



TABINE

Meizler UCB Biopharma S/A

**Solução injetável
100 mg/mL**

Tabine citarabina

Solução injetável

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Tabine apresenta-se na forma de solução injetável (100 mg/mL) em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 1 mL, 5 mL ou 10 mL.

USO VIA SUBCUTÂNEA, INTRAVENOSA OU INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRATECAL

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

citarabina 100 mg

excipientes: polietilenoglicol 400, trometamol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tabine (citarabina) solução injetável tem sua indicação principal na indução e manutenção da remissão de leucemias não-linfocíticas agudas em adultos e crianças. É também útil no tratamento de outras leucemias, como leucemia linfocítica aguda e leucemia mielocítica crônica (fase blástica).

Tabine pode ser utilizado sozinho ou em combinação com outros agentes antineoplásicos; frequentemente, os melhores resultados são obtidos na terapia combinada. Têm sido curtas as remissões induzidas pelo **Tabine** e não acompanhadas por terapias de manutenção. Em regimes de altas doses com ou sem agentes quimioterápicos adicionais, **Tabine** mostrou-se efetivo para o tratamento de leucemia de alto risco, leucemia refratária e leucemia recidivante aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A associação citarabina/mitoxantrone produziu maiores taxas de resposta quando comparada com citarabina/daunorrubicina, no tratamento de leucemia mieloide aguda, embora sem aumento na sobrevida. Estudo prospectivo, randomizado, de fase 3 que avaliou 489 pacientes demonstrou taxa de resposta de 46,6% e 38%, respectivamente para citarabina/mitoxantrone e citarabina/daunorrubicina. A sobrevida em 5 anos foi de 9% e 6% nos braços com mitoxantrona e daunorrubicina respectivamente, e a sobrevida livre de doença de 39 semanas em ambos os braços (Lowenberg et al, 1998). Estudos demonstram taxas de remissão semelhantes para citarabina e antraciclinas em comparação com amsacrina, no tratamento de leucemias agudas (Legha et al, 1982; Grove et al, 1982).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A citarabina, um nucleosídeo análogo da pirimidina, é um agente antineoplásico que inibe a síntese do ácido desoxirribonucleico. Também apresenta propriedades antivirais e imunossupressoras. Estudos detalhados do mecanismo de citotoxicidade in vitro sugerem que a ação primária da citarabina é a inibição da síntese da desoxicitidina, entretanto, a inibição das citidina quinases e incorporação de um composto nos ácidos nucleicos podem também ser responsáveis pelas ações citostática e citocida do medicamento.

Propriedades Farmacocinéticas

A citarabina é desaminada a arabinofuranosil uracila no fígado e rins. Após administração intravenosa em humanos, apenas 5,8% da dose administrada é excretada inalterada na urina após 12-24 horas; 90% da dose é excretada na forma de produto desaminado. A citarabina parece ser metabolizada rapidamente, principalmente no fígado e eventualmente nos rins. Após uma alta dose única intravenosa, os níveis sanguíneos caem para níveis imensuráveis em 15 minutos na maioria dos pacientes. Alguns pacientes demonstraram níveis imensuráveis do fármaco circulante 5 minutos após a injeção.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

A principal toxicidade dose-limitante da citarabina observada nas espécies testadas foi mielossupressão, manifestada por megaloblastose, reticulocitopenia, leucopenia e trombocitopenia. Outros órgãos afetados foram o fígado, os rins e o cérebro.

A citarabina produziu dano cromossômico extenso, incluindo quebras cromatoides e transformação maligna de células de roedores in vitro. A citarabina é embriotóxica, teratogênica e apresentou toxicidade peri e pós-natal em várias espécies. Nenhum estudo formal de fertilidade foi reportado, entretanto, anormalidades na cabeça dos espermatozoides foram observadas durante o tratamento com citarabina em camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tabine é contraindicado a pacientes hipersensíveis à citarabina ou a qualquer componente do produto.

Tabine é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tabine deve ser utilizado apenas sob a supervisão de médicos experientes em quimioterapia antineoplásica.

Na terapia de indução, devem estar à disposição do paciente e da equipe médica recursos laboratoriais e de suporte adequados para monitorar a tolerabilidade ao fármaco, proteger e manter pacientes comprometidos pela toxicidade da medicação. O principal efeito tóxico da citarabina é supressão da medula óssea, com leucopenia, trombocitopenia e anemia. A toxicidade menos grave inclui náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, ulceração oral e disfunção hepática.

