

Flusan[®]
(fluoruracila)

Bula para o profissional da saúde

Solução injetável

50mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flusan®
fluoruracila

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável com 500 mg: embalagem com 50 frascos-ampola com 10mL.

Solução injetável com 1g: embalagem com 20 frascos-ampola com 20mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução injetável contém:

fluoruracila.....50 mg

excipientes*.....q.s.p. 1 mL

*Excipientes: hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento paliativo de tumores malignos, especialmente:

- neoplasia maligna do reto;
- neoplasia maligna do cólon;
- neoplasia maligna da mama;
- neoplasia maligna do estômago;
- neoplasia maligna do pâncreas;
- carcinoma de células hepáticas;
- neoplasia maligna da vesícula e das vias biliares;
- neoplasia maligna do colo do útero;
- neoplasia maligna do ovário;
- neoplasia maligna da bexiga.

Flusan® (fluoruracila) não substitui cirurgia ou outras formas reconhecidas de tratamento e deve ser utilizado apenas quando estas medidas não forem possíveis, ou tenham sido tentadas sem sucesso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Neoplasia maligna do cólon e do reto

Terapia adjuvante

A administração de fluoruracila juntamente com ácido folínico, para pacientes com carcinoma colorretal, em estágios B (T₃₋₄N₀M₀), ou C (T_xN₁₋₂M₀) de Dukes se mostrou capaz de reduzir o risco de recorrência após ressecção radical, em vários estudos clínicos.

Uma análise multinacional de três estudos Fase III sobre a terapia adjuvante do carcinoma colorretal, com fluoruracila (370-400 mg/m²) e ácido folínico (200 mg/m²) em doses diárias, por 5 dias, repetidas a cada 28 dias por 6 ciclos, teve seus resultados mostrados no estudo IMPACT (*International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials*)¹. Um total de 1526 pacientes com carcinoma colorretal, em estágios B e C de Dukes, foram selecionados e randomizados para tratamento adjuvante, com fluoruracila/ácido folínico (n=736), ou observação (n=757). No grupo fluoruracila/ácido folínico, observou-se redução na mortalidade de 22% (p=0,029) e de recorrência de 35% (p<0,0001).

No estudo realizado por O'Connell e cols.², 337 pacientes com carcinoma colorretal, em estágios II de alto risco, ou estágio III foram randomizados para tratamento adjuvante com 6 ciclos de fluoruracila, em bolus (425 mg/m²) e ácido folínico (20mg/m²) por 5 dias, ou observação clínica. Os ciclos se iniciavam 3 - 4 semanas após a cirurgia. Após um acompanhamento médio de 72 meses, observaram-se 62/151 recidivas no grupo controle (41%), contra 43/158 recidivas, no grupo fluoruracila/ácido folínico (27%; p=0,004); a taxa de mortalidade foi de 60/151 no grupo controle (40%) contra 44/158 no grupo fluoruracila/ácido folínico (28%, p=0,02). Estes achados representam uma redução de recorrência de 34% e de mortalidade de 30%.

André e cols.³ compararam o esquema adjuvante com fluoruracila e ácido folínico, com a associação de fluoruracila, ácido folínico e oxaliplatina, num grande estudo Fase III randomizado e controlado, envolvendo 2.246 pacientes com carcinoma

colorretal estágios II e III. Após um seguimento médio de 37,9 meses, 293/1123 pacientes apresentaram recidivas no grupo fluoruracila/ácido folínico (26,1%) contra 237/1123 recidivas no grupo fluoruracila/ácido folínico/oxaliplatina (21,1%). Esta diferença foi estatisticamente significativa e representou uma redução de risco relativo de 23% ($p=0,002$).

Tratamento do carcinoma colorretal disseminado

A fluoruracila faz parte dos principais esquemas terapêuticos para o carcinoma colorretal avançado, os quais foram avaliados em diversos estudos clínicos.

Petrelli e cols⁴.compararam três esquemas terapêuticos em 74 pacientes com carcinoma colorretal metastático, sem tratamento quimioterápico prévio: (1) fluoruracila; (2) metotrexato + fluoruracila; (3) cido folínico + fluoruracila. Observou-se superioridade em eficácia do esquema fluoruracila + ácido folínico, com resposta de 48% contra 11%, no grupo fluoruracila isoladamente e 5%, no grupo metotrexato + fluoruracila ($p = 0,0009$).

Esquemas contendo fluoruracila e ácido folínico associados à oxaliplatina ou ao irinotecano mostraram-se eficazes em pacientes com doença disseminada, em primeira e segunda linha.

Maindrault-Goebel e cols⁵.realizaram um estudo Fase II que avaliou o esquema FOLFOX6 (fluoruracila em bolus de 400 mg/m² seguido de infusão em 46 horas de 2,4-3,0 g/m² associado  oxaliplatina 100 mg/m² e a ácido folínico 400 mg/m², ambos em infusão no D₁ em 2 horas como tratamento de segunda linha do carcinoma colorretal disseminado. Dos 60 pacientes tratados, observou-se resposta completa (RC) e parcial (RP) em 30% dos casos e estabilizao da doença em 45%. O tempo médio para progressão foi 5,3 meses e o tempo médio de sobrevida foi de 10,2 meses.

