

DAFLUBYN
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
50 mg

DAFLUBYN
fosfato de fludarabina

APRESENTAÇÕES

PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL
Daflubyn 50 mg - Embalagens contendo 1, 5 ou 20 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

| | |
|---|--------------|
| | 50 mg |
| fosfato de fludarabina..... | 50 mg |
| Excipientes: manitol, hidróxido de sódio (ajuste de pH) e água para injetáveis..... | q.s. |

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Daflubyn (fosfato de fludarabina) pó liofilizado é indicado para:

- Leucemia linfocítica crônica de células B (B-LLC) sem tratamento anterior;
- Leucemia linfocítica crônica de células B se um tratamento anterior com pelo menos um tratamento padrão para câncer (contendo os chamados agentes alquilantes não tiver funcionado);
- Leucemia linfocítica crônica de células B, cuja doença progrediu durante ou após o tratamento, com pelo menos um tratamento padrão para câncer (contendo os chamados agentes alquilantes).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Daflubyn (fosfato de fludarabina) é um medicamento que impede o crescimento de novas células cancerosas. Todas as células do corpo produzem novas células, idênticas às originais, ao se dividirem. Para fazer isso, o material genético das células (DNA) deve ser copiado e reproduzido. Daflubyn (fosfato de fludarabina) é absorvido pelas células cancerosas e impede a produção de novo DNA.

Em cânceres de glóbulos brancos (tais como leucemia linfocítica crônica), o corpo produz muitos glóbulos brancos (linfócitos) anormais e nódulos linfáticos começam a crescer em várias partes do corpo. Os glóbulos brancos anormais não podem desempenhar suas funções normais de combate à doença, e podem impedir as funções das células sanguíneas saudáveis. Isso pode resultar em infecções, número diminuído de glóbulos vermelhos (anemia), hematomas, sangramento grave ou até falência de órgãos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use Daflubyn (fosfato de fludarabina):

- se você for alérgico (hipersensível) ao fosfato de fludarabina ou a qualquer um dos componentes do produto;
- se a contagem de suas células sanguíneas vermelhas estiver baixa (anemia hemolítica descompensada).

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

Advertências e Precauções

Tome cuidados especiais ao usar Daflubyn (fosfato de fludarabina):

- Se você tiver problemas de saúde, especialmente se a sua medula óssea não estiver trabalhando adequadamente, ou se seu sistema imunológico estiver deprimido ou funcionando mal, ou se houver histórico de infecções graves em função da depressão do sistema imunológico (infecções oportunistas). Os sintomas podem ser: sentir-se muito indisposto, apresentar hematomas incomuns, sangramento além do normal após ferimento ou contrair muitas infecções.

Informe seu médico se alguns desses sintomas se aplicarem a você antes do tratamento. Ele pode decidir não tratá-lo com este medicamento ou pode dar-lhe algum tratamento adicional.

Você fará exames regulares de sangue e será acompanhado de perto enquanto estiver sendo tratado com fosfato de fludarabina.

- Se você precisar de uma transfusão de sangue e estiver sendo (ou tiver sido) tratado(a) com fosfato de fludarabina, avise seu médico. Ele garantirá que você receba somente sangue que foi tratado por irradiação. Graves complicações, e até mesmo morte, têm ocorrido devido a transfusões de sangue não irradiado.

- Antes de tomar vacina, fale com seu médico, pois, as vacinas com organismos vivos, devem ser evitadas durante e após o tratamento com fosfato de fludarabina.

- Se você tiver problemas renais, seu médico solicitará exames regulares de laboratório e/ou de sangue para verificar o funcionamento de seus rins. Se seus problemas renais forem graves, este medicamento não será prescrito a você de forma alguma.

- Não há dados disponíveis sobre o uso de fosfato de fludarabina em pacientes com comprometimento do fígado.

Pacientes Idosos

Se você tiver 65 anos de idade ou mais, o funcionamento de seus rins será avaliado antes do início do tratamento. Como há dados limitados disponíveis em pacientes com 75 anos de idade ou mais, esses pacientes serão especialmente acompanhados pelo médico.