Para avaliar a adequação da terapia com **Tabine**, o médico deve considerar os possíveis benefícios ao paciente em relação aos conhecidos efeitos tóxicos da citarabina. Antes de decidir quanto à terapia ou iniciar o tratamento, o médico deve se familiarizar com as seguintes informações:

- Efeitos Hematológicos: **Tabine** é um potente supressor da medula óssea; o grau da supressão depende da dose e do esquema terapêutico adotado. A terapia deve ser iniciada com cautela em pacientes com supressão da medula óssea preexistente induzida por medicamentos. Pacientes que receberem este fármaco devem estar sob rigorosa supervisão médica e, durante a terapia de indução, a contagem de leucócitos e plaquetas deve ser feita diariamente. Devem ser realizados, frequentemente, exames da medula óssea após o desaparecimento dos blastos da circulação periférica. Deve-se considerar a suspensão ou modificação do tratamento se a depressão da medula óssea induzida por medicamento resultar em contagem plaquetária inferior a 50.000, ou se a contagem dos granulócitos polimorfonucleares chegar a níveis inferiores a 1.000/mm³. As contagens de elementos figurados do sangue podem continuar diminuindo após a suspensão do medicamento e alcançar valores mais baixos após períodos de 12 a 24 dias da interrupção do tratamento. Se for indicado, reiniciar a terapia quando aparecerem sinais definitivos de recuperação medular. Devem estar à disposição do paciente os recursos para o tratamento de eventuais complicações, possivelmente fatais, advindas da supressão da medula óssea (infecção resultante da granulocitopenia e outras defesas orgânicas prejudicadas, bem como hemorragia devido à trombocitopenia).

Ocorreram reações anafiláticas durante o tratamento com citarabina. Relatou-se anafilaxia, que resultou em parada cardiopulmonar aguda e exigiu ressuscitação. Esse fato ocorreu imediatamente após a administração intravenosa de citarabina.

- Terapia com Altas Doses: após terapia com altas doses de citarabina (2-3 g/m²), relatou-se toxicidade pulmonar, gastrintestinal e do sistema nervoso central, grave, por vezes fatal, diferente daquela observada com os regimes terapêuticos convencionais de citarabina (vide item 9. "Reações Adversas"). Essas reações incluem toxicidade reversível de córnea e conjuntivite hemorrágica, que podem ser evitadas ou diminuídas através da administração profilática de colírio de corticosteroide; disfunção cerebral e cerebelar, geralmente reversível, incluindo alterações de personalidade, sonolência, convulsões e coma; ulceração gastrintestinal grave, incluindo pneumatose cistoide intestinal levando à peritonite, sepse e abscesso hepático; edema pulmonar; lesão hepática com hiperbilirrubinemia aumentada; necrose de alças intestinais e colite necrosante.

Ocorreram casos graves e alguns fatais de toxicidade pulmonar, síndrome da angústia respiratória em adultos e edema pulmonar com esquemas terapêuticos com altas doses de citarabina. Foi observada uma síndrome de angústia respiratória súbita, que progrediu rapidamente a edema pulmonar com cardiomegalia pronunciada radiologicamente após terapia experimental com altas doses de citarabina empregada no tratamento da recaída de leucemia.

Casos de cardiomiopatia com morte subsequente foram relatados após terapia experimental com altas doses de citarabina em combinação com ciclofosfamida, na preparação para transplante de medula óssea. Isso pode ser dependente do esquema posológico.

Ocorreram neuropatias periféricas motoras e sensoriais após a combinação de altas doses de citarabina, daunorrubicina e asparaginase em pacientes adultos com leucemia não-linfocítica aguda. Deve-se observar o surgimento de neuropatias em pacientes tratados com altas doses de citarabina, uma vez que alterações no esquema terapêutico podem ser necessárias para evitar disfunções neurológicas irreversíveis.

Raramente, rash cutâneo grave levando à descamação foi relatado. Alopecia total é mais comumente observada com terapia de altas doses do que com esquemas convencionais de tratamento com **Tabine**.

Quando o medicamento é administrado rapidamente em altas doses por via intravenosa, os pacientes frequentemente sentem náuseas e podem vomitar por várias horas após a injeção. Esse problema tende a ser menos grave quando o medicamento é administrado por infusão.

