

fluoruracila
Accord Farmacêutica Ltda
Solução injetável
250 mg, 500 mg e 1 g

fluoruracila

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

A fluoruracila é apresentada na forma de solução injetável para uso intravenoso, em frasco ampola de vidro incolor, contendo 250 mg, 500 mg e 1 g em frascos de 5 mL, 10 mL e 20 mL respectivamente.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém:

fluoruracila 50 mg*

*(equivalente a 58,84 mg de fluoruracila sódica)

excipientes q.s.p. 1 mL

Excipientes: hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injeção.

I. INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A fluoruracila é prescrita por médicos para tratamento paliativo de tumores malignos como os localizados no reto, cólon, mama, estômago, pâncreas, fígado (tumores primários), útero (especialmente colo do útero), ovário e bexiga. A fluoruracila não substitui a cirurgia, ou outras formas reconhecidas de tratamento e deve ser utilizada apenas quando estas medidas não forem possíveis, ou tenham sido tentadas sem sucesso.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A fluoruracila é um medicamento quimioterápico que age inibindo a multiplicação da célula cancerígena.

Os efeitos da fluoruracila sobre a multiplicação de células cancerígenas já foram demonstrados em animais de laboratório transplantados com vários tipos de tumores. Na prática clínica, remissões temporárias e parciais, associadas a uma melhora subjetiva e alívio da dor, podem ser alcançadas em certos tipos de tumores.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deverá usar este medicamento em caso de alergia, ou hipersensibilidade conhecida à fluoruracila e/ou aos demais componentes da formulação.

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

A fluoruracila também é contraindicada em casos de doenças do fígado, ou dos rins; doenças da medula óssea; em pacientes apresentando comprometimento do estado nutricional; pacientes com problemas sanguíneos comprovados e graves; durante o primeiro trimestre de gravidez; em pacientes, com quadro grave de infecções; em pacientes submetidos a grandes cirurgias.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A fluoruracila é uma substância irritante e o contato com pele e membranas mucosas deve ser evitado.

A fluoruracila é um medicamento de alta toxicidade, com uma pequena margem de segurança. Durante seu tratamento com fluoruracila, seu médico solicitará exames para avaliar as contagens dos glóbulos brancos e plaquetas do sangue. Estes exames devem ser feitos diariamente, durante o tratamento, e este deve ser imediatamente interrompido se as contagens de glóbulos brancos atingirem um nível abaixo de $3.500 \text{ células/mm}^3$, ou se a contagem de plaquetas atingir um nível abaixo de $100.000 \text{ células/mm}^3$.

Seu médico também interromperá o tratamento com fluoruracila se ocorrer algum dos seguintes sintomas: ao primeiro sinal de inflamação da mucosa oral (estomatite), ou da garganta e esôfago, vômitos constantes, diarreias persistentes, úlceras e/ou sangramentos gastrintestinais, ou sangramentos em outros locais.

Se você tiver doenças do fígado, ou dos rins de leve à moderada intensidade, seu médico deverá fazer um acompanhamento mais cuidadoso.

É possível que você apresente um quadro súbito de dor e inflamação nos punhos, mãos e pés após a administração da fluoruracila, uma situação conhecida como síndrome mão-pé, que melhora após a interrupção da medicação, dentro de 5 (cinco) - 7 (sete) dias.

Pode ocorrer espasmo das artérias coronarianas, com episódios de angina, que se inicia desde alguns minutos até 7 (sete) dias (em geral 6 horas) após a administração da terceira dose (variação de 1 a 13 doses). Se você tiver doença coronariana preexistente, existe risco aumentado de angina durante o tratamento com fluoruracila.

Os efeitos da fluoruracila sobre a medula óssea podem resultar em aumento da incidência de infecções, retardo na cicatrização e sangramento gengival.

Mesmo que seu médico julgue que você não pertence a um grupo de risco aumentado para eventos adversos, durante o uso da fluoruracila e que ajuste a dose adequadamente, podem ocorrer reações adversas graves e até óbito após tratamento com fluoruracila. Embora a toxicidade grave seja mais provável em pacientes de maior risco, foram observadas, ocasionalmente, fatalidades em pacientes em condições relativamente boas.

Os agentes quimioterápicos empregados no tratamento do câncer devem apenas ser utilizados em casos nos quais o benefício apresentado compense o risco envolvido, pois imunossupressão e depressão da medula óssea são consequências possíveis. Se você tiver alguma infecção, este medicamento deverá ser suspenso. Há também indícios que a supressão prolongada do sistema imunológico pode vir a estimular o desenvolvimento de outros tumores; assim, seu médico deverá monitorizar por meio de consultas e exames específicos ao término do tratamento. A administração de fármacos quimioterápicos, incluindo a fluoruracila apenas deve ser feita sob a responsabilidade e o acompanhamento de médicos oncologistas habituados à terapia com estes compostos.