Crianças

O fosfato de fludarabina não é recomendado para crianças com menos de 18 anos, pois, sua segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta faixa etária.

Efeito na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Algumas pessoas ficam cansadas, sentem-se fracas, têm visão atrapalhada, tornam-se confusas ou agitadas, ou têm convulsões quando tratadas com fosfato de fludarabina. Não tente dirigir ou operar máquinas até que você tenha certeza de que não está sendo afetado.

Gravidez

O fosfato de fludarabina não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto, se absolutamente necessário, pois, a experiência muito limitada em humanos demonstrou um possível risco de anormalidades no feto, assim como aborto no início da gravidez ou parto prematuro.

Homens e mulheres que são férteis devem usar métodos de contracepção eficaz durante o tratamento e por pelo menos 6 meses após seu término. Não pode ser descartado que fosfato de fludarabina pode prejudicar o feto. Seu médico avaliará cuidadosamente o benefício de seu tratamento contra um possível risco para o feto e, se você estiver grávida, ele somente prescreverá fosfato de fludarabina se claramente necessário.

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

Lactação

Você não deve iniciar a amamentação ou continuar amamentando enquanto estiver em tratamento com fosfato de fludarabina. Não se sabe se este medicamento passa para o leite de mulheres tratadas com fosfato de

fludarabina. Entretanto, em estudos em animais, o princípio ativo fosfato de fludarabina, e/ou seus metabólitos foram encontrados no leite.

Este medicamento pode causar doping.

Interações com outros medicamentos

É especialmente importante avisar seu médico sobre o uso dos seguintes medicamentos:

- Pentostatina (deoxicóformicina), também usada para tratar a leucemia linfocítica crônica de células B. Tomar estes dois medicamentos juntos pode levar a complicações pulmonares graves. Portanto, o uso de fosfato de fludarabina em combinação com pentostatina não é recomendado.

- Dipiridamol, usado para evitar coágulo sanguíneo excessivo, ou outras drogas similares. Elas podem reduzir a eficácia de fosfato de fludarabina.

- Citarabina (Ara-C) usada para tratar leucemia linfática crônica. Se o fosfato de fludarabina for combinado com citarabina, os níveis da forma ativa de fosfato de fludarabina em células leucêmicas podem aumentar. Entretanto, os níveis totais no sangue e sua eliminação do sangue não demonstraram ter se modificado.

Informe ao 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?

Antes da reconstituição, Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Daflubyn (fosfato de fludarabina) é de 18 meses após a data de fabricação.

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

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

Após reconstituição, manter o produto em temperaturas abaixo de 25°C por até 8 horas ou 24 horas quando armazenado entre 2°C e 8°C.

Após diluição, manter o produto em temperaturas abaixo de 25°C, por até 1 hora.

Daflubyn (fosfato de fludarabina) é um pó liofilizado branco, a ser reconstituído com água para injetáveis. Após a reconstituição com água para injetáveis, a solução apresenta-se límpida, incolor e praticamente livre de partículas. A dose requerida é, então, extraída e diluída em uma solução de cloreto de sódio.

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?

Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de terapia de câncer. A dose que você recebe depende de sua área de superfície corporal que é medida em metros quadrados (m²), e é calculada pelo médico a partir de sua altura e seu peso.

Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa. Embora não tenha sido relatado nenhum caso no qual a administração paravascular (fora de veia) de fosfato de fludarabina tenha ocasionado reações adversas locais graves, deve-se evitar a administração paravascular não intencional deste produto.

Não se deve adicionar outros medicamentos à solução para uso intravenoso.

A dose recomendada é 25 mg de fosfato de fludarabina por metro quadrado (m^2) de área de superfície corpórea Administrada diariamente durante 5 dias consecutivos, a cada 28 dias, por via intravenosa. O produto deve ser reconstituído pela adição de 2 mL de água para injetáveis. Cada mL da solução resultante contém 25 mg de fosfato de fludarabina (ver item “**Instruções especiais para preparação para uso intravenoso**”).