- Terapias com Doses Convencionais: dor abdominal (peritonite) e colite guaiaco-positiva, com neutropenia e trombocitopenia concomitantes, foram relatadas por pacientes tratados com doses convencionais de citarabina em combinação com outros medicamentos. Estes pacientes responderam a medidas terapêuticas não-cirúrgicas. Foram relatados casos de paralisia ascendente progressiva tardia resultando em morte em crianças com leucemia mieloide aguda tratadas com citarabina, em doses convencionais, por via intravenosa em combinação com outros medicamentos.

- Função Hepática e/ou Renal: o fígado humano, aparentemente, metaboliza parte substancial da dose administrada de **Tabine**. Especialmente pacientes com função renal ou hepática prejudicada podem apresentar uma probabilidade mais alta de toxicidade do sistema nervoso central após tratamento com altas doses de citarabina. **Tabine** deve ser utilizado com cautela e, se possível, em doses reduzidas, nos pacientes com função hepática ou renal prejudicada.

Devem-se realizar avaliações periódicas das funções medular, hepática e renal em pacientes sob tratamento com **Tabine**.

- Neurológicos: casos de reações adversas neurológicas severas que variaram de cefaleia à paralisia, coma e episódios semelhantes a AVC foram relatados, principalmente em jovens e adolescentes aos quais foi administrado **Tabine** por via intravenosa em combinação com metotrexato por via intratecal.

- Síndrome da Lise Tumoral: como outros medicamentos citotóxicos, **Tabine** pode induzir hiperuricemias secundária à rápida lise de células neoplásicas. O clínico deve monitorar os níveis sanguíneos de ácido úrico em seu paciente e estar alerta para o uso das medidas de suporte e farmacológicas necessárias para controlar o problema.

- Pancreatite: foi relatada pancreatite aguda em pacientes tratados com citarabina em combinação com outros fármacos.

- Efeitos Imunossupressores / Aumento da Suscetibilidade às Infecções: a administração de vacinas com抗ígenos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo citarabina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com抗ígenos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo **Tabine**. Vacinas com抗ígenos mortos ou inativos podem ser administradas; no entanto, a resposta à vacina pode estar diminuída.

Uso em Crianças

As advertências e precauções para as crianças são as mesmas daquelas descritas para pacientes adultos.

Uso durante a Gravidez

Não existem estudos sobre o uso de catarabina em mulheres grávidas. A catarabina é teratogênica em algumas espécies animais (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos). O uso do medicamento em mulheres que estão grávidas ou podem engravidar deve ser realizado apenas após serem considerados o benefício potencial e os danos potenciais tanto para mãe quanto para o feto. Mulheres potencialmente férteis devem ser orientadas para evitar a gravidez.

Filhos de mães expostas a catarabina durante a gravidez (monoterapia ou em combinação com outros agentes tóxicos) nasceram normais; alguns deles nasceram prematuros ou com baixo peso. Algumas das crianças normais foram acompanhadas desde a 6ª semana até 7 anos após a exposição, não mostrando qualquer anormalidade. Uma criança aparentemente normal faleceu aos 90 dias de vida devido à gastroenterite.

Anormalidades congênitas foram relatadas, particularmente em casos nos quais o feto foi exposto à catarabina durante o primeiro trimestre da gravidez. Isso inclui defeitos nos membros distais superior e inferior e deformidades nas extremidades e nas orelhas.

Relatos de pancitopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, anormalidades nos eletrólitos, eosinofilia transitória, aumento nos níveis de IgM e hiperpirexia, sepse e morte ocorreram durante o período neonatal com crianças expostas à catarabina in utero. Algumas destas crianças também eram prematuras.

Foram realizados abortos terapêuticos em mulheres em terapia com catarabina. Foram relatados casos de fetos normais e de fetos com baço aumentado e trissomia de cromossomo C no tecido coriônico.

Devido ao perigo potencial de ocorrer anomalias durante a terapia citotóxica, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez, a paciente que estiver grávida ou engravidar durante o tratamento com **Tabine** deve ser orientada quanto ao risco potencial para o feto e a conveniência da continuidade da gravidez. Existe um risco definido, embora consideravelmente reduzido, se o tratamento é iniciado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez. Embora tenham nascido crianças normais de pacientes tratadas com **Tabine** durante os três trimestres de gravidez, recomenda-se o acompanhamento dessas crianças.