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

Você deverá sempre estar advertido dos riscos, envolvendo a terapia com a fluoruracila, e seu médico deverá ter extrema precaução nos seguintes casos:

- cobreiro (herpes zóster) (há risco de induzir a doença generalizada);
- doenças do fígado (reduz a transformação do medicamento, sendo, neste caso, recomendado o uso de doses menores de fluoruracila);
- doença dos rins (reduz a eliminação do medicamento, sendo, neste caso, recomendado o uso de doses menores de fluoruracila);
- invasão da medula óssea pelas células cancerígenas;
- extrema atenção deve ser tomada em pacientes que receberam previamente tratamento com quimioterápicos da classe dos agentes alquilantes, ou altas doses de radiação.

Mutagenicidade / carcinogenicidade: níveis elevados de fluoruracila produzem alterações no material genético (mutações no DNA) de células embrionárias de ratos, de medula óssea de camundongos e de algumas células (fibroblastos) de hamster.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais, com o intuito de determinar o potencial da fluoruracila, para formar tumores; no entanto, estudos com duração de até 1 (um) ano não demonstraram formação de tumores em animais após administração oral, ou intravenosa da medicação. Não é conhecido o risco para formação de tumores em humanos.

Teratogenicidade: A fluoruracila pode causar danos fetais quando administrada em gestantes. Foi demonstrado que a medicação causa malformações em animais de laboratório, em doses cerca de 1 (uma) - 3 (três) vezes maiores que a dose terapêutica máxima recomendada em humanos. As malformações fetais observadas incluíram: lábio leporino, defeitos no esqueleto, deformidades nos apêndices, patas e cauda.

Efeitos sobre o desenvolvimento peri e pós-natal: Não foram realizados estudos com a fluoruracila para avaliar os efeitos peri e pós-natais deste medicamento. No entanto, a fluoruracila atravessa a placenta e penetra na circulação fetal em ratos. A administração da fluoruracila resultou em reabsorção e morte fetal em ratos. Em macacos, as doses maternas acima de 40 mg/kg resultaram em abortos de todos os embriões expostos à fluoruracila.

Efeitos sobre a fertilidade e reprodução: Supressão da função dos ovários e testículos, resultando em interrupção dos ciclos menstruais e ausência de espermatozoides, respectivamente, pode ocorrer em pacientes que recebem terapêutica antitumoral, especialmente com agentes alquilantes. Geralmente estes efeitos parecem estar relacionados com as doses e duração da terapêutica e podem ser irreversíveis. A previsão do grau de insuficiência da função testicular, ou ovariana é dificultada pelo uso comum de combinações de vários agentes antitumorais, o que torna difícil determinar os efeitos dos agentes individualmente. A fluoruracila produz toxicidade reversível sobre os óvulos e espermatozoides.

Efeitos sobre a dentição: Os efeitos depressores da fluoruracila sobre a medula óssea podem resultar no aumento da incidência de infecções microbianas, demora na cicatrização e hemorragia gengival.

Se possível, seu tratamento dentário deve ser completado antes do início da terapêutica com fluoruracila, ou ser postergado até que as contagens de glóbulos, brancos, vermelhos e plaquetas retornem aos valores normais.

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

Você deverá manter uma adequada higiene oral durante o tratamento com fluoruracila. Durante o tratamento, é possível que surjam feridas ulceradas na boca.

Grupos de risco

Uso durante a gravidez: Não há estudos adequados, utilizando a fluoruracila em gestantes, e o fármaco apenas deve ser utilizado durante a gravidez, em situações de risco de vida, ou doenças graves para as quais medicações mais seguras não podem ser utilizadas, ou são ineficazes. Mulheres em idade fértil, com potencial para engravidar, não devem iniciar o tratamento com fluoruracila, antes de afastar a possibilidade de gravidez e devem ser advertidas sobre os riscos graves para o feto, no caso de engravidarem, durante o tratamento.

Primeiro trimestre - é recomendado que o uso de antineoplásico, especialmente o uso combinado, seja evitado no primeiro trimestre de gravidez. Embora as informações sejam limitadas, os potenciais para causar mutações, malformações e induzir a formação de tumores devem ser considerados.

O uso de contraceptivos é recomendado durante a terapia com drogas citotóxicas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a lactação: Não se sabe se a fluoruracila é excretada no leite humano. Considerando-se que a fluoruracila inibe a síntese de proteínas e do material genético das células (DNA), a amamentação deve ser evitada durante o tratamento, devido aos riscos para as crianças (vide "efeitos adversos, mutagênese e carcinogênese").

Uso em pediatria: Não foram realizados estudos relacionados aos efeitos da fluoruracila na população pediátrica e, deste modo, a segurança e eficácia deste uso não está estabelecida.

Uso em pacientes idosos: Não foram realizados estudos específicos dos efeitos da fluoruracila na população geriátrica; no entanto, pacientes idosos possuem maior probabilidade de apresentar disfunções renais relacionadas com a idade, necessitando, neste caso, redução da dose.

Interações medicamentosas

Metotrexato: Os estudos experimentais indicam que o metotrexato, quando administrado conjuntamente com a fluoruracila, inibe o efeito antitumoral da fluoruracila. Esta interação, entretanto, não ocorre quando do emprego dos dois fármacos, em esquema sequencial.

A administração concomitante de compostos que causem sobrecarga ao fígado, ou aos rins não deve ser efetuada, assim como administração conjunta com substâncias que induzam hemorragias, ou aumento do tempo de coagulação (analgésicos, anticoagulantes e outros).

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

Folinato de cálcio: O folinato de cálcio pode aumentar a toxicidade da fluoruracila. O uso concomitante de fluoruracila com folinato de cálcio pode resultar em aumento dos efeitos terapêuticos e, por isso, as duas drogas podem ser usadas concomitantemente, com vantagens terapêuticas, sendo, neste caso, necessário o ajuste das doses.

Vacinas de vírus mortos: Considerando-se que o mecanismo de defesa normal pode ser suprimido pela fluoruracila, a resposta de anticorpos do paciente à vacina pode ser diminuída. O intervalo entre a descontinuação do tratamento que causa imunossupressão e a recuperação da capacidade de resposta do paciente à vacina depende da intensidade e do tipo de medicamento imunossupressor utilizado, da doença de base e de outros fatores. As estimativas variam de 3 (três) meses a 1 (um) ano.

Vacinas de vírus vivos: Considerando-se que o mecanismo de defesa normal pode ser suprimido pela fluoruracila, o uso concomitante com vacinas de vírus vivos pode potencializar a replicação do vírus da vacina, pode aumentar os eventos adversos da vacina e/ou pode diminuir a resposta de anticorpos do paciente à vacina. A imunização desses pacientes deve ser considerada com extrema cautela, após cuidadosa revisão das condições hematológicas do paciente e apenas com o conhecimento e consentimento do médico que está controlando a administração da fluoruracila. O intervalo entre a descontinuação do tratamento que causa imunossupressão e a recuperação da capacidade do paciente em responder à vacina depende da intensidade e do tipo do medicamento imunossupressor utilizado, da doença de base e de outros fatores. As estimativas variam entre 3 (três) meses a 1 (um) ano.

Informe a seu médico, ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

Se um precipitado se formar devido ao armazenamento a baixas temperaturas, convém aquecer cuidadosamente as ampolas até 60°C, agitando-as em seguida.

Após diluição para infusão se mantido em temperatura de 23° a 27° C a solução é estável por 36 horas, se diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico 0,9%) ou se diluído em soro glicosado 5%.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Fluoruracila é uma solução incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A administração de fluoruracila é exclusivamente intravenosa e em ambiente hospitalar, podendo ser aplicada por injeção, ou infusão. A dose diária total não deve exceder 1 g. A fluoruracila é um antineoplásico e, para seu manuseio, devem ser tomadas as seguintes precauções:

- Somente deve ser manuseado por pessoal treinado e em local apropriado. Mulheres grávidas não devem manusear o produto.
- É recomendado o uso de luvas, máscaras, roupas apropriadas e óculos de proteção.
- Se a solução de fluoruracila entrar em contato com a pele deve-se lavar a região com água e sabão, sem esfregar, imediata e completamente. Se houver o contato com membranas mucosas, devem-se enxaguar as mesmas com água ou soro fisiológico.
- Todo material descartável, utilizado ou não, que tiver entrado em contato com o produto, deve ser descartado/incinerado apropriadamente.
- A fluoruracila pode ser usada em combinação com outros antineoplásicos.

Obs.: As pessoas que preparam e administram os antineoplásicos estão sujeitas a alguns riscos em função do potencial da medicação, para causar alterações no material genético (mutações no DNA), induzir a formação de tumores e o aparecimento de malformações; portanto, devem ser tomadas medidas adequadas de segurança a fim de minimizar estes riscos. Quando ocorrerem sintomas de toxicidade resultantes da terapia inicial, a dose de manutenção deverá ser de 10 - 15 mg/kg/semana, não devendo exceder 1 g/semana.

Posologia:

A dose usualmente empregada é a de 12 mg/kg de peso corporal, até um máximo de 800 mg por dia, durante 3 (três) a 4 (quatro) dias. Se não ocorrer toxicidade, a dose de 6 mg/kg de peso é administrada por 4 (quatro) dias alternados. A dose de manutenção geralmente varia entre 5 e 15 mg/kg de peso, administrada semanalmente. Caso seja utilizada a infusão, deve-se diluir o medicamento em 300 a 500 mL de soro glicosado a 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico 0,9%), este último especialmente no caso de pacientes diabéticos.

- Estas doses são genéricas e deve-se lembrar de que a dose pode variar de paciente para paciente.
- Cuidados devem ser tomados na aplicação, para evitar extravasamento.
- Pacientes com comprometimento do estado nutricional devem iniciar o tratamento, utilizando uma dose de 6 mg/kg de peso durante os 3 (três) primeiros dias; se não ocorrer toxicidade, pode-se utilizar, durante 3 (três) dias alternados, 3 mg/kg de peso. A dose diária, nestes casos, não deve exceder 400 mg.
- Se ocorrer desenvolvimento de sinais de toxicidade, o tratamento deverá ser suspenso, e uma revisão da terapêutica deverá ser efetuada pelo médico.
- Manutenção. Pode-se seguir os seguintes esquemas:
 - Repetir a dose inicial, a cada 30 (trinta) dias contados, a partir do último dia do tratamento anterior.
 - Quando ocorrerem sintomas de toxicidade resultantes da terapia inicial, a dose de manutenção deverá ser de 10 a 15 mg/Kg/semana, não devendo exceder 1 g/semana.

Primeiros socorros:

Contato com os olhos: lave imediatamente com água e entre em contato com um médico.

Cuidado com a pele: lave com água e sabão e remova toda a roupa contaminada.

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

Inalação e/ou ingestão: procure um médico imediatamente.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A aplicação deste medicamento é realizada exclusivamente em ambiente hospitalar e sob supervisão médica.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Muitos efeitos adversos do tratamento com fluoruracila são inevitáveis, pois representam a ação farmacológica da medicação e auxiliam na titulação individual das doses.

As seguintes reações adversas foram agrupadas com base na frequência de aparecimento:

Reações comuns (1-10%)

Trato gastrointestinal: perda de apetite, náusea, vômitos, inflamação das mucosas, diarreia.

Pele: queda de cabelo

Sistema hematopoético: alteração exames de sangue como diminuição dos leucócitos, das hemácias e das plaquetas.

Reações raras (0,01-0,1%)

Trato gastrointestinal: úlcera, sangramento, prejuízo hepatocelular.

Pele: vermelhidão, aumento da pigmentação, sensibilidade à luz, coceira.

Sistema nervoso central: dificuldade para se equilibrar, para falar, alteração visual, desorientação, confusão, euforia e inflamação do nervo óptico.

Sistema hematopoético: alteração exames de sangue como diminuição significativa das hemácias, plaquetas e leucócitos

Olhos: lacrimejamento (pode representar estenose do ducto lacrimal)

Outras: Raros: Falta de ar (Broncoespasmo), choque anafilático.

Reações muito raras (<0,01%):

Trato gastrointestinal: necrose do fígado fatal

Pele: casos isolados de alterações nas unhas, incluindo perda das unhas, foram relatados.

Sistema cardiovascular: dor no peito, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, insuficiência do coração, resultando em óbito em raros episódios.

Sistema nervoso central: casos de alteração na função do cerebelo, e dos sistemas extrapiramidal e cortical, os quais são sempre reversíveis, foram relatados.

Informe a seu médico, cirurgião-dentista, ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também a empresa por meio de seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A possibilidade de superdose com fluoruracila é incomum, em virtude do modo de administração. Não obstante, as manifestações previstas poderiam ser náusea, vômito, diarreia, ulceração e sangramento gastrointestinal, depressão da medula óssea (incluindo redução do número de plaquetas, de glóbulos brancos e diminuição, ou ausência de granulócitos, um subtipo de glóbulo branco). Não existe nenhuma terapia com antídoto específico. Pacientes que foram expostos a superdose de fluoruracila devem ser monitorados hematologicamente por pelo menos 4 (quatro) semanas. Se aparecerem anormalidades, deve-se instituir o tratamento apropriado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0021

Farm. Resp.: Dr. Ricardo Luiz Gonçalves Medina – CRF-SP nº 74.264

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Matoda 382 210 – Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/08/2017.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513256/14-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula	30/06/2014	0513256/14-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula	30/06/2014	Inclusão inicial de texto de bula	VP VPS	50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML 50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML 50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 20 ML
16/09/2016	2293084/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/09/2016	2293084/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/09/2016	Dizeres Legais (Alteração de Farmacêutico Responsável)	VP VPS	50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML 50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML 50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 20 ML
08/08/2017	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/08/2017	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/08/2017	Inclusão da equivalência sal-base, para atendimento ao “Perguntas e Respostas – Equivalência Sal/Base” da ANVISA.	VP VPS	50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML 50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML 50 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 20 ML