A dose necessária (calculada baseando-se na área de superfície corpórea do paciente) deve ser retirada com auxílio de uma seringa. Para injeção intravenosa em bolo, esta dose deve ser posteriormente diluída em 10 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%. Alternativamente, a dose necessária retirada com auxílio de uma seringa pode ser diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% e infundida por aproximadamente 30 minutos.

Quanto tempo dura o tratamento

A duração do tratamento com Daflubyn (fosfato de fludarabina) dependerá do sucesso de seu tratamento e de sua tolerância ao medicamento.

Você receberá a dose calculada por seu médico diariamente, durante 5 dias consecutivos.

Para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC), esse ciclo de tratamento de 5 dias será repetido a cada 28 dias até que seu médico decida que o melhor efeito foi alcançado (geralmente após 6 ciclos).

Instruções especiais para preparação para uso intravenoso

Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser preparado para uso parenteral por adição de água estéril para injetáveis, em condições assépticas. Quando reconstituído com 2 mL de água estéril para injetáveis, o liofilizado deve dissolver-se completamente, no máximo, em 15 segundos. Cada mL da solução resultante contém 25 mg de fosfato de fludarabina, 25 mg de manitol e hidróxido de sódio para ajuste do pH a 7,7. A faixa de pH para o produto final é 7,2 a 8,2. Em estudos clínicos, o produto foi diluído em 100 ou 125 mL de solução de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%.

Após reconstituição, Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser utilizado no prazo máximo de 8 horas se for mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), ou de 24 horas se for mantido em geladeira (entre 2°C e 8°C). Daflubyn (fosfato de fludarabina) não contém agente conservante. Medidas adequadas devem ser tomadas para assegurar a esterilidade da solução reconstituída.

Deve-se ter cautela no manuseio e preparação da solução de Daflubyn (fosfato de fludarabina). O uso de luvas de látex e óculos de segurança é recomendado para se evitar exposição, em caso de quebra do frasco ou outra condição accidental. Se a solução entrar em contato com a pele ou mucosas, a área deve ser lavada cuidadosamente com água e sabão. No caso de contato com os olhos, enxaguá-los cuidadosamente com bastante água. Exposição por inalação deve ser evitada.

Devem ser adotados os procedimentos e medidas pertinentes para adequado manuseio e descarte, observando-se as diretrizes empregadas para medicamentos citotóxicos. Qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada por incineração.

Uso em pacientes com comprometimento renal

A doses devem ser ajustadas para pacientes com função renal reduzida. Se a depuração de creatinina estiver entre 30 e 70 mL/min, a dose deve ser reduzida em até 50 % e a toxicidade avaliada por rigoroso controle hematológico.

O tratamento com Daflubyn (fosfato de fludarabina) é contraindicado se a depuração de creatinina for < 30 mL/min.

Siga a orientação do 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?

O tratamento deve ser realizado durante 5 dias consecutivos. Caso você não possa comparecer ao hospital para receber a medicação conforme recomendado, converse com seu médico.

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?

Como todos os medicamentos, o Daflubyn (fosfato de fludarabina) pode causar efeitos colaterais, embora nem todos apresentem esses efeitos. Se você não tiver certeza o que são os efeitos colaterais descritos abaixo, converse com seu médico.

Alguns efeitos colaterais podem ser fatais. Informe seu médico imediatamente caso você apresente os sintomas a seguir:

- Dificuldade para respirar, tosse ou dor no peito (com ou sem febre). Esses podem ser sinais de problemas no pulmão.
- Palpitações (ficar consciente das batidas de seu coração) ou dores no peito. Esses podem ser sinais de problemas cardíacos.
- Hematoma incomum, sangramento excessivo após ferimentos, ou, se você estiver contraindo muitas infecções. Esses sintomas podem ser causados por um número reduzido de células sanguíneas. Isso também pode levar a um risco aumentado de infecções (graves), causadas por organismos que geralmente não causam doenças em pessoas saudáveis (infecções oportunistas) incluindo uma reativação tardia de vírus, por exemplo, herpes-zoster.
- Dor nas costas, sangue na urina, ou quantidade reduzida de urina. Esses podem ser sinais de síndrome de lise tumoral. Quando a doença é grave, seu corpo pode não ser capaz de livrar-se de todos os produtos resultantes das células destruídas pelo fosfato de fludarabina. Isso é chamado de síndrome de lise tumoral e pode causar falência renal e problemas cardíacos, desde a primeira semana de tratamento. Seu médico estará atento para este fato e pode administrar a você outros medicamentos para ajudar a evitar que isso aconteça.
- Urina de cor vermelha a marrom, erupção cutânea ou bolhas na pele. Durante ou após o tratamento com fosfato de fludarabina, o seu sistema imunológico também pode atacar partes diferentes do seu corpo (o que é chamado de “fenômeno autoimune”), ou seus glóbulos vermelhos (o que é chamado de “hemólise autoimune”). Essas condições podem ser fatais. Se isto ocorrer, seu médico interromperá o tratamento. A maioria dos pacientes que apresenta hemólise autoimune irá apresentá-la novamente quando fosfato de fludarabina for administrado em outra ocasião.
- Qualquer sintoma incomum do seu sistema nervoso tal como visão alterada. Se fosfato de fludarabina for usado na dose recomendada, vários sintomas graves de distúrbio do sistema nervoso, tais como coma, convulsões e agitação podem ocorrer em casos raros. Pode ocorrer confusão, mas ela não é comum. Se fosfato de fludarabina for usado por um longo período de tempo (mais de 6 ciclos de tratamento), seus efeitos a longo prazo sobre o sistema nervoso central não são conhecidos. Entretanto, pacientes tratados com a dose recomendada por até 26 ciclos de tratamento foram capazes de tolerá-lo. Em pacientes recebendo doses quatro vezes a dose recomendada, vários eventos incluindo cegueira, coma e morte foram relatados. Alguns desses sintomas apareceram tarde, até 60 dias ou mais após a interrupção do tratamento. Você será acompanhado de perto no que se refere a sintomas anormais do sistema nervoso.
- Qualquer mudança em sua pele enquanto estiver recebendo este medicamento ou após ter terminado o tratamento. Se você tem ou teve câncer de pele, ele pode piorar ou surgir de novo enquanto você tomar fosfato de fludarabina ou depois disso. Você pode também desenvolver câncer de pele durante ou após a terapia com fosfato de fludarabina, uma vez que ela reduz o mecanismo de defesa de seu corpo.
- Qualquer reação na pele ou mucosas com vermelhidão, inflamação, bolhas e erosão. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson).

Abaixo são listados possíveis efeitos colaterais de acordo com sua incidência. Os efeitos colaterais raros (incidência menor do que 1 a cada 1000 pacientes) foram identificados, principalmente, a partir da experiência pós comercialização.

Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Infecções (algumas graves);
- Infecções em decorrência da depressão do sistema imunológico (infecções oportunistas);
- Infecções dos pulmões (pneumonia);
- Redução do número de plaquetas (trombocitopenia) com a possibilidade de hematomas e sangramentos;
- Redução do número de glóbulos brancos (neutropenia);
- Redução do número de glóbulos vermelhos (anemia);
- Tosse;
- Vômitos, diarréia, sensação de enjôo;
- Febre;
- Sensação de cansaço;
- Fraqueza.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Outros cânceres relacionados ao sangue (síndrome mielodisplásica, leucemia mielóide aguda). A maior parte dos pacientes com essas doenças foi tratada anteriormente ou ao mesmo tempo, ou tratada mais tarde com outras drogas para câncer (agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase) ou terapia com radiação;
- Depressão da medula óssea (mielossupressão);
- Perda de apetite grave levando à perda de peso (anorexia);
- Dormência ou fraqueza nos membros (neuropatia periférica);
- Visão atrapalhada;
- Inflamação da parte interior da boca (estomatite);
- Erupções cutâneas;
- Calafrios;
- Geralmente sentir-se indisposto;
- Inchaço devido à retenção excessiva de líquido (edema);
- Inflamação das membranas mucosas do sistema digestivo da boca ao ânus (mucosite).