Uso durante a Lactação

Não é conhecido se **Tabine** é excretado no leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite materno e devido ao risco potencial de reações adversas graves devido à catarabina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou a medicação, levando-se em conta a importância da medicação para a mãe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de **Tabine** na habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi avaliado sistematicamente.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRATECAL

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Digoxina: foram observados decréscimos reversíveis nas concentrações plasmáticas de digoxina no estado de equilíbrio e na excreção renal de glicosídeos em pacientes recebendo beta-acetildigoxina e esquemas quimioterápicos contendo ciclofosfamida, vincristina e prednisona com ou sem catarabina ou procarbazina. Não houve alterações aparentes nas concentrações plasmáticas de digitoxina no estado de equilíbrio. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos de digoxina em pacientes recebendo esquemas quimioterápicos combinados similares ao acima descrito. A utilização de digitoxina por tais pacientes pode ser uma alternativa.

- Gentamicina: um estudo de interação in vitro entre gentamicina e catarabina mostrou um antagonismo relacionado à catarabina quanto à susceptibilidade de cepas de *K. pneumoniae*. Esse estudo sugere que, em pacientes tratados com catarabina e recebendo gentamicina devido a uma infecção por *K. pneumoniae*, a ausência de uma resposta terapêutica imediata pode indicar a necessidade de uma reavaliação do tratamento antibacteriano.

- Fluorocitosina: evidências clínicas mostraram uma possível inibição da eficácia da terapia com fluorocitosina pela catarabina, possivelmente devido à potencial inibição competitiva de sua captação. Vide informações adicionais no item 8. Posologia e Modo de Usar - Compatibilidades e Incompatibilidades.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C e 30°C) e protegido da luz. O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada. O prazo de validade deste medicamento é de 18 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e data de fabricação: vide embalagem.

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

Antes de usar, observe o aspecto de medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tabine não é ativo por via oral. A posologia e o método de administração variam de acordo com o esquema terapêutico a ser utilizado. **Tabine** pode ser administrado por via intravenosa, infusão intravenosa contínua e subcutânea.

Em alguns pacientes ocorreu tromboflebite no local da injeção ou da infusão; raramente relatou-se dor e inflamação nos locais da injeção subcutânea. Na maioria dos casos, a medicação foi bem tolerada.

Os pacientes podem tolerar doses totais maiores quando recebem o medicamento por injeção intravenosa rápida do que quando o recebem por infusão lenta. Esse fenômeno está relacionado com a rápida inativação do **Tabine** e com a curta exposição das células normais e neoplásicas suscetíveis a níveis significativos do medicamento, após injeção rápida. Células normais e neoplásicas

respondem aparentemente de modo paralelo a esses diferentes modos de administração; nenhuma vantagem clínica expressiva foi demonstrada para qualquer um deles.

- Doses convencionais: na terapia de indução de leucemia não-linfocítica aguda, a dose habitual de **Tabine** em combinação com outros agentes quimioterápicos antineoplásicos é de 100 mg/m²/dia por infusão intravenosa contínua (dias 1 - 7) ou 100 mg/m² IV a cada 12 horas (dias 1 - 7).

- Doses altas: 2-3 g/m² por infusão intravenosa a cada 12 horas por 1-3 horas durante 2-6 dias com ou sem agentes quimioterápicos adicionais.

- Doses subcutâneas: em geral a dose é de 20 – 100 mg/m² dependendo da indicação do tratamento e do regime posológico utilizado.

Quando citarabina é administrada por via intravenosa num período de poucos dias, existe um risco aumentado de toxicidade espinal; entretanto, quando existe doença associada a risco de morte, o médico deve, a seu critério, decidir sobre o uso concomitante de citarabina por intravenosa.

ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRATECAL

Uso em Crianças:

Similar ao uso em adultos.

Uso em Idosos:

Não são conhecidas até o momento recomendações especiais para os pacientes idosos, aplicando-se as informações técnicas já descritas.

Preparação da solução para infusão:

Como regra geral, antes de sua administração, as medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto a partículas em suspensão e descoloração, quando a solução e o frasco o permitirem.