O mesmo grupo de pesquisadores avaliou a resposta ao esquema FOLFIRI (fluoruracila 400 mg/m² em bolus seguido por 2,4-3,0 mg/m², em infusão contínua por 46 horas associado a irinotecano 180 mg/m² e ao ácido folínico 400 mg/m², ambos em infusão no D₁ durante 90 minutos e 2 horas, respectivamente), em pacientes previamente tratados⁶. A taxa de RC e RP foi de 6%, enquanto estabilizao de doença se observou em 61%. O tempo médio para progressão foi de 4,5 meses e o tempo médio de sobrevida foi de 10,7 meses.

De Gramont e cols⁷.estudaram o tratamento de 1^a linha com fluoruracila, oxaliplatina e ácido folínico em um estudo Fase III, com 420 participantes. Os pacientes alocados para o braço que recebeu fluoruracila, ácido folínico e oxaliplatina tiveram maior sobrevida livre de doença que o grupo controle, tratado com fluoruracila e ácido folínico (9 meses versus 6,2 meses, $p = 0,0003$). A taxa de resposta completa e parcial também foi superior naquele grupo (50,7% versus 22,3%, $p = 0,0001$).

Douillard e cols⁸.avaliaram, em um estudo aberto randomizado, 387 pacientes com carcinoma colorretal metastático sem tratamento quimioterápico prévio. A taxa de resposta no grupo tratado com fluoruracila, ácido folínico e irinotecano foi superior àquela encontrada no grupo tratado com fluoruracila e ácido folínico (49% versus 31%, $p < 0,001$). O tempo para progressão também foi maior no grupo tratado com fluoruracila, ácido folínico e irinotecano (6,7 meses) em relao ao grupo controle (4,4 meses, $p < 0,001$).

Neoplasia maligna do estômago

O tratamento paliativo do carcinoma gástrico avançado se baseia em diversos esquemas terapêuticos que incluem a fluoruracila com um ou mais agentes quimioterápicos.

Wils e cols⁹ avaliaram 213 (duzentos e treze) pacientes com carcinoma gástrico avançado randomizados para um dos seguintes esquemas terapêuticos: (1) fluoruracila, metotrexato e adriamicina [FAMTX]; e (2) fluoruracila, adriamicina e mitomicina [FAM]. Observou-se superioridade da resposta no grupo FAMTX (41% versus 9%, $p < 0,001$), assim como maior sobrevida (42 semanas versus 29 semanas, $p = 0,004$).

Vanhoefer e cols¹⁰ realizaram um estudo Fase III com 399 pacientes, com carcinoma gástrico avançado que foram randomizados para um dos seguintes esquemas, contendo fluoruracila: (1) fluoruracila, ácido folínico e etoposídeo [ELF]; (2) fluoruracila e cisplatina [FUP] e (3) fluoruracila, metotrexato e adriamicina [FAMTX]. As taxas de resposta foram de 9% com ELF, 20% com FUP e 12% com FAMTX, sem atingir diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. O tempo médio de sobrevida global foi de 7,2 meses para os grupos ELF e FUP, e 6,7 meses com FAMTX ($p = NS$).

Ross e cols¹¹.compararam dois esquemas, contendo fluoruracila no tratamento de primeira linha de pacientes, com carcinoma gastroesofágico avançado. Um total de 580 pacientes foram randomizados para um dos seguintes esquemas: (1) fluoruracila, epirrubicina e cisplatina [ECF] e (2) fluoruracila, mitomicina e cisplatina [MCF]. As taxas de resposta foram de 42,4% no grupo ECF e 44,1% no grupo MCF ($p = 0,692$), e a sobrevida global média foi de 9,4 meses para o grupo ECF e 8,7 meses para o grupo MCF ($p = 0,315$).

Neoplasia maligna do pâncreas

O uso da fluoruracila na terapia adjuvante, após resseoo cirúrgica e no tratamento paliativo do adenocarcinoma de pâncreas metastático foi avaliado em vários estudos clínicos.

Tratamento adjuvante

Kalser e cols¹² avaliaram os efeitos da radioterapia (4000 cGy em duas sessões) associada à quimioterapia com fluoruracila (500 mg/m² em cada sessão de radioterapia seguida por uma dose semanal por até 2 anos), em pacientes submetidos à pancreatoduodectomia por adenocarcinoma de pâncreas. Observou-se aumento do tempo para progressão de 11 para 20

meses e aumento da sobrevida global (43% no grupo com tratamento adjuvante versus 18% no grupo dos pacientes sem tratamento adjuvante, $p < 0,001$).

Neoptolemos e cols¹³.realizaram o estudo ESPAC-1 (*European Study Group for Pancreatic Cancer*), um estudo multicêntrico que comparou duas modalidades de tratamento adjuvante em 289 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas, a quimiorradioterapia (20 Gy + fluoruracila) e a quimioterapia isolada (fluoruracila). A taxa de sobrevida em cinco anos nos pacientes que receberam quimioterapia com fluoruracila foi significativamente maior que aquela dos pacientes que não receberam o tratamento (20% versus 8%, $p = 0,009$).

No estudo realizado por Regine e cols¹⁴, a terapia adjuvante com fluoruracila foi comparada com a capecitabina. Apesar de ter sido demonstrada maior sobrevida no subgrupo de pacientes com tumores da cabeça do pâncreas tratado com capecitabina (sobrevida média de 20,6 meses versus 16,9 meses no grupo fluoruracila, $p=0,047$), não se observaram diferenças entre os grupos, quando os 442 pacientes do estudo foram avaliados em conjunto.

Quimioterapia para doença localmente avançada

Moertel e cols¹⁵.compararam a radioterapia isolada com a radioterapia associada à quimioterapia com fluoruracila, em 194 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas. Observou-se aumento da sobrevida média em quase duas vezes, no grupo tratado com fluoruracila mais radioterapia (42,2 meses versus 22,9 meses, $p < 0,01$).

Carcinoma de células hepáticas, Carcinoma de vias biliares intrahepáticas, Neoplasia maligna da vesícula biliar e Neoplasia maligna de outras partes, e de partes não especificadas das vias biliares.

Esquemas terapêuticos, contendo fluoruracila foram avaliados no tratamento do carcinoma hepatocelular e de carcinomas da vesícula e vias biliares.

Yeo e cols¹⁶.compararam um esquema com fluoruracila, doxorrubicina, cisplatina e alfainterferona 2b [PIAF] com doxorrubicina isolada em um estudo Fase III, com pacientes, com carcinoma hepatocelular irrissecável. Observou-se uma taxa de resposta de 20,9% e um tempo médio de sobrevida de 8,67 meses nos pacientes tratados com o esquema contendo fluoruracila.

Dois esquemas terapêuticos, contendo fluoruracila foram comparados em um estudo Fase III randomizado, com pacientes com carcinoma de vias biliares que não haviam recebido quimioterapia prévia¹⁷. Vinte e sete pacientes foram alocados para o tratamento com fluoruracila, epirrubicina e cisplatina [ECF], e outros 27 receberam fluoruracila, etoposídeo e ácido folínico [FELV]. A sobrevida média foi semelhante entre os dois grupos (ECF: 9,02 meses; FELV: 12,03 meses, $p = 0,206$), assim como a taxa de resposta (ECF: 19,2%; FELV 15%, $p = 0,72$).

Kobayashi e cols¹⁸.avaliaram, num estudo não-comparativo, a resposta clínica a um esquema contendo fluoruracila e cisplatina em pacientes com neoplasias biliares avançadas. A taxa de resposta foi de 42,9% e o tempo médio de sobrevida foi de 225 dias.

O estudo realizado por Albert e cols¹⁹.avaliou a eficácia de um esquema contendo fluoruracila, gencitabina e ácido folínico em 42 pacientes com carcinomas irrissecáveis, ou metastáticos de vesícula ou vias biliares. Observou-se taxa de resposta de 9,5% e tempo médio de sobrevida de 9,7 meses.

Neoplasia maligna da mama

A fluoruracila foi estudada como parte de esquemas quimioterápicos em pacientes com carcinoma de mama avançado. *O Italian Multicentre Breast Cancer Study with Epirubicin*²⁰ foi um estudo de Fase III que comparou dois esquemas contendo fluoruracila, o FEC (fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida) e o FAC (fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida). As taxas de resposta completa + parcial foram semelhantes entre os grupos (53,6% para FEC e 56,5% para FAC, $p = NS$), assim como a sobrevida livre de progressão (273 dias para FEC e 314 dias para FAC, $p = NS$) e a sobrevida global (591 dias para FEC e 613 dias para FAC, $p = NS$).

O estudo Fase III realizado por Zielinski e cols²¹.avaliou dois esquemas quimioterápicos para tratamento de primeira linha de carcinoma de mama metastático. Um total de 259 pacientes foram randomizadas para o esquema FEC fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida) ou GET (gencitabina, epirrubicina e paclitaxel). Após um seguimento médio de 20,4 meses, o tempo para progressão de doença foi de 9,1 meses para o grupo GET e 9,0 meses para FEC ($p = 0,557$). As taxas de resposta foram de 62,3% no grupo GET e 51,2% no grupo FEC ($p = 0,093$).

A fluoruracila também foi avaliada como parte de esquema quimioterápico associado à hormonioterapia em pacientes com carcinomas de mama. Torrisi e cols²².estudaram 36 pacientes com carcinoma de mama T₂ - T_{4a-d}. N₀ -₂, M₀ com receptores de estrógeno positivo, que foram submetidas a tratamento com fluoruracila, epirrubicina, cisplatina e análogo de GnRH.

Observou-se resposta clínica em 75% dos casos e resposta patológica completa em 11%.

Neoplasia maligna do ovário

A fluoruracila foi avaliada em esquemas quimioterápicos de primeira e segunda linha, no carcinoma de ovário.

Louvet e cols²³.estudaram 20 pacientes com carcinoma de ovário não-responsivo à terapia com cisplatina. As pacientes foram tratadas com fluoruracila (bolus de 400 mg/m² seguido de infusão 600 mg/m² por dois dias) e ácido folínico (200 mg/m²). Observou-se resposta de 19%.

O estudo feito por Rosa e cols²⁴ avaliou 14 pacientes com carcinoma de ovário refratário à cisplatina tratados com o

esquema FOLFOX, que compreende fluoruracila (infusão de 2.600 mg/m² durante 46 horas), ácido folínico (200 mg/m²) e oxaliplatina (85 mg/m²). Observou-se RC em 14,5%, RP em 14,5%, estabilização da doença em 29% e progressão em 43% dos casos.

Sundar e cols²⁵ estudaram o esquema FOLFOX em 27 pacientes com carcinoma de ovário refratário à cisplatina e encontraram uma taxa de resposta radiológica em 25% dos casos e redução do CA-125 em 50% dos casos, com duração média de resposta de 4 meses e sobrevida média de 10 meses.

Neoplasia maligna da bexiga

Esquemas quimioterápicos, contendo fluoruracila associada à radioterapia se mostraram úteis em reduzir o risco de recidiva após cistectomia por carcinoma invasivo de bexiga, possibilitando assim a preservação vesical.

Housset e cols²⁶ avaliaram 54 pacientes com tumores invasivos de bexiga (T₂₋₄) submetidos inicialmente à ressecção transuretral, seguida de quimioterapia com fluoruracila e cisplatina e depois irradiação externa. Observou-se RC documentada histologicamente em 74% dos pacientes, após 6 semanas do tratamento.

Resultados semelhantes foram obtidos por Zietman e cols²⁷, que avaliaram 18 casos de carcinoma de bexiga invasivo (T_{2-4a}).

Após a ressecção transuretral do tumor, os pacientes foram submetidos à radioterapia e quimioterapia com fluoruracila e cisplatina. Após três semanas, a cistoscopia mostrou ausência de lesão residual em 77,8% dos casos.

A fluoruracila também foi estudada como parte de esquemas quimioterápicos para pacientes, com carcinoma de bexiga metastático. Di Lorenzo e cols²⁸, avaliaram o esquema FOLFOX4 [fluoruracila, ácido folínico e oxaliplatina] em 16 pacientes previamente tratados com quimioterapia. Observou-se taxa de resposta de 19%.

Logothetis e cols²⁹, avaliaram a resposta à fluoruracila e alfainterferona 2A em 30 pacientes, com carcinomas uroteliais refratários à quimioterapia baseada em cisplatina e metotrexato. Observou-se resposta em 30% dos casos, com duração média de resposta de 5,2 meses.

Neoplasia maligna do colo do útero

Esquemas quimioterápicos com fluoruracila foram estudados no tratamento do carcinoma de colo uterino irressecável ou metastático.

Whitney e cols³⁰ compararam dois esquemas no tratamento de pacientes com carcinoma de colo uterino em estágios IIB, III ou IVA, sem linfonodos paraórticos acometidos. Um total de 368 pacientes foram randomizados para radioterapia associada à hidroxiureia, ou fluoruracila associada à cisplatina. Observou-se progressão da doença em 53% das pacientes tratadas com radioterapia e hidroxiureia e em 43% daquelas tratadas com fluoruracila e cisplatina (p = 0,033).

Referências bibliográficas

1. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-44.
2. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-50.
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
4. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1559-65.
5. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35:1338-42.
6. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecano) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35:1343-7.
7. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
8. Douillard J, Cunningham D, Roth A, et al. Irinotecano combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
9. Wils JA, Klein H, Wagener D, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827-31.
10. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin Versus Etoposide, Leucovorin, and Fluorouracil Versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-57.
11. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Mitomycin, Cisplatin, and

Protracted Venous-Infusion Fluorouracil (PVI 5-FU) With Epirubicin, Cisplatin, and PVI 5-FU in Advanced Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004.

12. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic Cancer: Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
14. Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:4007-. Fauldfl_V.16.24 5
15. Moertel C, Frytak S, Hahn R, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-10.
16. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A Randomized Phase III Study of Doxorubicin Versus Cisplatin/Interferon {alpha}-2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532-8.
17. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1650-4.
18. Kobayashi K, Tsuji A, Morita S, Horimi T, Shirasaka T, Kanematsu T. A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorouracil) continuous infusion (CVI) and Low-dose consecutive (Cisplatin) CDDP) in advanced biliary tract carcinoma. *BMC Cancer* 2006;6:121.
19. Alberts S, Al-Khatib H, Mahoney M, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005;103:111-8.
20. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. *Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin. J Clin Oncol* 1988;6:976-82.
21. Zielinski C, Beslija S, Mrcic-Krmpotic Z, et al. Gemcitabine, Epirubicin, and Paclitaxel Versus Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide As First-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: A Central European Cooperative Oncology Group International, Multicenter, Prospective, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1401-8.
22. Torrisi R, Colleoni M, Peruzzotti G, et al. Combining ovarian function suppression (GNRH analog) and chemotherapy with epirubicin (E) cisplatin (C) and fluorouracil as continuous infusion (FUci) (ECF regimen) as primary treatment for premenopausal women with endocrine responsive breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004;22:9645.
23. Louvet C, de Gramont A, Demuyneck B, et al. Short report: Bi-weekly 2-day schedule of high-dose folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion in pretreated advanced epithelial ovarian cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 1992;3:657-8.
24. Rosa DD, Awada A, Cardoso F, et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil in heavily pretreated patients with ovarian carcinoma: A well tolerated and efficient treatment. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25:16028-.
25. Sundar S, Symonds R, Decatris M, et al. Phase II trial of Oxaliplatin and 5-Fluorouracil/Leucovorin combination in epithelial ovarian carcinoma relapsing within 2 years of platinum-based therapy. *Gynecol Oncol* 2004;94:502-8.
26. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11:2150-7.
27. Zietman A, Shipley W, Kaufman D, et al. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol* 1998;160:1673-7.
28. Di Lorenzo G, Autorino R, Giordano A, et al. FOLFOX-4 in Pre-treated Patients with Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:747-50.
29. Logothetis CJ, Hossan E, Sella A, Dexeus, Francisco H., Amato RJ. Fluorouracil and Recombinant Human Interferon Alfa-2a in the Treatment of Metastatic Chemotherapy-Refractory Urothelial Tumors. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:285-8.
30. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-.
31. Fluoruracil. Accord Healthcare Limited. Medicine package insert. Upated on 24/08/2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A fluoruracila inibe a divisão celular mediante bloqueio de síntese do DNA (inibição enzimática) e, em menor extensão, do RNA.

Um evidente efeito inibitório sobre o crescimento de vários tumores transplantados foi observado em animais. Na prática clínica, remissões temporárias e parciais associadas a uma melhora subjetiva e alívio da dor, podem ser alcançadas em certos tipos de tumores.

Farmacodinâmica

A fluoruracila é um medicamento antineoplásico, análogo da pirimidina. O metabolismo da fluoruracila bloqueia a reação de metilação do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, interferindo na síntese de DNA e, em menor extensão, inibindo a formação de RNA. Os efeitos da redução da síntese de DNA e RNA ocorrem principalmente nas células que se proliferam mais rapidamente e, portanto, captam mais fluoruracila.

O mecanismo de ação exato de fluoruracila não está bem determinado, mas se acredita que a substância aja como antimetabólico mediante de pelo menos três vias diferentes.

As ações bioquímicas que podem explicar a citotoxicidade do composto são as seguintes: a fluoruracila é convertida à sua correspondente ribosefosfato (5-FUTP), que por sua vez é incorporada ao RNA, inibindo o processamento e a função deste último; um segundo metabólito, o 5-FdUMP, liga-se à timidilato sintetase, inibindo a formação de dTTP, um dos quatro precursores necessários para a síntese do DNA. Assim, o composto interfere com a síntese dos dois ácidos nucleicos, o que explica a sua citotoxicidade. Em terceiro lugar, a fluoruracila inibe a utilização da uracila pré-formada na síntese do RNA, bloqueando a uracila fosfatase. A degradação catabólica do composto ocorre em células normais, porém não em células cancerosas, explicando assim sua ação antineoplásica.

Foi demonstrado que fluoruracila administrada por via parenteral inibe o crescimento de tumores em humanos, e estes efeitos terapêuticos são maiores sobre as células da medula óssea, mucosa intestinal e determinados tumores de mama, reto e cólon.

Farmacocinética

A absorção da fluoruracila a partir do trato gastrointestinal é imprevisível e incompleta, pois ocorre degradação principalmente hepática: assim, seu emprego se dá exclusivamente por via parenteral.

Após administração intravenosa, a fluoruracila se dispersa rapidamente a partir do plasma e é distribuída por tumores, mucosa intestinal, medula óssea, fígado e outros tecidos. Apesar da lipossolubilidade limitada, a substância atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e se distribui para os tecidos cerebrais e líquido. Os estudos de distribuição em animais e em humanos mostraram que as maiores concentrações do fármaco, ou de seus metabólitos são encontradas nos tumores em relação aos tecidos adjacentes, ou aos tecidos normais. Demonstrou-se, também, que existe maior permanência da fluoruracila em alguns tumores, em relação aos tecidos normais do hospedeiro, talvez devido ao catabolismo alterado da uracila. A fluoruracila atravessa a placenta em ratos. Não se sabe se a medicação é excretada no leite humano. A sua meia vida de eliminação do plasma é de aproximadamente 16 minutos (com uma variação entre 8 - 20 minutos) e é dose-dependente. O composto desaparece do plasma em cerca de 3 horas. A conversão da fluoruracila em metabólitos ativos se dá dentro de células específicas.

Cerca de 7% a 20% da dose total injetada é excretada inalterada na urina, em aproximadamente 6 horas. O restante é metabolizado principalmente no fígado e catabolizado como dióxido de carbono respiratório, ureia e a-fluoro-β-alanina. Os metabólitos inativos são excretados na urina, em 3-4 horas.

O emprego de fluoruracila se dá em vários tipos de tumores. O esquema terapêutico pode utilizar o medicamento isoladamente, ou em combinação com outros agentes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida a fluoruracila e/ou aos demais componentes da formulação.

Também é contraindicado em casos de insuficiência hepática, ou renal graves; casos de depressão de medula óssea; pacientes apresentando comprometimento do estado nutricional; pacientes com problemas hematológicos comprovados e graves; durante o primeiro trimestre de gravidez; em pacientes com quadros graves de infecções; em pacientes submetidos a grandes cirurgias.

A fluorouracila não deve ser administrada em combinação com brivudina, sorivudina e seus análogos.

A Brivudina, sorivudina e seus análogos são inibidores potentes da enzima metabolizadora de fluoruracila, a di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deficiência da Di-hidropirimidina Desidrogenase (DPD): pacientes com certas variantes homozigotas ou heterozigotas compostas no gene *DPYD* tem risco aumentado para toxicidades agudas de início precoce e reações adversas graves, incluindo fatais, relacionadas a fluoruracila (como: mucosites, diarreia, neutropenia e neurotoxicidade). A fluoruracila não é recomendada para uso em pacientes sabidamente portadores de certas variantes homozigotas ou heterozigotas compostas no gene *DPYD* que resultem na ausência completa da atividade da DPD. Suspenda ou descontinue permanentemente baseado na avaliação clínica. Nenhuma dose de fluoruracila foi provada como segura em pacientes com ausência completa da atividade da DPD.

Considerar testagem para variantes genéticas do *DPYD* previamente ao início da fluoruracila para reduzir o risco de reações adversas graves, se o estado clínico do paciente permitir e baseado na avaliação clínica. Reações adversas graves podem ocorrer mesmo se nenhuma variante no *DPYD* for identificada. Testes disponíveis para identificar variantes no *DPYD* podem variar em acurácia e metodologia. Deve-se considerar as diretrizes clínicas aplicáveis.

A função renal comprometida pode levar a níveis elevados de uracila no sangue, resultando em um risco aumentado de diagnóstico incorreto em pacientes com deficiência de DPD que apresentam comprometimento renal moderado ou grave.

- A fluoruracila é um irritante e o contato com a pele e membranas mucosas deve ser evitado.
- A fluoruracila é um fármaco de alta toxicidade com uma pequena margem de segurança. Durante o tratamento o acompanhamento laboratorial deve ser feito, relativo a contagens de células da série branca do sangue. Estas contagens devem ser feitas diariamente durante o tratamento, e este deve ser imediatamente interrompido se as contagens de leucócitos atingirem um nível abaixo de 3500 células/mm³, ou se a contagem plaquetária atingir um nível abaixo de 100.000 células/mm³.
- O tratamento com fluoruracila também deve ser interrompido se ocorrer algum dos seguintes sintomas: estomatite (estomatite e lesões correlatas como efeito adverso de outros fármacos antineoplásicos), ou ao primeiro sinal de esofarinite [esofagite ou faringite aguda não especificada como efeito adverso de outros fármacos antineoplásicos, vômito constante (náuseas e vômitos como efeito adverso de outros fármacos antineoplásicos)], diarreias persistentes (alteração do hábito intestinal como efeito adverso de outros fármacos antineoplásicos), ulcerações e/ou hemorragias gastrintestinais (hemorragia gastrintestinal sem outras especificações) ou hemorragias em outros locais (hemorragia não classificada em outra parte).
- Pacientes portadores de comprometimento hepático e/ou renal de leve a moderada intensidade devem receber um acompanhamento mais cuidadoso.

- **Hepatotoxicidade:** várias formas de hepatotoxicidade foram associadas à terapia com fluoruracila. Elevações séricas das transaminases ocorrem em até 70% dos pacientes tratados com cursos cíclicos de fluoruracila, sendo a taxa de anormalidades parcialmente relacionada à dose. As elevações das transaminases são geralmente transitórias e leves, não costumam ultrapassar 5 vezes o limite superior do normal e raramente estão associadas a sintomas. As elevações podem estar associadas à esteatose hepática, o que pode ser demonstrado por imagens hepáticas e confirmado por biópsias hepáticas que mostram graus variáveis de esteatose macrovesicular e inflamação portal. A lesão raramente leva a lesão hepática clinicamente aparente. Foram publicados relatos de casos isolados de lesão hepática aguda clinicamente aparente com icterícia atribuída ao fluoruracila, mas tais casos são raros e a relação com a fluoruracila permanece obscura.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

- Já foram relatadas interferências provocadas pelo emprego da fluoruracila sobre as dosagens laboratoriais de tiroxina total e triiodotironina total; esta possibilidade deve, portanto, ser considerada.
- A administração da medicação foi associada à ocorrência da síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, também conhecida como síndrome mão-pé, que melhora após a interrupção do tratamento, dentro de 5 (cinco) -7 (sete) dias.
- Pode ocorrer vasoespasm coronariano com episódios de angina, em pacientes tratados com fluoruracila, iniciando-se desde alguns minutos até 7 dias (em geral 6 horas), após o início da administração da terceira dose (variação de 1 a 13 doses). Os pacientes com doença coronariana preexistente, podem apresentar risco aumentado de angina durante o tratamento com fluoruracila. A administração de nitratos, ou morfina parece ser eficaz na melhora da dor. O pré-tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio também pode ser eficiente.
- Os efeitos depressores de fluoruracila sobre a medula óssea (hipoplasia medular como efeito adverso de outros fármacos antineoplásicos) podem resultar em aumento da incidência de infecções, retardo na cicatrização e sangramento gengival.
- Mesmo após seleção meticulosa dos pacientes e ajuste cuidadoso das doses, podem ocorrer reações adversas graves e até óbito do paciente 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 antineoplásicos devem ser utilizados apenas em casos nos quais o benefício apresentado compense o risco envolvido, pois, imunossupressão e depressão da medula óssea, são consequências do emprego da maioria destes agentes. Caso alguma infecção apareça, o emprego destes agentes deve ser suspenso. Há também indícios que a imunossupressão prolongada possa vir a estimular o desenvolvimento de neoplasias; assim, o paciente submetido à terapia antineoplásica com imunossupressores deve ser sempre acompanhado, seja clínica, ou laboratorialmente, e a administração de tais fármacos apenas deve ser feita sob a responsabilidade e o acompanhamento de médicos oncologistas habituados à terapia com estes compostos.