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Doença autoimune incluindo:

- Anemia hemolítica autoimune (aumento da destruição de glóbulos vermelhos pelo próprio sistema imune do paciente);
- Púrpura trombocitopênica (aparecimento de descoloração roxa ou púrpura na pele causada pelo sangramento sob a pele associado com redução do número de plaquetas na circulação);
- Pênfigo (um grupo de doenças autoimunes bolhosas que afetam a pele e as membranas mucosas);
- Síndrome de Evans (um transtorno autoimune no qual o corpo produz anticorpos que destroem os glóbulos vermelhos e as plaquetas);
- Hemofilia adquirida [um distúrbio do sangramento com potencial risco de vida causado pelo desenvolvimento de anticorpos direcionados contra os fatores de coagulação, mais frequentemente o fator VIII (FVIII)];
- Síndrome de lise tumoral [incluindo insuficiência renal (redução da função dos rins), hipercalemia (redução dos níveis de potássio no sangue), acidose metabólica (sangue na urina), cristalúria de urato, hiperuricemias (aumento da concentração do ácido úrico no sangue), hiperfosfatemia (aumento da concentração de fósforo no sangue), hipocalcemia (redução nos níveis de cálcio no sangue)];
- Confusão;
- Toxicidade pulmonar: tecido cicatricial por todo o pulmão (fibrose pulmonar), inflamação dos pulmões (pneumonite), fôlego curto (dispneia);
- Sangramento no estômago ou nos intestinos (hemorragia gastrintestinal);
- Níveis anormais das enzimas do pâncreas ou do fígado.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Doenças do sistema linfático devido à infecção viral (doença linfoproliferativa associada a EBV);
- Agitação;
- Convulsões;
- Coma;
- Inflamação ou dano do nervo óptico (neurite óptica; neuropatia óptica);
- Cegueira;
- Insuficiência cardíaca;
- Batimentos cardíacos irregulares (arritmia);
- Câncer de pele;

- Reação da membrana mucosa e/ou pele com vermelhidão, inflamação, formação de bolhas e erosão (síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson).

Reações adversas com frequência não conhecida:

- Sangramento (hemorragia) incluindo:
- Sangramento devido à ruptura de um vaso sanguíneo no cérebro (hemorragia cerebral);
- Sangramento pulmonar (hemorragia pulmonar);
- Cistite hemorrágica (inflamação da bexiga).

Progressão e transformação da doença (por exemplo, síndrome de Richter) tem sido frequentemente relatada em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.

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

Não há tratamento conhecido específico para superdose de fosfato de fludarabina. Caso você receba uma dose excessiva de fosfato de fludarabina, o médico interromperá a administração imediatamente e tratará os sintomas.

Altas doses podem causar redução grave das células sanguíneas e dano irreversível do sistema nervoso central, com sintomas de cegueira tardia, coma e até morte.

Altas doses também são associadas com trombocitopenia (redução do número de plaquetas) e neutropenia (redução do número de glóbulos brancos) graves devido à supressão da medula óssea.

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.

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.0646.0198

Farm. Resp.: Geisa Acetto Cavalari - CRF-SP Nº 33.509

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras
Taboão da Serra – SP
CNPJ: 61.282.661/0001-41
Indústria Brasileira

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/12/2013.
Esta bula foi aprovada em 10/03/2014.**

SAC Bergamo 0800-0113653

 laboratoriobergamo.com.br

DAF_PO LIO SOL INJ_VP_02-1

Histórico de alteração para 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 |
| 10/03/2014 | Versão atual | 10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12 | - | - | - | - | Todos os itens foram revisados, conforme bula padrão | VP/VPS | 50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS 50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS |
| 10/03/2014 | 0168947/14-9 | 10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12 | - | - | - | - | Versão inicial | VP/VPS | 50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS 50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS |