ya que existe alguna absorción sistémica de Fluorouracilo después de la administración tópica (ver Acción farmacológica). Como muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido a que las reacciones adversas son potencialmente graves en lactantes, se debería tomar la decisión si hay que interrumpir el empleo de la droga o de la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.
Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas más frecuentes de Acler® ocurren localmente y están, casi siempre, relacionadas con la extensión de la actividad farmacológica de la droga. Estas incluyen escozor, descamación, dermatitis alérgica de contacto, eritema, erosiones, hiperpigmentación, irritación, dolor, fotosensibilidad, prurito, erupciones, úlceras. Las úlceras y otras reacciones locales, fueron informadas en casos de aborto y defectos de nacimiento (defecto ventricular septal) cuando Fluorouracilo se aplicó en áreas de mucosas. La leucocitosis es el efecto secundario hematológico más frecuente.
Efectos indeseables: Sensación de escozor en el lugar de la aplicación, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, prurito, exudado, rash cutáneo, inflamación o sensibilidad anormal al dolor. Si las mismas persisten, consulte a su médico.
Otras reacciones adversas que han sido informadas infrecuentemente aunque la relación causal es remota, son:
Sistema Nervioso Central: trastornos emocionales, insomnio, irritabilidad.
Gastrointestinales: gusto a medicamento, estomatitis.
Hematológico: eosinofilia, trombocitopenia, granulación tóxica.
Tegumental: alopecía, supuración, incomodidad, urticaria, erupción de la piel.
Sentidos especiales: reacción conjuntival, reacción córnea, lágrimas, irritación nasal.
Mixto: herpes simple

SOBREDOSIFICACION
Aún no se han informado casos en que haya habido sobredosis por la aplicación tópica de fluorouracilo.
La DL50 oral para cremas de uso tópico al 5% fue de 234 mg/kg en ratas y 39 mg/kg en perros. Estas dosis representan 11.7 y 1.95 mg/kg de Fluorouracilo, respectivamente. La aplicación tópica de la crema al 5% en ratas, produjo una DL 50 mayor a 500 mg/kg.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE
Acler® solo debe ser utilizado bajo control médico. La reacción en las áreas tratadas pueden ser antiestéticas durante la terapia y, generalmente, por varias semanas después de haber terminado el tratamiento.
Evitar la exposición a los rayos ultravioletas durante e inmediatamente después del tratamiento con Acler®, ya que la intensidad de la reacción puede incrementarse. Si Acler® se aplica con los dedos, se deben lavar las manos inmediatamente después. Acler® no debe aplicarse en párpados, ojos, nariz o boca ya que puede provocar irritación. Ante un eventual contacto con los mismos lave con abundante agua.
En caso de enrojecimiento e hinchazón anormal de la piel, consulte a su médico.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

CONSERVACION
Conservar entre 10 y 30° C.

Fecha de última revisión: 16/11/05

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MEDICO ACTUAL, NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

PRESENTACION
Pomos por 20 g.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE.

Certificado N° 53243

PHARMATRIX
Elaborado por Laboratorio Pharmatrix, div. Therabel Pharma S.A.
Arenales 259. Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.
Director Técnico: Betina Martínez, Farmacéutica.
Industria Argentina

REF. C

Prospecto Acler Frente