Devem ser tomadas as devidas precauções na preparação e descarte das soluções contendo quimioterápicos antineoplásicos. Foram publicadas diversas normas e procedimentos nesse sentido, embora não haja uma concordância geral quanto à necessidade ou conveniência desses procedimentos.

Pode-se utilizar seringas com ajuste "Luer-Lock" e de largo diâmetro interno para minimizar a pressão e eventual formação de aerossol. A formação de aerossol pode ser diminuída pela utilização, durante a preparação, de agulha com respiro. Podem ocorrer reações cutâneas associadas com a exposição accidental ao produto. Não se recomenda a manipulação de agentes citotóxicos, como a citarabina, por mulheres grávidas.

Compatibilidades e Incompatibilidades:

Tabine é compatível com a maioria das soluções fisiológicas, incluindo solução de cloreto de sódio 0,9% e solução de glicose 5%.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança (vide item 5. Advertências e Precauções):

Sistemas sanguíneo e linfático: como **Tabine** é um supressor da medula óssea, pode ocorrer anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastose e redução de reticulócitos como resultado de sua administração. A gravidade dessas reações depende da dose e do esquema terapêutico empregados. Pode-se esperar também a ocorrência de alterações celulares na morfologia de esfregaços de medula óssea e de sangue periférico.

Após infusões constantes por 5 dias ou injeções agudas de 50 mg/m² a 600 mg/m², a depressão das células brancas segue um curso bifásico. Independente da contagem inicial, nível de dosagem ou esquema terapêutico, existe uma queda inicial nas primeiras 24 horas, com nadir nos dias 7-9. Segue-se uma leve elevação que atinge seu pico próximo ao décimo segundo dia. Uma segunda e mais profunda queda atinge seu nadir nos dias 15-24. Ocorre, então, uma rápida elevação acima da linha de base nos 10 dias seguintes. A depressão plaquetária é notada em 5 dias, com o pico de depressão ocorrendo entre os dias 12-15. A partir daí, uma rápida elevação acima dos valores basais ocorre nos 10 dias seguintes.

- Infecções e Infestações: infecções virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias ou saprofíticas, em qualquer local do corpo, podem estar associadas ao uso de **Tabine** sozinho ou combinado com outros agentes imunossupressores após doses imunossupressoras que afetem a imunidade celular ou humoral.

Essas infecções podem ser leves, mas também podem ser graves e, às vezes, fatais.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo

- Síndrome da citarabina: essa caracteriza-se por febre, mialgia, dor óssea, ocasionalmente dor torácica, rash maculopapular, conjuntivite e mal-estar. Geralmente ocorre 6-12 horas após a administração do medicamento. Os corticosteroides mostraram ser benéficos no tratamento ou prevenção dessa síndrome.

Se os sintomas forem considerados tratáveis, o uso de corticosteroides deve ser considerado, assim como a continuação da terapia com **Tabine**.

As reações adversas relatadas são listadas abaixo pela Classe de Sistema de Orgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: Muito comuns ($\geq 10\%$), Comuns ($\geq 1\%, < 10\%$),

Incomuns ($\geq 0,1\%, < 1\%$), Raras ($\geq 0,01\%, < 0,1\%$) e Desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela de Reações Adversas

Infecções e Infestações	
Muito comuns	Sepse, pneumonia, infecção ^a
Desconhecidas	Celulite no local da injeção
Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático	
Muito comum	Insuficiência da medula óssea, trombocitopenia, anemia megaloblástica, leucopenia, diminuição na contagem de reticulócitos
Distúrbios do Sistema Imunológico	
Desconhecidas	Reação anafilática, edema alérgico

