

FLUDARA[®]
Genzyme do Brasil Ltda
Pó liófilo injetável
50 mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FLUDARA[®]
fosfato de fludarabina

APRESENTAÇÃO

Pó líofilo injetável 50 mg - cartucho com 5 frascos-ampola.

USO ADULTO. USO INTRAVENOSO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de FLUDARA contém:

fosfato de fludarabina.....50 mg

Excipientes: manitol e hidróxido de sódio.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

FLUDARA pó líofilo é indicado para o tratamento de:

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use FLUDARA:

- se você for alérgico (hipersensível) ao fosfato de fludarabina ou a qualquer um dos componentes do produto;

- se a contagem de suas células sanguíneas vermelhas estiver baixa (anemia hemolítica descompensada).

- se você for portador de problemas renais graves (depuração de creatinina < 30 mL/min).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de problemas renais graves (depuração de creatinina < 30 mL/min).

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

Advertências e Precauções:

Tome cuidados especiais ao usar FLUDARA:

Neurotoxicidade:

Quando utilizado em doses mais altas nos estudos de seleção de dose em pacientes com leucemia aguda, FLUDARA foi associado com efeitos neurológicos graves, incluindo cegueira (perda da visão), coma e óbito. Os sintomas apareceram 21 a 60 dias após a última dose. Esta toxicidade grave para o sistema nervoso central ocorreu em 36% dos pacientes que receberam doses por via intravenosa (veia), aproximadamente 4 vezes maiores (96mg/m²/dia por 5 a 7 dias) que a dose recomendada. Nos pacientes tratados com as doses recomendadas para LLC, efeitos tóxicos graves para o sistema nervoso central ocorreram raramente (coma, convulsões e agitação) ou com pouca frequência (confusão) (ver item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

A experiência pós-comercialização tem mostrado que pode ocorrer neurotoxicidade mais precocemente ou mais tardiamente do que ocorre nos estudos clínicos. O efeito da administração de forma crônica (contínua) de FLUDARA sobre o sistema nervoso central é desconhecido. Entretanto, os pacientes mostraram tolerância à dose recomendada em alguns estudos por períodos de tratamento relativamente prolongados (até 26 ciclos de terapia).

Seu médico deverá acompanhá-lo quanto a sinais de efeitos neurológicos.

Administração de FLUDARA pode estar associada com alterações neurológicas (Sistema Nervoso Central) denominadas: leucoencefalopatia (grupo de doenças do Sistema nervoso central caracterizadas por comprometimento da mielina (substância presente em algumas células nervosas que facilita a rápida comunicação entre as mesmas) (LEMP), leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível).

Estas podem ocorrer:

- na dose recomendada
 - quando FLUDARA é administrado em seguida, ou em combinação com medicamentos conhecidos por estar associados a LE, LETA ou LEPR,
 - ou quando FLUDARA é administrado em pacientes com outros fatores de risco, tais como irradiação corporal total ou craniana (tratamento com radioterapia no corpo ou crânio), Transplante de Células Hematopoiéticas (transplante de células- tronco), Doença do enxerto contra hospedeiro (síndrome sistêmica que ocorre em pacientes que recebem linfócitos funcionantes de um doador), insuficiência renal (diminuição da capacidade dos rins para eliminar substâncias tóxicas do sangue) ou encefalopatia hepática (complicação de doenças do fígado onde há deterioração da função do cérebro devido ao

aumento de substâncias tóxicas no sangue que o fígado deveria ter eliminado em situações normais) em doses mais elevadas do que a dose recomendada

Os sintomas de LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível podem incluir dores de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais tais como perda de visão, sensorio alterado e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica e papilite (inflamações oculares), confusão, sonolência, agitação, paraparesia (perda de força das pernas)/quadriparesia (perda de força dos braços e pernas), espasticidade muscular (aumento do tônus e dos reflexos musculares) e incontinência (dificuldade em controlar a urina).

LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível podem ser irreversíveis, com risco de vida, ou fatais. Sempre que houver suspeita, o tratamento com fludarabina deve ser interrompido. Os pacientes devem ser acompanhados e devem ser submetidos a exames de imagem do cérebro, preferencialmente utilizando Imagem por Ressonância Magnética. Se o diagnóstico for confirmado, a terapia com fludarabina deve ser interrompida de forma permanente.

Condições gerais de saúde alterada

Em pacientes com alteração do estado de saúde, FLUDARA deve ser administrado com cautela e após criteriosa avaliação da relação risco/benefício. Isto se aplica especialmente no caso de pacientes com grave alteração da função da medula óssea [trombocitopenia anemia e/ou granulocitopenia (diminuição dos glóbulos brancos)], imunodeficiência (deficiência do sistema imunológico para combater infecções) ou com antecedentes de infecção oportunista (doenças que se aproveitam da fraqueza do sistema imunológico). Tratamento profilático (prevenção) deve ser considerado em pacientes com risco aumentado de desenvolvimento de infecção oportunista (ver item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Mielossupressão (grupo de complicações metabólicas que podem ocorrer após o tratamento de um câncer por destruição das células tumorais)

Supressão grave de medula óssea, especialmente anemia, trombocitopenia (redução do número de plaquetas) e neutropenia (redução do número de glóbulos brancos), tem sido relatada em pacientes tratados com FLUDARA. Em um estudo Fase I em pacientes adultos com tumor sólido, a mediana do tempo para contagem mais baixa foi de 13 dias (3 a 25 dias) para granulócitos e de 16 dias (2 a 32 dias) para plaquetas. A maioria dos pacientes apresentava alteração dos valores hematológicos iniciais como resultado da doença ou como resultado de terapia mielossupressora prévia. Pode haver mielossupressão cumulativa. Embora a mielossupressão induzida por quimioterapia seja geralmente reversível, a administração de fosfato de fludarabina requer cuidadoso controle hematológico (referente ao sangue).

Foram relatados, em pacientes adultos, diversos exemplos de hipoplasia (diminuição da produção de células do sangue pela medula óssea) ou de aplasia (doença caracterizada por deficiência da produção de células do sangue pela medula óssea) das três linhagens de medula óssea tendo como resultado a pancitopenia (diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas), às vezes resultando em óbito. A duração da citopenia clinicamente significativa nos casos relatados foi de aproximadamente 2 meses a 1 ano. Estes episódios ocorreram em pacientes previamente tratados e em pacientes não tratados.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Progressão da doença

A progressão e transformação da doença [por exemplo, síndrome de Richter (transformação da leucemia linfóide crônica para linfoma não- Hodgkin (linfoma difuso de células B)] tem sido relatada frequentemente em pacientes portadores de LLC.

Reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão

A reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão (reação dos linfócitos funcionantes transfundidos ao hospedeiro) foi observada após transfusão de sangue não-irradiado em pacientes tratados com FLUDARA. Graves complicações e até mesmo morte têm ocorrido devido à essa reação. Portanto, para diminuir o risco de reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão, pacientes que precisem de transfusão de sangue e estejam sendo ou tenham sido tratados com FLUDARA devem receber apenas produtos sanguíneos irradiados. Se você precisar de uma transfusão de sangue e estiver sendo (ou tiver sido) tratado (a) com FLUDARA, avise seu médico.

Câncer de pele

Piora ou exacerbação de lesões preexistentes de câncer de pele, assim como início de câncer de pele, foram relatados em pacientes durante ou após a terapia com FLUDARA.

Síndrome da lise tumoral (grupo de complicações decorrentes de alterações metabólicas secundária a tratamento do câncer).

Foi relatada síndrome da lise tumoral em pacientes com grandes volumes tumorais. Uma vez que FLUDARA pode induzir uma resposta já na primeira semana de tratamento, devem ser adotadas precauções nos pacientes que apresentem risco de desenvolvimento desta complicação.

Fenômeno autoimune

Durante ou após tratamento com FLUDARA foi relatada a ocorrência de fenômenos autoimunes (ver item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”) com risco para a vida do paciente, sendo fatal em certos casos. A maioria dos pacientes que apresentaram anemia hemolítica (anemia por destruição de glóbulos vermelhos) desenvolveu recorrência do quadro hemolítico quando expostos novamente ao tratamento com FLUDARA.

Os pacientes em tratamento com FLUDARA devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância com relação a sinais de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia).

Recomenda-se a interrupção do tratamento com FLUDARA em caso de hemólise

Insuficiência renal

Os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 70 mL/min) são limitados. FLUDARA deve ser administrado cuidadosamente em pacientes com insuficiência renal.

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

O tratamento com FLUDARA é contraindicado se a depuração de creatinina for < 30 mL/min.

Insuficiência hepática

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

Pacientes Idosos

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

Crianças

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

Efeito na capacidade de dirigir ou operar máquinas

FLUDARA pode reduzir a capacidade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que foram observados, por exemplo, fadiga (cansaço), fraqueza, distúrbios (alterações) visuais, confusão, agitação e convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais).

Gravidez

Existem dados muito limitados sobre o uso de FLUDARA em mulheres no primeiro trimestre de gestação. Foram relatados possíveis riscos de anormalidades no feto, como aborto no início da gravidez ou parto prematuro.

FLUDARA não deve ser utilizado durante a gestação, exceto se absolutamente necessário (por exemplo, situação com risco para a vida da paciente, ausência de alternativa mais segura de tratamento disponível, sem comprometimento do benefício terapêutico, ou quando não se pode evitar o tratamento). Não pode ser descartado que FLUDARA pode prejudicar o feto. Seu médico avaliará cuidadosamente o benefício de seu tratamento contra um possível risco para o feto e, se você estiver grávida, ele somente prescreverá FLUDARA se claramente necessário.

As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com FLUDARA.

Mulheres em idade fértil devem estar cientes do risco potencial ao feto.

Contraceção

Homens e mulheres que são férteis devem usar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento e por, pelo menos, 6 meses após seu término.

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

Lactação

Você não deve iniciar a amamentação ou continuar amamentando enquanto estiver em tratamento com FLUDARA. Não se sabe se este medicamento passa para o leite de mulheres tratadas com FLUDARA. Entretanto existem evidências de que, o princípio ativo de FLUDARA, fosfato de fludarabina, e/ou seus metabólitos transferem-se do sangue para o leite materno.

Vacinação

Durante e após tratamento com FLUDARA, deve-se evitar o emprego de vacina com organismos vivos.

Opções de retratamento após tratamento inicial com FLUDARA

Pacientes que inicialmente respondem ao tratamento com FLUDARA têm uma boa chance de apresentar novamente resposta à terapia com FLUDARA usado isoladamente. Uma troca de tratamento inicial de FLUDARA para clorambucila para os pacientes que não responderam ao tratamento com FLUDARA deve ser evitada porque muitos pacientes que foram resistentes ao tratamento com fosfato de fludarabina têm apresentado resistência à clorambucila.

Interações com outros medicamentos

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

- pentostatina (deoxicoformicina), também usada para tratar a leucemia linfocítica crônica de células B. Tomar estes dois medicamentos juntos pode levar a complicações pulmonares graves. Portanto, o uso de FLUDARA em combinação com pentostatina não é recomendado.
- dipiridamol, usado para evitar coágulo sanguíneo excessivo, ou outros medicamentos similares. Elas podem reduzir a eficácia de FLUDARA.
- citarabina (ARA-C) usada para tratar leucemia linfática crônica. Se FLUDARA for combinado com citarabina, os níveis da forma ativa de FLUDARA em células leucêmicas podem aumentar. Entretanto, os níveis totais no sangue e sua eliminação do sangue não demonstraram ter se modificado.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Depois de preparado, este medicamento pode ser usado em, no máximo, 8 horas quando armazenado em temperatura ambiente ou 24 horas quando armazenado em geladeira (2-8°C).

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

Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

FLUDARA não deve ser manuseado por gestantes.

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

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

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

A dose recomendada é de FLUDARA pó líofilo é de 25 mg de fosfato de fludarabina/m² de área de superfície corpórea administrada diariamente durante 5 dias consecutivos, a cada 28 dias, por via intravenosa. O produto deve ser reconstituído pela adição de 2 mL de água para injetáveis. Cada mL da solução resultante contém 25 mg de fosfato de fludarabina (ver “Instruções especiais para preparação para uso intravenoso”).

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

Quanto tempo dura o tratamento

A duração do tratamento com FLUDARA dependerá do sucesso de seu tratamento e de sua tolerância ao medicamento.

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

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

Instruções especiais para preparação para uso intravenoso

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

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

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

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

Uso em pacientes com comprometimento renal

As doses devem ser ajustadas para pacientes com função renal reduzida. Se a depuração de creatinina estiver entre 30 e 70 mL/min, a dose deve ser reduzida em até 50% e a toxicidade avaliada por rigoroso controle hematológico. Para informações adicionais, ver item “Advertências e Precauções”.

O tratamento com FLUDARA é contraindicado se a depuração de creatinina for < 30 mL/min.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, FLUDARA pode causar efeitos colaterais, embora nem todos apresentem esses efeitos. Se você não tiver certeza o que são os efeitos colaterais abaixo, converse com seu médico.

