

Libbs

Fauldcita®

Libbs Farmacêutica Ltda.

**Solução injetável
100 mg/ml**

Fauldcita®
citarabina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável contendo 100 mg/mL em embalagens com 5 frascos-ampola com 5 mL (Fauldcita® 500 mg) e com 1 frasco-ampola com 10 mL (Fauldcita® 1 g).

USO INTRAVENOSO, SUBCUTÂNEO, INTRATECAL OU INFUSÃO INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução de Fauldcita® contém 100 mg de citarabina.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fauldcita® 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).

Fauldcita® 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 por Fauldcita® e não acompanhadas por terapias de manutenção.

Em regimes de altas doses com ou sem agentes quimioterápicos adicionais, Fauldcita® mostrou-se efetivo para o tratamento de leucemia de alto risco, leucemia refratária e leucemia recidivante aguda.

Fauldcita® sozinho ou em combinação com outros fármacos (metotrexato, succinato sódico de hidrocortisona) pode ser utilizado por via intratecal para profilaxia e tratamento da leucemia com infiltração meníngea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A associação citarabina/mitoxantrona produziu maiores taxas de resposta quando comparada com citarabina/daunorubicina, 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/daunorubicina. A sobrevida em 5 anos foi de 9% e 6% nos braços com mitoxantrona e daunorubicina 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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral: Fauldcita® 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 de Fauldcita® é a 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 Fauldcita®, 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 informações seguintes:

Efeitos Hematológicos: Fauldcita® 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 (ver 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, convulsão e coma; ulceração gastrintestinal grave, incluindo pneumatoze 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 à 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 Fauldcita®.

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 concomitante 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 intratecal e intravenosa em combinação com outros medicamentos.

Função hepática e/ou renal: o fígado humano, aparentemente, metaboliza parte substancial da dose administrada de Fauldcita®. Especialmente pacientes com função renal ou hepática prejudicada podem apresentar probabilidade mais alta

de toxicidade do sistema nervoso central após tratamento com altas doses de citarabina. Fauldcita® 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 Fauldcita®.

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

Síndrome da lise tumoral: como outros medicamentos citotóxicos, Fauldcita® pode induzir hiperuricemia 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 Fauldcita®. 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 citarabina em mulheres grávidas. A citarabina é teratogênica em algumas espécies animais (ver item “3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos”). O uso do medicamento em mulheres que estão 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 a evitar a gravidez. Filhos de mães expostas à citarabina durante a gravidez (monoterapia ou em combinação com outros medicamentos) nasceram normais; alguns deles nasceram prematuros ou com baixo peso. Algumas das crianças normais foram acompanhadas desde a 6ª semana até os 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 citarabina 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 citarabina *in utero*. Algumas destas crianças também eram prematuras. Foram realizados abortos terapêuticos em mulheres em terapia com citarabina. 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 ocorrerem anomalias durante a terapia citotóxica, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez, a paciente que estiver grávida ou engravidar durante o tratamento com Fauldcita® deve ser orientada quanto ao risco potencial ao 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 citarabina durante os três trimestres de gravidez, recomenda-se o acompanhamento dessas crianças.

Fauldcita® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, 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.

Uso durante a lactação: não é conhecido se Fauldcita® é excretado no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao risco potencial de reações adversas graves devido à citarabina 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 Fauldcita® na habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi avaliado sistematicamente.

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 citarabina 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 citarabina mostrou um antagonismo relacionado à citarabina quanto à susceptibilidade de cepas de *K. pneumoniae*. Esse estudo sugere que, em pacientes tratados com citarabina 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 citarabina, possivelmente devido à potencial inibição competitiva de sua captação.
Ver informações adicionais no item “8. Posologia e Modo de Usar - Compatibilidades e Incompatibilidades.”
- **metotrexato:** citarabina administrada via intravenosa concomitantemente com metotrexato via intratecal pode aumentar o risco de reações adversas neurológicas severas como dor de cabeça, paralisia, coma e episódios semelhantes a AVC.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz.

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.

Fauldcita® solução injetável, quando diluída com água para injeção, solução glicosada a 5%, solução fisiológica a 0,9% ou solução de Ringer lactato, demonstrou reter sua potência por um período de 24 horas, quando mantida em temperatura abaixo de 25°C. A duração da infusão não deve ser superior a 24 horas. Após este período, todos os resíduos devem ser descartados. Fauldcita® não contém qualquer agente conservante, por isso, para evitar a possibilidade de contaminação microbiológica, deve iniciar-se a administração da infusão logo após a sua preparação.

Fauldcita® é uma solução límpida e incolor, isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fauldcita® não é ativo por via oral. A posologia e o método de administração variam de acordo com o esquema a ser terapêutico utilizado. Fauldcita® pode ser administrado por infusão ou por injeção intravenosa, por via subcutânea ou intratecal.

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.

A administração subcutânea é satisfatória para manutenção das remissões; o valor da terapia de indução por essa via é incerto.

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 da citarabina 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 Fauldcita® 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 20-100 mg/m² dependendo da indicação do tratamento e do regime posológico utilizado.

– Uso intratecal para tratamento de leucemia com infiltração meníngea:

A citarabina foi utilizada por via intratecal para tratamento de leucemia aguda dose que variam de 5 mg/m² e 75 mg/m² de superfície corpórea do paciente. A frequência de administração do medicamento variou de uma vez ao dia por 4 dias até uma vez a cada 4 dias. A dose mais frequentemente utilizada foi de 30 mg/m² a cada 4 dias até que os achados no líquido cérebro-espinal fossem normais, seguida por um tratamento adicional. O regime de doses é usualmente determinado pelo tipo e gravidade das manifestações no sistema nervoso central e pela resposta à terapia prévia (ver “item 5. Advertências e Precauções”). A citarabina foi utilizada por via intratecal em associação com succinato sódico de hidrocortisona e metotrexato, ambos como profilaxia em crianças recém-diagnosticadas com leucemia linfocítica aguda, bem como no tratamento de leucemia com infiltração meníngea. Sullivan reportou que a terapia profilática tripla previniu doenças do sistema nervoso tardias apresentando índices de cura e sobrevida global similares aos daqueles pacientes nos quais a radiação no sistema nervoso central e o metotrexato por via intratecal foram usados com profilaxia inicial. As doses utilizadas nesta terapia foram 30 mg/m² de citarabina, 15 mg/m² de succinato sódico de hidrocortisona e 15 mg/m² de metotrexato. O médico deve estar familiarizado com este relato antes de iniciar a terapia. A terapia profilática tripla após tratamento bem sucedido do episódio meníngeo agudo pode ser útil. O médico deve estar familiarizado com a literatura atual antes de instituir este programa. O uso de citarabina por via intratecal pode causar toxicidade sistêmica, recomendando-se cuidadoso monitoramento do sistema hematopoiético. Pode ser necessária a alteração da terapia antileucêmica. Raramente ocorre toxicidade significativa (ver item “5. Advertências e Precauções”). Quando a citarabina é administrada por ambas as vias intratecal e 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 via intratecal ou intravenosa. O envolvimento leucêmico focal

do sistema nervoso central pode não responder à catarabina por via intratecal, podendo ser melhor tratado com radioterapia.

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

Atenção: PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRATECAL, FAULDCITA® NÃO DEVE SER DILUÍDO COM SOLUÇÕES CONTENDO CONSERVANTES.

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 recipiente 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 a 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 catarabina, por mulheres grávidas.

- Compatibilidades e Incompatibilidades

Fauldcita® é compatível com a maioria das soluções fisiológicas, incluindo solução de cloreto de sódio 0,9% e solução de glicose 5%. A catarabina é estável por 8 horas nas seguintes combinações com concentrações específicas, em glicose 5%: catarabina 0,8 mg/mL e cefalotina sódica 1,0 mg/mL; catarabina 0,4 mg/mL e fosfato sódico de prednisolona 0,2 mg/mL; catarabina 16 mcg/mL e sulfato de vincristina 4 mcg/mL. A catarabina também é fisicamente compatível com metotrexato. A catarabina é fisicamente incompatível com heparina, 5-fluoruracila, insulina, penicilinas como oxacilina e penicilina-G, nafcilina sódica e succinato sódico de metilprednisolona. Não são conhecidos outros dados relativos a incompatibilidades. Fauldcita® não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os compatíveis mencionados anteriormente. A compatibilidade deve ser assegurada antes de misturar Fauldcita® com qualquer outra substância.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do Perfil de Segurança (ver item “5. Advertências e Precauções”)

Sistemas sanguíneo e linfático: como a catarabina é uma supressora 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 em esfregaços de medula óssea e de sangue periférico. Após infusões constantes por 5 (cinco) 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 cinco 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 catarabina sozinha ou combinada com outros agentes imunossupressores após doses imunossuppressoras que afetem a imunidade celular ou humorai. Essas infecções podem ser leves, mas também graves e às vezes fatais.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: **Síndrome da catarabina:** 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 Fauldcita®.

As reações adversas relatadas são listadas abaixo pela Classe de Sistema de Órgãos 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 comuns	Insuficiência da medula óssea, trombocitopenia, anemia, 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, <i>rash</i> .
Comuns	Úlcera da pele.
Desconhecidas	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, urticaria, prurido, efélides.
Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo:	
Muito comuns	Síndrome da 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 óssea 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 (ver item “5. Advertências e Precauções”):

Tabela de Reações Adversas (Terapia em Altas Doses)

Infecções e Infestações:	
Desconhecidas	Abcesso do fígado.
Distúrbios Psiquiátricos:	
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	Cardiompatia ^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/m^2) 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.

- Uso intratecal

As reações adversas mais frequentemente reportadas após a administração intratecal foram náusea, vômito e febre; estas reações foram leves e autolimitadas. Foi reportada ainda paraplegia. A leucoencefalopatia necrosante com ou sem convulsão foi relatada; em alguns destes casos os pacientes estavam sendo tratados com metotrexato e/ou hidrocortisona via intratecal e através de irradiação do sistema nervoso central. Neurotoxicidade isolada foi relatada. Ocorreu cegueira em 2 (dois) pacientes em remissão, cujos tratamentos consistiam da combinação sistêmica de quimioterápicos, irradiação profilática do sistema nervoso central e uso de citarabina por via intratecal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em 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 $4,5 \text{ g/m}^2$, por infusão intravenosa, durante uma 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.

MS nº: 1.0033.0138

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Uso restrito a hospitais.

Cuidado: agente citotóxico



0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/11/2014		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2014		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2014	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 100 mg/ml
12/03/2014	0178506141	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	0178506141	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia (Advertências) 9. Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável 100 mg/ml
13/12/2013	1053093132	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2013	1053093132	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2013	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Solução injetável 100 mg/ml
13/08/2013	0667575131	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	0667575131	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	Adequação à RDC 47/09	Não se aplica	Solução injetável 100 mg/ml