Distúrbios da Nutrição e Metabolismo				
Desconhecidas	Diminuição do apetite			
Distúrbios do Sistema Nervoso				
Desconhecidas	Neurotoxicidade, neurite, tontura, dor de cabeça			
Distúrbios oculares				
Desconhecidas	Conjuntivite ^b			
Distúrbios Cardíacos				
Desconhecidas	Pericardite			
Distúrbios Vasculares				
Desconhecidas	Tromboflebite			
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais				
Desconhecidas	Dispneia, dor orofaríngea			
Distúrbios Gastrintestinais				
Muito comuns	Estomatite, ulceração da boca, úlcera anal, inflamação anal, diarreia, vômito, náusea, dor abdominal			
Desconhecidas	Pancreatite, úlcera esofágica, esofagite			
Distúrbios Hepatobiliares				
Muito comuns	Função hepática anormal			
Desconhecidas	Icterícia			
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo				
Muito comuns	Alopecia, rash			
Comuns	Úlcera da pele			
Desconhecidas	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, urticária, prurido, efélides			
Distúrbios dos Tecidos Musculoesquelético e Conjuntivo				
Muito comuns	Síndrome de citarabina			
Distúrbios Renais e Urinários				
Desconhecidas	Insuficiência renal, retenção urinária			
Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração				
Muito comuns	Pirexia			
Desconhecidas	Dor torácica, reações no local da injeção ^c			
Investigações				
Muito comuns	Biópsia de medula anormal, teste de esfregaço, sanguíneo anormal			
a – pode ser leve, mas pode ser severa e por vezes fatal				
b – pode ocorrer com um rash e pode ser hemorrágica com a terapia de dose elevada				
c – dor e inflamação no local da injeção subcutânea				

Reações Adversas relatadas em Associação com Terapia em Altas Doses são incluídas na seguinte tabela (vide também item 5. Advertências e Precauções):

Tabela de Reações Adversas (Terapia em Altas Doses)

Infecções e Infestações				
Desconhecidas	Abscesso no fígado			
Desordens Psiquiátricas				
Desconhecidas	Mudança de personalidade ^a			
Distúrbios do Sistema Nervoso				
Muito comuns	Disfunções cerebrais, disfunção cerebelar, sonolência			
Desconhecidas	Coma, convulsão, neuropatia periférica motora, neuropatia sensorial periférica			
Distúrbios Oculares				
Muito comuns	Distúrbios da córnea			
Distúrbios Cardíacos				
Desconhecidas	Cardiomiotipatia ^b			
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais				
Muito comuns	Síndrome de angústia respiratória aguda, edema pulmonar			
Distúrbios Gastrintestinais				
Comuns	Colite necrosante			
Desconhecidas	Necrose gastrintestinal, úlcera gastrintestinal, pneumatose intestinal, peritonite			
Distúrbios Hepatobiliares				
Desconhecidas	Dano hepático, hiperbilirrubinemia			
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo				
Comuns	Esfoliação da pele			
a – mudança de personalidade foi relatada em associação com disfunção cerebral e cerebelar				
b – com morte subsequente				

Outras Reações Adversas

Uma pneumonite intersticial difusa, sem causa evidente, que pode ter sido relacionada à citarabina foi relatada por pacientes tratados com doses experimentais intermediárias de citarabina (1 g/m²) com e sem outros agentes quimioterápicos (meta-AMSA, daunorrubicina, VP-16).

Relatou-se uma síndrome de angústia respiratória aguda rapidamente progredindo para edema pulmonar e cardiomegalia radiograficamente pronunciada, após a administração experimental de citarabina em altas doses, no tratamento de recidiva de leucemia; resultados fatais foram relatados.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto para uma superdosagem de citarabina.

A administração de 12 doses de 4,5 g/m², por infusão intravenosa durante 1 hora, a cada 12 horas causou um aumento inaceitável na toxicidade irreversível do sistema nervoso central e morte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

**III – DIZERES LEGAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA****USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Registro no M.S. n.º: 1.2361.0026

Farmacêutica Responsável:

Lenita A. Alves Gnochi CRF-SP: 14.054

Fabricado por:

Cipla Limited

Plot nº, S-103 to S-105 & S-107 to S-112

Verna Indl. Estate, Verna, Salcette

Goa / Índia

Importado e Distribuído por:

Meizler UCB Biopharma S/A.

Endereço: Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré

CEP.: 06455-000 - Barueri - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14



Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

0302013019 R6 Rev. Junho 2014

Histórico de alteração para bula²⁰

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2014	0486864/14-1	Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	12/06/2014	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML (REST HOSP)
13/1/2014	0023995/14-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/1/2014	0023995/14-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/1/2014	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML (REST HOSP)

5/12/2013	1028580/13-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	5/12/2013	1028580/13-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	5/12/2013	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML (REST HOSP)
01/07/2013	0526977/13-6	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2013	0526977/13-6	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2013	Adequação da Bula do Tabine conforme Bula Padrão do Medicamento Aracytin – Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML (REST HOSP) 100MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML (REST HOSP)