O paciente deve ser sempre advertido dos riscos, envolvendo a terapia com estes produtos, devendo ser usado com extrema precaução nos seguintes casos:

- herpes zoster (há risco de induzir a doença generalizada);
- insuficiência hepática (reduz a biotransformação, sendo recomendado nesse caso a redução das doses);
- insuficiência renal (reduz a excreção, sendo recomendado, nesse caso, a redução das doses);
- infiltração de células tumorais na medula;
- extrema atenção deve ser tomada em pacientes que receberam previamente terapia citostática com agentes alquilantes, ou altas doses de radiação.

Mutagenicidade/carcinogenicidade: níveis elevados de fluoruracila produzem conversões oncogênicas em células embrionárias cultivadas de ratos e foram observados efeitos positivos no teste micronuclear, em células da medula óssea de camundongos, e quebra cromossômica em fibroblastos de hamsters *in vitro*. A fluoruracila também se mostrou mutagênica nas cepas de *Salmonella thyphimurium* ta 1533, ta 1537 e ta 1538, e, de *Saccharomyces cerevisiae*.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais, para determinar o potencial carcinogênico de fluoruracila. No entanto, não foram observados efeitos carcinogênicos em estudos em animais com duração de até 1 (um) ano, após administração oral, ou intravenosa da fluoruracila. Não é conhecido o risco carcinogênico em humanos.

Teratogenicidade: a fluoruracila pode causar danos fetais quando administrada em gestantes. Foi demonstrado que o fármaco é teratogênico para 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: fenda palatina, defeitos no esqueleto, deformidades nos apêndices, patas e cauda.

Toxicidade: a brivudina, sorivudina e seus análogos afetam a atividade da DPD, podem causar aumento das concentrações plasmáticas e aumento da toxicidade das fluoropirimidinas (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Portanto, um intervalo de pelo menos 4 semanas entre a administração de fluorouracila e brivudina, sorivudina ou análogos deve ser mantido. No caso de administração acidental dos análogos de nucleósidos em pacientes tratados com fluoruracila, devem ser tomadas medidas eficazes para reduzir a toxicidade do fluorouracila. Recomenda-se hospitalização imediata. Qualquer medida para prevenir infecções sistêmicas e desidratação deve ser iniciada.

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 de 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 gonadal, resultando em amenorreia ou azoospermia pode ocorrer em pacientes que recebem terapêutica antineoplásica, especialmente com agentes alquilantes. Geralmente estes efeitos parecem estar relacionados com as doses e duração da terapêutica e podem ser irreversíveis. O prognóstico do grau de insuficiência da função testicular, ou ovariana é dificultado pelo uso comum de combinações de vários antineoplásicos, o que torna difícil determinar os efeitos dos agentes individualmente. A fluoruracila produz toxicidade reversível das células germinativas.

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

Sempre que possível o tratamento dentário deve ser completado anteriormente ao início da terapêutica ou ser postergado até que o hemograma retorne aos valores normais.

Deve-se orientar o paciente para uma adequada higiene oral durante o tratamento com fluoruracila; a medicação também pode produzir estomatite ulcerativa.

Interferência sobre exames laboratoriais: pode ocorrer aumento das concentrações de fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubinas e desidrogenase láctica. Pode ocorrer, ainda, aumento da excreção urinária do ácido 5-hidroxi-indol acético (resultado falso positivo). As concentrações de albumina plasmática podem estar diminuídas, porque fluoruracila induz à má absorção proteica.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso durante a gravidez:

Categoria de risco D: o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano; no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida e para as quais não existam outros fármacos mais seguros.

Não há estudos adequados utilizando fluoruracila em gestantes e este medicamento 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 para 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 mutagênico, teratogênico e carcinogênico devem ser considerados.

O uso de contraceptivos é recomendado durante a terapia com fármacos citotóxicos.

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 fluoruracila é excretado no leite humano. Considerando que a fluoruracila inibe a síntese de proteínas, do DNA e do RNA, a amamentação deve ser evitada durante o tratamento devido aos riscos para as crianças (vide item 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - "mutagenicidade/ carcinogenicidade").

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso em pediatria: não foram realizados estudos relacionados aos efeitos de fluoruracila na população pediátrica e deste modo a segurança e eficácia deste uso não estão estabelecidas.

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

metotrexato: os estudos experimentais indicam que o metotrexato quando administrado conjuntamente com 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 hepática ou renal não deve ser efetuada, assim como administração conjunta com substâncias que induzam hemorragias ou aumento do tempo de coagulação (analgésicos, anticoagulantes e outros).

folinato de cálcio: o folinato de cálcio pode aumentar a toxicidade de fluoruracila. O uso concomitante de fluoruracila com folinato de cálcio pode resultar em aumento dos efeitos terapêuticos e por isso os dois fármacos podem ser usados concomitantemente com vantagens terapêuticas sendo, neste caso, necessário o ajuste das doses.

Vacinas de vírus mortos: considerando 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 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 apenas 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 de 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.

Análogos nucleosídeos antivirais (brivudina e sorivudina): a enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD) desempenha um papel importante no metabolismo do fluorouracila. Os análogos dos nucleosídeos antivirais brivudina e sorivudina podem induzir um aumento nas concentrações plasmáticas de fluoruracila ou outras fluoropirimidinas, acompanhadas de reações toxicológicas. Portanto, deve ser mantido um intervalo de tempo de no mínimo 4 semanas entre a administração de fluorouracila e brivudina, sorivudina e análogos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar abaixo de 25°C.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Caso um precipitado se formar devido ao armazenamento a baixas temperaturas, convém aquecer cuidadosamente os

frascos-ampola até 60°C, agitando-os em seguida.

A fluoruracila pode ser diluída nas seguintes soluções: cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico 0,9%) e glicose 5%.

Após diluição em cloreto de sódio 0,9% a solução é estável por 7 dias em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Após diluição em glicose 5% a solução é estável por 7 dias em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e/ou diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente e só poderá ser armazenado conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

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.

Características do produto: líquido incolor a levemente amarelado.

Obs: pode haver formação de um precipitado quando exposto à baixas temperaturas. Redissolver o precipitado a 60° C e com vigorosa agitação. Esfriar a temperatura ambiente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração de Flusan[®] (fluoruracila) é exclusivamente intravenosa, podendo ser aplicada por injeção ou infusão. Na administração parenteral a dose diária total não deve exceder 1 g. Flusan[®] (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 Flusan[®] (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, deve-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.

– Flusan[®] (fluoruracila) pode ser usado em combinação com outros antineoplásicos.

– Pacientes em tratamento com fluoruracila que precisarem utilizar brivudina, sorivudina e seus análogos, devem respeitar um intervalo mínimo de 4 semanas, entre a administração de fluorouracila e brivudina, sorivudina ou análogos.

Obs.: As pessoas que preparam e administram os antineoplásicos estão sujeitas a alguns riscos em função do potencial mutagênico, carcinogênico e teratogênico do fármaco; 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.

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.

Inalação e/ou ingestão: procure um médico imediatamente.

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 glicose 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 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 (vide item 5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS), e uma revisão da terapêutica deverá ser efetuada.

– 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 1g/semana.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos efeitos adversos da terapêutica antineoplásica são inevitáveis; representam a ação farmacológica da medicação e auxiliam na titulação individual das doses.

As reações adversas associadas com o uso prolongado da cateterização arterial incluem: isquemia arterial, trombose, hemorragia no local do cateter, obstrução do cateter, embolia, fibromiosite, infecção no local do cateter, abscesso e tromboflebite.

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

Reações comuns (1-10%)

Trato gastrointestinal: anorexia, náuseas e vômitos, estomatite, mucosite (outras lesões e as não-especificadas da mucosa oral), diarreia (alteração do hábito intestinal).

Pele: alopecia.

Sistema hematopoiético: leucopenia c/ neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Reações raras (0,01-0,1%)

Trato gastrointestinal: úlcera, sangramento (hemorragia gastrointestinal sem outra especificação), prejuízo hepatocelular (doença hepática induzida por drogas).

Pele: exantema (erupção cutânea generalizada devido a drogas e medicamentos), dermatite, eritema palmo-plantar, hiperpigmentação (transtorno de pigmentação, não especificado), fotossensibilidade (resposta fototóxica a drogas), urticária.

Sistema nervoso central: ataxia, disartria, nistagmo, confusão, agitação e inquietação e neurite óptica.

Sistema hematopoético: anemia hemolítica não imune, agranulocitose, pancitopenia (hipoplasia medular).

Olhos: lacrimejamento (pode representar estenose do ducto lacrimal).

Outras: Raros: Broncoespasmo, choque anafilático.

Reações muito raras (<0,01%):

Trato gastrointestinal: necrose hepática fatal (doença hepática tóxica com necrose hepática).

Pele: casos isolados de alterações ungueais (distrofia ungueal), incluindo perda das unhas, foram relatados.

Sistema cardiovascular: dor torácica isquêmica, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, isquemia e insuficiência cardíaca, resultando em óbito em raros episódios.

Sistema nervoso central: casos de disfunção cerebelar, extrapiramidal (distonias induzidas por drogas) e cortical, os quais são sempre reversíveis, foram relatados.

Reações desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

Metabolismo: hipertrigliceridemia, deficiência de vitamina B1.

Sistema nervoso central: encefalopatia de Wernicke.

Trato gastrointestinal: enterocolite.

Distúrbios gerais: reação local causada por extravasamento (dor, inchaço, eritema).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A possibilidade de superdose com fluoruracila é incomum, em virtude do modo de administração. Não obstante, as manifestações previstas poderiam ser náuseas e vômito, diarreia, ulceração (úlcera péptica de localização não especificada) e sangramento gastrointestinal (hemorragia gastrointestinal sem outra especificação), depressão da medula óssea (hipoplasia medular), incluindo trombocitopenia, leucopenia e agranulocitose. Não existe nenhuma terapia com antídoto específico.

Pacientes que foram expostos à 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 intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1041

Produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 – Itapevi – SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 30/12/2025.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
europaicendo@eurofarma.com

0800-704-3576



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/12/2015	1119296/15-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
25/07/2016	2114319/16-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
19/06/2018	0490754180	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Ampliação de prazo de validade de 18 meses para 24 meses Dizeres legais Atualização de Farmacêutico Responsável	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
25/04/2019	0370986/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
22/11/2019	3223729/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
07/04/2021	1331984/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações Adversas	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
12/05/2022	4201312/22-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações Dizeres legais	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
04/12/2025	1567254250	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 5. Advertências e precauções Dizeres legais	VPS	Solução injetável 50 mg/mL