

Fauldcita<sup>®</sup>

Libbs Farmacêutica Ltda.

Solução injetável  
100 mg/mL

**Fauldcita®**  
citarabina

## **MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

### **APRESENTAÇÕES**

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

### **USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA, SUBCUTÂNEA, 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 injetáveis.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Fauldcita® é principalmente indicado 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) é utilizado por via intratecal para profilaxia e tratamento da leucemia com infiltração meníngea.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### **Leucemia Mieloide Aguda**

A citarabina é um dos agentes individuais mais eficazes no tratamento da leucemia não-linfocítica aguda ou leucemia mieloide aguda (LMA). A citarabina faz parte da maioria dos regimes de indução em LMA e as doses comumente empregadas são 100-200 mg/m<sup>2</sup> e pode ser coadministrada com outras drogas/quimioterápicos. Até 80% de remissão completa (RC) foi alcançada em pacientes com menos de 40 anos de idade. Apesar da terapia de manutenção, muitos destes pacientes tiveram uma recaída e apenas 20% - 30% dos pacientes obtiveram sobrevida em 5 anos. Assim livre de doença, o desafio é erradicar a doença subclínica em remissão.

A eficácia pode ser melhorada pelo emprego de doses superiores a 100-200 mg/m<sup>2</sup>, particularmente em pacientes que não respondem a regimes de dose padrão ou naqueles que tem recaída. Altas doses de citarabina (HDARAC), de 1-3 g/m<sup>2</sup>, foram empregadas para superar resistência aos medicamentos e penetrar no SNC. A citarabina pode ser administrada sozinha como um tratamento de indução ou em combinação com antraciclinas, ansacrina ou L-asparaginase (ASP). Foram observadas taxas RC de 25% - 84%.

Altas doses de citarabina em combinação com etoposídeo e daunorrubicina são eficazes no tratamento de LMA. Taxas de RC 82,4% e 74,8% foram observadas em pacientes com idade mais jovens do que 46 anos e para os pacientes com idade de 46 anos e mais velhos, respectivamente. Uma alta dose de citarabina em regime de consolidação produziu resultados superiores em pacientes com LMA com idade acima de 60 anos com citogenética de risco intermediário.

A citarabina em combinação com análogos da purina e antraciclinas foi eficaz em pacientes com LMA que recaíram ou que não foram tratados previamente. Altas doses de citarabina também foram administradas no tratamento pós-remissão de leucemias e observaram-se melhorias na duração média da remissão e sobrevida livre de doença. Em sua pesquisa, Schiller *et al* utilizou citarabina numa dose de 200-500 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa em 2-3 cursos, intermitente ou continuamente até 7 dias, em 123 pacientes adultos. O período de acompanhamento médio de 4,8 anos mostrou que 40 pacientes ficaram vivos (28 em RC), com uma duração mediana de 12,8 meses e a sobrevida livre de doença aos 5 anos de 26% ± 8%. Eles sugeriram que a idade acima de 45 anos e sexo masculino foram fatores prognósticos negativos.

A citarabina foi eficaz em combinação com fludarabina e ansacrina, seguida de regimes de condicionamento de intensidade reduzida e transplante alogênico de células hematopoiéticas estaminais em pacientes com LMA refratária ou recidivante.

A citarabina em combinação com inibidores da topoisomerase (ansacrina, mitoxantrona), análogos da purina e do fator estimulante de colônia granulócitos, demonstraram atividade encorajadora no tratamento da LMA.

Estudos combinando gentuzumabe ozogamicina, homoharringtonina, antraciclina, vorinostate e citarabina encontraram resultados eficazes no tratamento da LMA.

O uso de uma dose intermediária de Ara-C ( $1\text{g/m}^2$  de  $12\text{h} \times 12\text{h}$ ) verificou-se ser eficaz no tratamento principalmente da falha e recaída da LMA, leucemia linfocítica aguda (LLA) e linfoma não-Hodgkin linfoblástico.

A citarabina em baixas doses (LD-AraC) é considerada como o padrão de tratamento em doentes idosos com leucemia mieloide aguda (LMA) que não podem receber quimioterapia intensiva. Entre 2000 e 2014, 60 pacientes receberam 20 mg uma ou duas vezes ao dia por via subcutânea durante 10 dias consecutivos a cada 4-6 semanas. Taxa de remissão completa com LD-AraC foi de 7% versus 56% com quimioterapia intensiva e 21% com agentes de hipometilação. Sobrevida global (SG) mediana dos pacientes tratados com LD-AraC foi de 9,6 meses com SG de 12% em 3 anos. Sobrevida com LD-AraC foi melhor do que com apenas os melhores cuidados de suporte - BSC ( $P = 0,001$ ). Apesar de não ser estatisticamente significativa, agentes quimioterápicos e hipometilantes em dose intensa tendem a ser melhor do que LD-AraC em termos de SG (mediana: 12,4 meses e 16,1 meses, respectivamente). Apesar de uma tendência a favor de esquemas intensivos de agentes quimioterápicos e hipometilantes sobre LD-AraC, nenhuma vantagem real foi demonstrada, enquanto LD-AraC mostrou uma vantagem significativa comparativamente ao BSC.

Ciclos de altas doses de citarabina (HDC) foram associados com maior sobrevida livre de falhas e sobrevida global do que 1 curso de HDC. Os pacientes incluídos no estudo - CALGB - com leucemia mieloide aguda e o cariótipo t (8; 21) foram analisados retrospectivamente para determinar o desfecho após 1 ( $n = 29$ ) 3 ou 4 ciclos ( $n = 21$ ) de HDC. A terapia de indução consistiu em citarabina e daunorrubicina. Terapia de intensificação incluía um curso ou até 4 cursos de citarabina. Todos os pacientes obtiveram uma resposta completa após a terapia de indução. Apenas 4 pacientes tiveram uma recaída da LMA após 3 ou mais cursos de HDC. A sobrevida livre de doença em 5 anos e sobrevida global em 5 anos foram de 38% e 44% após um curso de HDC, respectivamente, e 71% e 76% após 3 ou mais cursos de HDC, respectivamente.

Altas doses de citarabina foram eficazes quando usado com o transplante autólogo de medula óssea (TMO) em um estudo de 60 pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). Os pacientes com LMA em remissão foram primeiramente tratados com dose elevada de citarabina  $3\text{g/m}^2$  como terapia de consolidação. Após a recuperação hematopoiética e avaliação da medula óssea, 44 pacientes foram submetidos ao TMO. A probabilidade cumulativa de 2 anos de sobrevida livre de doença foi de 49% para todos os pacientes que entraram no estudo, e 61% para os pacientes que receberam TMO autólogo. A probabilidade de recaída para todos os pacientes foi de 44%, e 33% para os pacientes que foram submetidos a TMO.

Em uma análise ITT de adolescentes e adultos não tratados previamente (idade entre 16 e 55 anos) com leucemia mieloide aguda (LMA) que receberam quimioterapia de indução padrão, não houve diferenças significativas na sobrevida livre de doença entre os pacientes randomizados para receber altas doses de citarabina ( $n = 117$ ) ou aqueles que se submeteram ao transplante autólogo de medula óssea ( $n = 116$ ), ou aqueles elegíveis que se submeteram ao transplante alogênico de medula ( $n = 113$ ). Sobrevida pós-remissão no grupo que se submeteu a altas doses de citarabina foi melhor do que no grupo de transplante autólogo de medula ( $p = 0,05$ ) ou o grupo de transplante alogênico de medula ( $p = 0,04$ ). A sobrevida global pode ter sido afetada por um maior número de transplante alogênico de medula no grupo submetido à citarabina em dose elevada.

O regime FLAG (fludarabina, citarabina e filgrastim) provocou uma taxa de remissão completa de 56% em uma coorte de 41 pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) de má-prognóstico (resistente, recorrente ou secundária). Os indivíduos receberam um curso de indução única de FLAG, seguido por um curso de consolidação se bem sucedida. O início mediano e duração da remissão completa foram 27 dias e 15 meses, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas de gênero ou relacionadas com a idade nas taxas de resposta. As toxicidades de FLAG foram toleráveis, com uma notável ausência de neurotoxicidade. A sobrevida global mediana desta coorte foi de 11 meses.

O regime de CAT (ciclofosfamida, citarabina, e topotecana) resultou na remissão completa em 17% dos pacientes com leucemia aguda recidivante ou refratária. 52 pacientes tinham leucemia mieloide aguda (LMA - 12 refratárias, 40 recidivantes) e 11 pacientes tiveram leucemia linfocítica aguda (LLA - 3 refratárias, 8 recidivantes). A remissão completa (RC) foi alcançada em 11 pacientes (10 pacientes com LMA, 1 paciente com LLA). A duração média da RC foi de 9 semanas e sobrevida média foi de 10 semanas; 10% dos pacientes ainda estavam vivos aos 12 meses.

Altas doses de citarabina em associação com mitoxantrona foi eficaz no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) e pacientes com anemia refratária com excesso de blastos em transformação (RAEBIT -  $n = 47$ ). Remissão completa ocorreu em 45% dos pacientes (11 de 14 com LMA em primeira recaída, 4 de 8 com RAEBIT; e 4 de 6 pacientes com LMA) idosos não tratados anteriormente. Após reindução, 8 dos 9 doentes com LMA (menos de 60 anos de idade) foram capazes de submeter-se a terapia intensiva (ou seja, transplante de medula óssea) com recuperação hematológica bem sucedida.

A terapia de combinação com altas doses de etoposídeo e citarabina (sem uma antraciclina) resultou em remissão completa em 26 de 41 pacientes (63%) com leucemia mieloide aguda recidiva ou refratária. A remissão completa também foi observada em 10 dos 18 pacientes (56%) com leucemia linfocítica aguda refratária ou recidivante. Em 9 pacientes com leucemia recorrente após o transplante de medula óssea alogênico, maus resultados foram alcançados em

apenas 2 pacientes que atingiram remissão completa de curta duração. Foram observadas 7 mortes relacionadas com o tratamento. Este estudo indica que a taxa de resposta elevada pode ser conseguida em pacientes com leucemia mieloide aguda recidivante ou refratária, sem a utilização de uma antraciclina.

Doses intermediárias de citarabina, a uma taxa de infusão moderada ao longo de um período de tempo prolongado demonstrou alta eficácia e baixa mortalidade relacionada ao tratamento (leucemia mieloide aguda /n = 40). Foram utilizadas três estratégias de dosagem variantes. No geral, 32 dos 40 pacientes (80%) obtiveram remissão completa (RC) após o tratamento de indução (27 após um único curso e 5 depois de um segundo curso de indução). 2 indivíduos alcançaram remissão parcial e 5 não tiveram resposta. Aos 3 anos, a taxa de sobrevida global estimada foi de 56%, com 47% de todos os pacientes livres de falha do tratamento. 10 dos 32 que alcançaram RC tiveram uma recaída, enquanto 59% daqueles que atingiram RC estavam livres de leucemia após 2 anos. Coleta de células tronco foi bem sucedida em 71% dos elegíveis para altas doses de quimioterapia. A mortalidade relacionada com o tratamento ocorreu em 1 paciente (2,5%).

A adição de citarabina em dose elevada e mitoxantrona (HAM) para o tratamento de crianças com leucemia mieloide aguda de alto risco (LMA; n = 310) produziu uma taxa de remissão completa de 78% e uma probabilidade de sobrevida livre de eventos em 5 anos (SLE) de 44%. Pacientes recém-diagnosticados com LMA com idades entre 0 e 17 anos (n = 471) foram randomizados para terapia de indução com citarabina (Ara-C), daunorrubicina, e etoposídeo (ADE) ou citarabina, idarrubicina e etoposídeo (AIE) imediatamente após o diagnóstico. Após a terapia de indução, os pacientes foram randomizados de acordo com o nível de risco. Pacientes de alto risco (n = 310) receberam HAM seguido de terapia de consolidação ou terapia de consolidação seguido de HAM. Os doentes aleatorizados para HAM precoce (n = 98) atingiram uma RC de 88% e uma probabilidade de SLE em 5 anos de 52% e os doentes randomizados para HAM tardiamente (n = 98) atingiram uma RC de 85% e uma SLE em 5 anos de 45%. Houve uma melhora significativa na RC e na SLE em 5 anos em pacientes de alto risco no presente estudo em comparação com controles históricos de pacientes de alto risco que receberam dois ciclos de intensificação após o tratamento de consolidação com citarabina em altas doses e etoposídeo, mas não receberam HAM (CR = 78% *versus* 68%; p = 0,007; 5 anos EFS = 44% *versus* 33%; p = 0,01).

A fludarabina seguida por citarabina com fator estimulador de colônias de granulócitos (regime FLAG) provocou remissão completa em 70% de 19 crianças (média de idade de 6,4 anos) com leucemia mieloide aguda recidivante ou refratária (LMA) ou leucemia linfocítica aguda (LLA). 20% e 10% foram classificados como respondedores parciais e não respondedores, respectivamente. 13 pacientes receberam transplante de medula óssea. Em uma média de 11,7 meses de seguimento após a terapia FLAG, a taxa de sobrevivência foi de 37%. Os investigadores concluíram que o esquema FLAG é um regime aceitável em termos de eficácia e tolerabilidade nesta população de alto risco, especialmente quando a quimioterapia intensiva prévia predispõe cardiotoxicidade relacionada com a antraciclina.

Remissão completa foi alcançada em 11 de 22 crianças com leucemia mieloide aguda após 2 ciclos de citarabina com daunorrubicina. A terapia de consolidação consistiu de 3 cursos de citarabina mais tioguanina e 1 curso de ciclofosfamida.

A quimioterapia intensiva, incluindo a daunorrubicina, como parte do regime de indução e tratamento, foi semelhante ao transplante autólogo de medula óssea (TMO) na sobrevida livre de eventos em crianças com leucemia mieloide aguda (LMA). As crianças com LMA passaram por duas sessões de quimioterapia de indução que consistia no seguinte esquema: daunorrubicina 45mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 2 e 3; citarabina 100mg/m<sup>2</sup> através de infusão contínua nos dias 1 a 7; tioguanina via oral 100 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 a 7; altas doses de citarabina 3g/m<sup>2</sup> em infusão de 3 horas a cada 12 horas em 6 doses; citarabina intratecal de 40 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8. O segundo ciclo foi repetido no dia 15, mas sem a citarabina. Os pacientes que estavam em remissão foram então randomizados para quimioterapia intensiva ou transplante de medula óssea (TMO). Todos os pacientes foram submetidos a etoposídeo e terapia de consolidação com azacitidina. Quimioterapia intensiva de consolidação consistiu de vários agentes, incluindo a daunorrubicina, a citarabina, tioguanina, etoposídeo, e azacitidina. Dos pacientes elegíveis para a randomização (n = 232), a taxa de sobrevivência livre de eventos em 3 anos foi de 36% para o grupo que realizou quimioterapia intensiva e 38% para o grupo de TMO. No entanto, o grupo TMO apresentou uma menor taxa de recaída (31% *versus* 58%, p inferior a 0,05), mas uma maior taxa de mortalidade relacionada ao tratamento (15% *versus* 2,7%, p inferior a 0,05) do que o grupo que recebeu quimioterapia.

### **Leucemia Mieloide Crônica**

A citarabina em alta dose foi um regime eficaz para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) na fase blástica. Regimes de tratamento com vindesina - prednisolona (VDSP) ou citosina - arabinosídeo - vindesina - prednisolona (VDS-CP) ou citosina-arabinosídeo-vindesina-prednisolona-mercaptopurina-6, devem ser os tratamentos de escolha em pacientes com crise blástica da leucemia mieloide crônica também com morfologia linfóide ou mieloide.

A daunorrubicina combinada com doses fixas de mesilato de imatinibe e citarabina, seguidos pelo transplante de células tronco ou terapia de manutenção com agente único foi bem tolerado e apresentou uma alta taxa de resposta. Mais de 55% dos pacientes obtiveram resposta completa hematológica (RCH).

A adição de citarabina ao imatinibe como uma terapia inicial para doentes com LMC foi associada a uma elevada taxa de resposta molecular completa. As taxas de sobrevida livre de progressão e as taxas de sobrevida global em 5 anos foram de 92% e 96%, respectivamente.

Em pacientes com LMC, a combinação de *interferon* alfa com citarabina demonstrou uma melhora na resposta hematológica completa, resposta citogenética superior e taxas de sobrevida superiores em 3 e 5 anos em comparação com *interferon* alfa isolado.

A combinação de duas vezes por dia de fludarabina e citarabina parece ser ativa, com uma taxa de resposta global de 26% em pacientes com LMA refratária/recidivante, síndrome mielodisplásica de alto risco e na fase blástica da LMC.

A homoharringtonina combinada com citarabina também foi um tratamento eficaz da crise blástica da LMC.

Num estudo de pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) (n = 538), não houve diferença significativa na sobrevivência de 5 anos e a resposta hematológica completa (RHC) aos 6 meses, nos doentes que receberam *interferon* alfa-2a e baixa dose de citarabina e aqueles que receberam *interferon* alfa-2a isoladamente; sobrevida de 5 anos foi de 68% e 65%, respectivamente, e RHC aos 6 meses foi de 62% e 55%, respectivamente. Houve uma diferença significativa na resposta citogenética (MCgR - 66% a 100% para o cromossoma Filadélfia (Ph) metáfases-negativo) entre o *interferon* alfa-2a em associação com citarabina *versus* e-2A alfa isoladamente aos 12 meses (21% contra 13%; p = 0,014) e 24 meses (28% e 18%; p = 0,003).

12 pacientes com menos de 18 anos de idade foram incluídos no estudo randomizado CML 91. Após a aleatorização, 6 doentes receberam *interferon* (IFN) e citarabina (ARA-C 20 mg/m<sup>2</sup> durante 10 dias de cada mês) e 6 pacientes receberam *interferon* isolado. 6 meses após o início do tratamento, a resposta hematológica completa foi obtida em todos os pacientes do grupo de IFN mais Ara-C e em 4 pacientes do grupo de IFN isolado. Uma resposta citogenética superior foi observada em 3 pacientes do grupo de IFN mais Ara-C e em 2 doentes do grupo de IFN isolado. A combinação de IFN e Ara-C induz resposta hematológica completa e respostas citogenéticas superiores e é bem tolerado em pacientes com menos de 18 anos de idade com LMC. Esta combinação pode oferecer uma alternativa ao transplante de medula óssea em crianças na fase crônica da LMC, sem um doador histocompatível.

### Leucemia Linfocítica Aguda

Aos 5 anos, observou-se uma taxa de sobrevida global de 35%, com a administração de um curso de indução de VP16-213 (etoposídeo), ansacrina, dose intermediária de aracitina durante 6 dias, prednisona e metotrexato intratecal, seguido por um ciclo de consolidação com vincristina, ansacrina, alta dose de Ara-C durante 4 dias, prednisona e metotrexato intratecal. A sobrevida livre de doença foi de 45% em 5 anos. A sobrevivência a longo prazo para pacientes com leucemia linfocítica aguda tipo B ou T foi de aproximadamente 60% em comparação com 15% para aqueles com LLA pré-B.

Os adultos com LLA e translocação (1; 19) teve um excelente prognóstico com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina e dexametasona alternadas com metotrexato e altas doses de citarabina. Todos os pacientes (n=12) conseguiram RC, e a taxa de sobrevivência em 3 anos foi de 73%.

Sequenciamento de fludarabina, citarabina, ansacrina, globulina anti-timócitos (GAT-Fresenius) e regime fracionado de irradiação total de corpo foi eficaz em pacientes com LLA refratária ou de alto risco representando uma alternativa viável à ciclofosfamida/irradiação total do corpo especialmente para adultos mais jovens.

A combinação de fludarabina com citarabina, fator estimulante de colônias de granulócitos (FLAG) e doxorrubicina lipossomal não peguila foi usada em um grupo de muito alto risco de crianças para o tratamento da leucemia aguda recidivante ou refratária e resultou num regime eficaz com uma remissão encorajadora.

A irradiação total do corpo em associação com ciclofosfamida e citarabina em dose elevada foi um plano exequível e eficaz de condicionamento para pacientes adultos com LLA, tanto em remissão como em estágios avançados, com uma resposta completa de 63,6%.

Altas doses de citarabina (3g/m<sup>2</sup>) a cada 12 horas - 8 doses, seguidas de um segundo ciclo de 4 doses a partir do dia 21, foi eficaz no tratamento de leucemia meníngea em doentes de alto risco com leucemia linfocítica aguda (LLA) e linfoma não-Hodgkin. Todos os pacientes que atingiram remissão do sistema nervoso central e da medula óssea receberam consolidação em doses mensais com altas doses de citarabina. A remissão completa foi observada em 13 dos 20 pacientes (65%), incluindo um adulto com leucemia granulocítica crônica em crise blástica linfoide.

31 doentes receberam um regime de indução de dose intensa de citarabina por dia (3g/m<sup>2</sup>) durante 5 dias; mitoxantrona (80mg/m<sup>2</sup>), no dia 3, e G-CSF. A resposta completa foi alcançada em 31 pacientes (84%), com uma duração de remissão mediana de 17 meses e a sobrevida média de 20 meses. Toxicidade aceitável foi relatada, no entanto, todos os doentes tiveram neutropenia febril e necessitaram de antibióticos. Os autores sugeriram que este regime se comparou favoravelmente ao esquema incluindo 4-vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorrubicina.

Remissão com toxicidade tolerável foi relatada em 66 pacientes adultos com recidiva ou LLA refratária. A terapia consistia de: primeira fase - vindesina, daunorrubicina, erwinia-asparaginase e prednisona; segunda fase - citarabina e etoposídeo. 64% dos doentes em primeira recidiva teve uma remissão completa. Sobrevida global mediana para o estudo foi de 6,6 meses.

Em um estudo realizado pela Southwest Oncology Group (SWOG), uma taxa de resposta completa (RC) de 68% foi alcançada em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA), utilizando um esquema quimioterápico intensivo; a taxa de RC foi de 35% em pacientes acima de 50 anos de idade e 79% em pacientes com menos de 50 anos de idade. A duração média de remissão, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global foram 22,9, 20,9 e 17,7 meses, respectivamente. Para doentes que atingiram remissão após a indução, a consolidação consistiu de 3 ciclos de citarabina e

metotrexato alternando com 3 ciclos de citarabina e tioguanina. Os pacientes receberam também vincristina, prednisona, e asparaginase seguido por ciclofosfamida; metotrexato intratecal também foi administrado.

### **Leucemia Meníngea**

A utilização de um regime de quimioterapia intratecal intensificada com metotrexato, hidrocortisona e citarabina reduziu o risco de recidiva do sistema nervoso central (SNC) em pacientes pediátricos com leucemia linfocítica aguda. Os pacientes (n = 165) com 18 anos de idade ou mais jovens, receberam tratamento inicial com metotrexato, seguido de terapia de indução da remissão com prednisona, vincristina, daunorrubicina, asparaginase, etoposídeo e citarabina. Após a remissão completa, todos os pacientes receberam terapia de consolidação com o metotrexato em altas doses e mercaptopurina. Foi realizada terapia intratecal com doses adequadas à idade como indução da remissão. 163 dos 165 pacientes obtiveram remissão completa. O risco cumulativo de uma recaída no SNC isolado em 5 anos pós-remissão foi de 1,2% e de qualquer recaída no SNC foi de 3,2%. Os autores atribuem a baixa incidência de recaída no SNC à intensificação precoce da terapia intratecal. A estimativa de sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 80,2%.

A citarabina intratecal tem atividade terapêutica nos casos de leucemia meníngea e foi tolerada por crianças em uma dosagem de 70 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal.

Altas doses de citarabina (HDARAC) foram eficazes por via intratecal na profilaxia e tratamento de leucemia ou linfoma das meninges, eliminando a necessidade de irradiação craniana.

Uma RC de 65% foi alcançada em um subgrupo de pacientes de prognóstico reservado extensivamente pré-tratado onde a dose elevada de citarabina (HDara-C) foi útil numa abordagem relativamente bem tolerada no tratamento de leucemia meníngea, bem como na doença sistêmica em adultos com LLA e linfoma não-Hodgkin.

O tratamento com dose elevada de citarabina (HiDAC)/ASP resultou no completo clareamento do líquido em 6 (86%) de 7 pacientes com doença meníngea.

A combinação de metotrexato intraventricular e citarabina demonstrou uma taxa de resposta completa de mais de 90% em doentes até os 21 anos de idade com leucemia ou linfoma meníngeo recidivante. Os pacientes receberam ambas as drogas através de um cateter Ommaya em 3 fases (indução, consolidação e manutenção) por até 43 meses. 19 pacientes (n = 21) ficaram livres de doença meníngea por uma média de 15 meses. Em geral, o regime foi bem tolerado, com pacientes que experimentam aracnoidite química (6), dor de cabeça leve (6), náusea (2), e confusão (1).

### **Referências**

1. Armentrout SA, Burns CP. Cytosine arabinoside as a single agent in the therapy of adult acute leukemia. *Am J Med Sci* 1974; 268(3):163-8.
2. Keating MJ, Smith TL, McCredie KB, et al. A four-year experience with anthracycline, cytosine arabinoside, vincristine and prednisone combination chemotherapy in 325 adults with acute leukaemia. *Cancer* 1981; 47:2779-88.
3. Omura GA, Vogler WR, Lefante J, et al. Treatment of acute myelogenous leukaemia. Influence of three induction regimens and maintenance with chemotherapy or BCG immunotherapy. *Cancer* 1982; 49:1530-6.
4. Preisler HD, Rustum Y, Henderson ES, et al. Treatment of acute nonlymphocytic leukaemia: use of anthracycline-cytosine arabinoside induction therapy and comparison of two maintenance regimens. *Blood* 1979; 53:455-64.
5. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, et al. Treatment of acute myelocytic leukaemia. A study by Cancer and Leukaemia Group B. *Blood* 1981; 58:1203-12.
6. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukaemia: a CALGB study. *Blood* 1982; 60:454-62.
7. Willemze R, Zwaan FE, Colpin G, et al. High dose cytosine arabinoside in the management of refractory acute leukaemia. *Scand J Haematol* 1982; 29(2):141-6.
8. Schiller G, Gajewski J, Territo M, et al. Long-term outcome of high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukaemia. *Blood* 1992; 80:2977-82.
9. Arlin ZA, Gaddipati J, Ahmed T, et al. Treatment of acute leukaemia with amsacrine and high-dose cytarabine. *Cancer Treatment Reports* 1985; 69:1001-2.
10. Capizzi RL, Poole M, Cooper MR, et al. Treatment of poor-risk acute leukaemia with sequential high-dose ARA-C and asparaginase. *Blood* 1984; 63:694-700.
11. Fiere D, Campos L, Van HV, et al. Intensive timed chemotherapy protocol for 37 resistant or relapsing acute myeloid leukaemias. *Cancer Treatment Reports* 1986; 70:285-6.
12. Gore M, Powles R, Lakhani A, et al. Treatment of relapsed and refractory acute leukaemia with high-dose cytosine arabinoside and etoposide. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1989; 23:373-6.
13. Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, et al. High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukaemia. *Blood* 1983; 62:361-9.
14. Cassileth PA, Begg CB, Silber R, et al. Prolonged unmaintained remission after intensive consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukaemia. *Cancer Treatment Reports* 1987; 71:137-40.

15. Lazarus HM, Vogler WR, Burns CP, et al. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as primary therapy in elderly patients with acute myelogenous leukaemia. A Phase 1-11 study of the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer* 1989; 63:1055-9.
16. Low M, Lee D, Coutsouvelis J, et al. High-dose cytarabine (24 g/m<sup>2</sup>) in combination with idarubicin (HiDAC-3) results in high first-cycle response with limited gastrointestinal toxicity in adult acute myeloid leukaemia. *Intern Med J* 2013; 43(3):294-7.
17. Willemze R, Suciu S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial. *J Clin Oncol* 2013; 32:219-28.
18. Hassanein M, Atenafu EG, Schuh AC, et al. High-dose cytarabine-based consolidation shows superior results for older AML patients with intermediate risk cytogenetics in first complete remission. *Leuk Res* 2013; 37(5):556-60.
19. Kim I, Koh Y, Yoon SS, et al. Fludarabine, cytarabine, and attenuated dose idarubicin (m-FLAI) combination therapy for elderly acute myeloid leukemia patients. *Am J Hematol* 2013; 88(1):10-5.
20. Nazha A, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Clofarabine, idarubicin, and cytarabine (CIA) as frontline therapy for patients ≤60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2013; 88(11):961-6.
21. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(20):2492-9.
22. Krejci M, Doubek M, Dusek J, et al. Combination of fludarabine, amsacrine, and cytarabine followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2013;92(10):1397-403.
23. Schneidawind D, Federmann B, Faul C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2013; 92(10):1389-95.
24. Fong CY, Grigoriadis G, Hocking J, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte-colony stimulating factor and amsacrine: an effective salvage therapy option for acute myeloid leukemia at first relapse. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(2):336-41.
25. Jaglal MV, Duong VH, Bello CM, et al. Cladribine, cytarabine, filgrastim, and mitoxantrone (CLAG-M) compared to standard induction in acute myeloid leukemia from myelodysplastic syndrome after azanucleoside failure. *Leuk Res* 2014; 38(4):443-6.
26. Yu W, Mao L, Qian J, et al. Homoharringtonine in combination with cytarabine and aclarubicin in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: a single-center experience. *Ann Hematol* 2013;92(8):1091-100.
27. Garcia-Manero G, Tambaro FP, Bekele NB, et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30(18):2204-10.
28. Attar EC, Johnson JL, Amrein PC, et al. Bortezomib added to daunorubicin and cytarabine during induction therapy and to intermediate-dose cytarabine for consolidation in patients with previously untreated acute myeloid leukemia age 60 to 75 years: CALGB (Alliance) Study 10502. *J Clin Oncol* 2013; 31(7):923-9.
29. Peters WG, Willemze R, Colly LP. Results of induction and consolidation treatment with intermediate and high-dose ara-C and m-AMSA containing regimens in patients with primarily failed or relapsed acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Haematol Suppl* 1986; 44:7-16.
30. Heiblig M et al. Treatment with Low-Dose Cytarabine in Elderly Patients (Age 70 Years or Older) with Acute Myeloid Leukemia: A Single Institution Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Jan 1; 8(1):e2016009. doi: 10.4084/MJHID.2016.009. eCollection 2016.
31. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al: Patients with t(3;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17(12):3767-3775.
32. Stein AS, O'Donnell MR, Chai A, et al: In vivo purging with high-dose cytarabine followed by high-dose chemoradiotherapy and reinfusion of unpurged bone marrow for adult acute myelogenous leukemia in first complete remission. *J Clin Oncol* 1996; 14:2206-2216.
33. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339(23):1649-1656.
34. Carella AM, Cascavilla N, Greco MM, et al: Treatment of poor risk acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine, and g-CSF (FLAG regimen): a single center study. *Leuk Lymphoma* 2001; 40(3-4):295-303
35. Cortes J, Estey E, Beran M, et al: Cyclophosphamide, ara-C and topotecan (CAT) for patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2000; 36(5-6):479-484.
36. Reece DE, Elmongy MB, Barnett MJ, et al: Chemotherapy with high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone for poor-prognosis myeloid leukemias. *Cancer Invest* 1993; 11:509-516.

37. Gore M, Powles R, Lakhani A, et al: Treatment of relapsed and refractory acute leukaemia with high-dose cytosine arabinoside and etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:373-376.
38. Mantovani L, Hasenclever D, Krahel R, et al: Intermediate-dose cytarabine treatment delivered at moderate infusion rates for de novo acute myeloid leukemia-results of a phase I-II study; the East German Hematology and Oncology Group (OSHO). *Leukemia Lymphoma* 2002; 43(2):265-274.
39. [25] Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al: Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of study Acute Myeloid Leukemia - Berlin-Frankfurt-Munster 93. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2705-2713
40. McCarthy AJ, Pitcher LA, Hann IM, et al: FLAG (Fludarabine, high-dose cytarabine, and g-CSF) for refractory and high-risk relapsed acute leukemia in children. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:411-415.
41. Paton CM, Ekert H, Waters KD, et al: Treatment of acute myeloid leukemia in children. *Aust N Z J Med* 1982; 12:143-146
42. Ravindranath Y, Yeager A, Chang N, et al: Autologous bone marrow transplant versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334:1428-1434.
43. Lacoboni SJ, Plunkett W, Kantarjian HM, et al: High-dose cytosine arabinoside: treatment and cellular pharmacology of chronic myelogenous leukemia blast crisis. *J Clin Oncol* 1986; 4(7):1079-88.
44. Uzuka Y, Saito Y. Treatment of the blastic crisis of chronic myelogenous leukemia with the combination of vindesine and prednisolone, and cytosine arabinoside. *Tohoku J Exp Med* 1983;139(4):419-20.
45. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leuk Res* 2011; 35(6):777-82.
46. Deenik W, Janssen JJ, Van der Holt B, et al. Efficacy of escalated imatinib combined with cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010; 95(6):914-21.
47. Chen R, Ma B, Yang K, et al. Interferon alfa versus interferon alfa Plus cytarabine combination therapy for chronic myeloid leukemia: a meta analysis of randomized controlled trials. *Curr Ther Res Clin Exp* 2011; 72(4):150-63.
48. Jabbour E, Garcia-Manero G, Cortes J, et al. Twice-daily fludarabine and cytarabine combination with or without gentuzumab ozogamicin is effective in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia, high-risk myelodysplastic syndrome, and blast- phase chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12(4):244-51.
49. Li Y, Deng Z, Zhu J, et al. Homoharringtonine combined with cytarabine to treat chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis and its impact on bone marrow CD34+CD7+ cells. *Acta Haematol* 2014; 132(2):172-6.
50. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, et al: A randomized study of interferon-alfa versus interferon-alfa and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99(5):1527-1535.
51. Millot F et al. Alpha-interferon in combination with cytarabine in children with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan; 24(1):18-22.
52. Willemze R, Zijlman JM, den Ottolander GJ, et al. High-dose Ara-C for remission induction and consolidation of previously untreated adults with ALL or lymphoblastic lymphoma. *Ann Hematol* 1995; 70(2):71-4.
53. Garg R, Kantarjian H, Thomas D, et al. Adults with acute lymphoblastic leukemia and translocation (1;19) abnormality have a favorable outcome with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with methotrexate and high-dose cytarabine chemotherapy. *Cancer* 2009; 115(10):2147-54.
54. Zohren F, Czibere A, Bruns I, et al. Fludarabine, amsacrine, high-dose cytarabine and 12 Gy total body irradiation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is effective in patients with relapsed or high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(12):785-92.
55. Quarello P1, Berger M, Rivetti E, et al. FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34(3):208-16.
56. Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Safety and efficacy of total body irradiation, cyclophosphamide, and cytarabine as a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2012;87(4):349-53.
57. Morra E, Lazzarino M, Invernardi D, et al: Systemic high-dose ara-C for the treatment of meningeal leukemia in adult acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4:1207-1211.
58. Weiss M, Maslak P, Feldman E, et al: Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol* 1996; 14:2480-2485.
59. Freund M, Diedrich H, Ganser A, et al: Treatment of relapsed or refractory adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1992; 69:709-716.
60. Hussein KK, Dahlberg S, Head D, et al: Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood* 1999; 73(1):57-63.
61. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, et al: Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 92(2):411-415

62. Wang JJ, Pratt CB. Intrathecal arabinosyl cytosine in meningeal leukaemia. *Cancer* 1970; 25(3):531-4.
63. Frick J, Ritch PS, Hansen RM, et al. Successful treatment of meningeal leukemia using systemic high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol* 1984; 2(5):365-8.
64. Bolwell BJ, Cassileth PA, Gale RP. High dose cytarabine: a review. *Leukaemia* 1988; 2:253-60.
65. Morra E, Lazzarino M, Inverardi D, et al. Systemic high-dose ara-C for the treatment of meningeal leukaemia in adult acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4(8):1207-11
66. Amadori S, Papa G, Avvisati G, et al. Sequential combination of systemic high-dose ara-C and asparaginase for the treatment of central nervous system leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 2(2):98-101.
67. Moser AM, Adamson PC, Gillespie AJ, et al: Intraventricular concentration times time (C x T) methotrexate and cytarabine for patients with recurrent meningeal leukemia and lymphoma. *Cancer* 1999; 85:511-516.

### 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 desoxicidina, entretanto, a inibição das citidina quinases e incorporação de um composto nos ácidos nucleicos podem também ser responsáveis pelas ações citostáticas e citocidas 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<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes hipersensíveis à citarabina ou a qualquer componente do produto.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Geral:** a citarabina deve ser utilizada apenas por 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 citarabina 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. 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:** a citarabina 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/mm<sup>3</sup>. As contagens de elementos figurados do sangue periférico podem continuar diminuindo após a suspensão do medicamento e alcançar valores mais baixos após períodos de 12 a 24 dias de interrupção do tratamento. Quando 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 secundária 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/m<sup>2</sup>) relatou-se toxicidade pulmonar, gastrointestinal e do sistema nervoso central, grave, por vezes fatal (diferente daquela observada com os regimes

terapêuticos convencionais de citarabina). 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 gastrointestinal grave, incluindo pneumatose cística 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 severo levando à descamação foi relatado. Alopecia total é mais comumente observada com terapia de altas doses do que com esquemas convencionais de tratamento com citarabina.

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 se o medicamento for administrado por infusão.

**Terapias com doses convencionais:** dor abdominal (peritonite) e colite guáico-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 (LMA) 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 citarabina. 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. A citarabina deve ser utilizada 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 citarabina.

**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 citarabina por via intravenosa em combinação com metotrexato por via intratecal.

**Síndrome da lise tumoral:** como outros medicamentos citotóxicos, a citarabina 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 antígenos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo citarabina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com antígenos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo citarabina. Vacinas com antígenos 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.

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

**Uso durante a gravidez:** não existem estudos sobre o uso de citarabina em mulheres grávidas. A citarabina 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 que 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 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 7 anos após a exposição, não mostrando 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 superiores e inferiores 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* útero. 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 ocorrer anomalias durante a terapia citotóxica, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez, a paciente que estiver grávida ou engravidar durante o tratamento com citarabina 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 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. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Uso durante a lactação:** não é conhecido se este medicamento 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 da citarabina 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 procarbazona. 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. 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. Isto possivelmente ocorre devido a potencial inibição competitiva de sua captação.

- **metotrexato:** citarabina administrada via intravenosa concomitantemente com metotrexato via intratecal pode aumentar o risco de reações adversas neurológicas graves como dor de cabeça, paralisia, coma e episódios semelhantes a AVC (ver item “5. Advertências e Precauções”).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade deste medicamento é de 24 (vinte e quatro) meses.

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

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 e protegida da luz. 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.

**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 terapêutico a ser 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, entretanto, a medicação foi bem tolerada.

Os pacientes podem tolerar doses totais maiores quando recebem o medicamento por injeção intravenosa rápida quando comparado por infusão lenta. Esse fenômeno está relacionado com a rápida inativação do Fauldcita® e com a curta exposição das células normais e neoplásicas susceptíveis 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/m<sup>2</sup>/dia por infusão intravenosa contínua (dias 1 - 7) ou 100 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 12 horas (dias 1 - 7).

**Doses altas:** 2-3 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dependendo da indicação do tratamento e do regime posológico utilizado.

A literatura deve ser consultada sobre as recomendações atuais para o uso em leucemia.

#### Uso intratecal para leucemia meníngea

Fauldcita® tem sido utilizado por via intratecal em leucemia aguda em doses que variam de 5 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea. A frequência de administração variou de uma vez ao dia por 4 dias a uma vez a cada 4 dias. A dose mais frequentemente usada foi de 30 mg/m<sup>2</sup> a cada 4 dias até que os achados no líquido cérebro-espinhal 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.

Fauldcita® tem sido utilizado 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 preveniu doenças do sistema nervoso central 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 do sistema nervoso central. As doses utilizadas nesta terapia foram 30 mg/m<sup>2</sup> de citarabina, 15 mg/m<sup>2</sup> de succinato sódico de hidrocortisona e 15 mg/m<sup>2</sup> de metotrexato (uma dose única máxima absoluta de 15 mg de metotrexato). O médico deve estar ciente deste regime de dose e notar que a dosagem de metotrexato em pacientes pediátricos é diferente, com base na idade ao invés de área de superfície corporal.

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 Fauldcita® por via intratecal pode causar toxicidade sistêmica, recomendando-se um cuidadoso monitoramento do sistema hemopoiético. Pode ser necessária a alteração da terapia antileucêmica. Raramente ocorre toxicidade significativa (ver itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”). Quando Fauldcita® é administrado 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 Fauldcita® por via intratecal e intravenosa.

O envolvimento leucêmico focal do sistema nervoso central pode não responder ao Fauldcita® por via intratecal, podendo ser melhor o tratamento com radioterapia.

#### Compatibilidades a medicamentos

O Fauldcita® é compatível com os seguintes medicamentos, em concentrações específicas, em glicose 5% em água durante 8 horas: citarabina 0,8 mg/mL e cefalotina sódica 1,0 mg/mL; citarabina 0,4 mg/mL e fosfato sódico de prednisolona 0,2 mg/mL; citarabina 16 mcg/mL e sulfato de vincristina 4 mcg/mL. Fauldcita® também é fisicamente compatível com metotrexato.

**Uso em crianças:** semelhante 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.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

**Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático:** como a citarabina 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. Pode-se esperar 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/m<sup>2</sup> a 600 mg/m<sup>2</sup>, a depressão das células brancas segue um curso bifásico. Independente da contagem inicial, do nível de dosagem ou esquema terapêutico, existe uma queda inicial nas primeiras 24 horas, com nadir nos dias 7-9. Segue-se uma ligeira 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 saprofitas, em qualquer local do corpo, podem estar associadas ao uso de citarabina sozinha ou combinada com outros agentes imunossupressores após doses imunossupressoras que afetem a imunidade celular ou humoral. Essas infecções podem ser leves, mas também graves e, às vezes, fatais.

#### **Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo**

**Síndrome da citarabina:** a síndrome da citarabina foi descrita por Castleberry. Esta se caracteriza 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 citarabina.

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 Frequência não conhecida (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

**Tabela de Reações Adversas (Terapia convencional e em altas doses)**

|                                                                |                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecções e infestações</b>                                 |                                                                                                                                     |
| Muito comuns                                                   | Sepse, pneumonia, infecção <sup>a</sup> .                                                                                           |
| Frequência não conhecida                                       | Celulite no local da injeção.                                                                                                       |
| <b>Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático</b>           |                                                                                                                                     |
| Muito comuns                                                   | Insuficiência da medula óssea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, diminuição na contagem de reticulócitos. |
| <b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>                       |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Reação anafilática, edema alérgico.                                                                                                 |
| <b>Distúrbios da Nutrição e Metabolismo</b>                    |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Diminuição do apetite.                                                                                                              |
| <b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>                           |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Neurotoxicidade, neurite, tontura, cefaleia.                                                                                        |
| <b>Distúrbios Oculares</b>                                     |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Conjuntivite <sup>b</sup> .                                                                                                         |
| <b>Distúrbios Cardíacos</b>                                    |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Pericardite.                                                                                                                        |
| <b>Distúrbios Vasculares</b>                                   |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Tromboflebite.                                                                                                                      |
| <b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais</b>      |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Dispneia, dor orofaríngea.                                                                                                          |
| <b>Distúrbios Gastrointestinais</b>                            |                                                                                                                                     |
| Muito comuns                                                   | Estomatite, ulceração da boca, úlcera anal, inflamação anal, diarreia, vômito, náusea, dor abdominal.                               |
| Frequência não conhecida                                       | Pancreatite, úlcera esofágica, esofagite.                                                                                           |
| <b>Distúrbios Hepatobiliares</b>                               |                                                                                                                                     |
| Muito comum                                                    | Função hepática anormal.                                                                                                            |
| Frequência não conhecida                                       | Icterícia.                                                                                                                          |
| <b>Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo</b>                  |                                                                                                                                     |
| Muito comuns                                                   | Alopecia, <i>rash</i> cutâneo.                                                                                                      |
| Comum                                                          | Úlcera da pele.                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, urticária, prurido, efélides.                                                              |
| <b>Distúrbios dos Tecidos Musculoesquelético e Conjuntivo</b>  |                                                                                                                                     |
| Muito comum                                                    | Síndrome da citarabina.                                                                                                             |
| <b>Distúrbios Renais e Urinários</b>                           |                                                                                                                                     |
| Frequência não conhecida                                       | Insuficiência renal, retenção urinária.                                                                                             |
| <b>Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração</b> |                                                                                                                                     |
| Muito comum                                                    | Pirexia.                                                                                                                            |
| Frequência não conhecida                                       | Dor torácica, reações no local da injeção <sup>c</sup> .                                                                            |
| <b>Investigações</b>                                           |                                                                                                                                     |
| Muito comuns                                                   | Biópsia de medula óssea anormal, teste de esfregaço sanguíneo anormal.                                                              |

<sup>a</sup> pode ser leve, mas pode ser severa e por vezes fatal.

<sup>b</sup> pode ocorrer com um *rash* cutâneo e pode ser hemorrágica com a terapia de dose elevada.  
<sup>c</sup> 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)**

|                                                           |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecções e Infestações</b>                            |                                                                                       |
| Frequência não conhecida                                  | Abcesso do fígado.                                                                    |
| <b>Distúrbios Psiquiátricos</b>                           |                                                                                       |
| Frequência não conhecida                                  | Mudança de personalidade <sup>a</sup> .                                               |
| <b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>                      |                                                                                       |
| Muito comuns                                              | Disfunções cerebrais, disfunção cerebelar, sonolência.                                |
| Frequência não conhecida                                  | Coma, convulsão, neuropatia periférica motora, neuropatia sensorial periférica.       |
| <b>Distúrbios Oculares</b>                                |                                                                                       |
| Muito comum                                               | Distúrbios da córnea.                                                                 |
| <b>Distúrbios Cardíacos</b>                               |                                                                                       |
| Frequência não conhecida                                  | Cardiomiopatia <sup>b</sup> .                                                         |
| <b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais</b> |                                                                                       |
| Muito comuns                                              | Síndrome de angústia respiratória aguda, edema pulmonar.                              |
| <b>Distúrbios Gastrointestinais</b>                       |                                                                                       |
| Comum                                                     | Colite necrosante.                                                                    |
| Frequência não conhecida                                  | Necrose gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pneumatose intestinal, peritonite. |
| <b>Distúrbios Hepatobiliares</b>                          |                                                                                       |
| Frequência não conhecida                                  | Dano hepático, hiperbilirrubinemia.                                                   |
| <b>Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo</b>             |                                                                                       |
| Comum                                                     | Esfoliação da pele.                                                                   |

<sup>a</sup> Mudança de personalidade foi relatada em associação com disfunção cerebral e cerebelar.

<sup>b</sup> 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<sup>2</sup>) com e sem outros agentes quimioterápicos (meta-AMSA, daunorrubicina, VP-16).

Relatou-se uma síndrome de angústia respiratória súbita 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 reportado ainda paraplegia. Foi relatada leucoencefalopatia necrosante com ou sem convulsão; em alguns destes casos os pacientes estavam sendo tratados com metotrexato e/ou hidrocortisona também via intratecal, bem como irradiação do sistema nervoso central. Neurotoxicidade isolada foi relatada. Ocorreu cegueira em 2 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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Não existe antídoto para uma superdose de citarabina. A administração de 12 doses de 4,5 g/m<sup>2</sup>, 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  
Farm. Resp.: 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](http://www.libbs.com.br)

**Venda sob prescrição médica. Uso restrito a hospitais.**



### 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  |
| 10/08/2016                    |               | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 10/08/2016                                   |                  | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 10/08/2016        | 8. Posologia e Modo de usar                                                                                    | VP/VPS           | Solução injetável 100 mg/ml |
| 09/05/2016                    | 1713942162    | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 09/05/2016                                   | 1713942162       | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 09/05/2016        | 2. Resultado de eficácia<br>5. Advertências e Precauções<br>8. Posologia e Modo de usar<br>9. Reações Adversas | VP/VPS           | Solução injetável 100 mg/ml |
| 04/12/2015                    | 1059886153    | 10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade | 04/12/2015                                   | 1059886153       | 10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade | 04/12/2015        | - Identificação do medicamento                                                                                 | VP/VPS           | Solução injetável 100 mg/ml |
| 12/11/2014                    | 1025335141    | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | Não se aplica                                | 1025335141       | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 12/11/2014        | 4. Contraindicações<br>5. Advertências e Precauções<br><br>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<br>6. Interações medicamentosas<br>8. Posologia (Advertências)<br>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<br>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 |