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

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

FLUDARA ou depois disso. Você pode também desenvolver câncer de pele durante ou após a terapia com FLUDARA, uma vez que ela reduz o mecanismo de defesa de seu corpo.

- qualquer reação na pele ou mucosas com vermelhidão, inflamação, bolhas e erosão. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson).

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

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

- infecções (algumas graves);
- infecções oportunistas (infecções em decorrência da depressão do sistema imunológico); por reativação viral latente, por exemplo, vírus herpes zoster, vírus Epstein-Barr, leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- pneumonia (infecções dos pulmões);
- trombocitopenia (redução do número de plaquetas) com a possibilidade de hematomas e sangramentos;
- neutopenia (redução do número de glóbulos brancos);
- anemia (redução do número de glóbulos vermelhos);
- tosse;
- vômitos, diarreia, náusea (sensação de enjoo);
- febre;
- fadiga (sensação de cansaço);
- astenia (fraqueza);

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

- síndrome mielodisplástica, leucemia mieloide aguda (outros cânceres relacionados ao sangue). A maior parte dos pacientes com essas doenças foi tratada anteriormente ou ao mesmo tempo ou tratada mais tarde com outros medicamentos para câncer (agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase) ou terapia com radiação;
- mielossupressão (depressão da medula óssea);
- anorexia (perda de apetite grave levando à perda de peso);
- neuropatia periférica (dormência ou fraqueza nos membros);
- distúrbios visuais (visão atrapalhada);
- estomatite (inflamação da parte interior da boca);
- erupções cutâneas (lesões de pele com vermelhidão);
- calafrios;
- mal-estar (geralmente sentir-se indisposto);
- edema (inchaço devido à retenção excessiva de líquido);
- mucosite (inflamação das membranas mucosas do sistema digestivo da boca ao ânus).

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

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

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

- doença linfoproliferativa associada a EBV (doenças do sistema linfático devido à infecção viral);
- agitação;
- convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais);
- coma;
- neurite óptica e neuropatia óptica (inflamação ou dano do nervo óptico);
- cegueira;
- insuficiência cardíaca (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo);
- arritmia (batimentos cardíacos irregulares);
- câncer de pele
- síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson (reação da membrana mucosa e/ou pele com vermelhidão, inflamação, formação de bolhas e erosão);
- necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura) tipo Lyell.

Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida

- Distúrbios do sistema nervoso
 - leucoencefalopatia (ver item “Advertências e Precauções”)
 - leucoencefalopatia tóxica aguda (ver item “Advertências e Precauções”)
 - síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR) (ver item “Advertências e Precauções”)
- Distúrbios vasculares
 - Hemorragia [incluindo hemorragia cerebral (sangramento devido à ruptura de um vaso sanguíneo no cérebro), hemorragia pulmonar (sangramento pulmonar), cistite hemorrágica (inflamação da bexiga)].

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

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

9. O QUE DEVO FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Altas doses podem causar leucoencefalopatia, leucoencefalopatia tóxica aguda, ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR). Os sintomas podem incluir dor de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais, como perda de visão, sensorio alterado, e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica, e papilite (inflamação do nervo óptico), confusão, sonolência, agitação, paraparesia / quadriparesia, espasticidade muscular, incontinência, dano irreversível do sistema nervoso central, com sintomas de cegueira tardia, coma e até morte.

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

Não se conhece qualquer antídoto específico para uso de uma dose maior que a preconizada de FLUDARA. O tratamento consiste em interrupção do medicamento e tratamento das alterações apresentadas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.2543.0024.

Farm. Resp.: Aline Moreno Pereira - CRF-SP 38.087



Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2, 33790 Halle/ Westfalen - Alemanha

Embalado por:

Bayer Pharma AG

Müllerstrasse 170-178, 13353, Berlim - Alemanha

Registrado e importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria brasileira

®Marca registrada

Ou

Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2, 33790 Halle/ Westfalen - Alemanha

Embalado por:

Genzyme Limited

37 Hollands Road Haverhill, Suffolk CB9 8PU - Reino Unido

Registrado e importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 – São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria brasileira

®Marca registrada

SAC: 0800 77 123 73

www.genzyme.com.br

IB110314B



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/07/2014.

Anexo B

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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/12/2013	1049837/13-1	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	1049837/13-1	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15 50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
13/06/2014	0472217/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2014	0472217/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? /9. REAÇÕES ADVERSAS 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15 50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC

							MEDICAMENTO?/ 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		
14/08/2014	0668193/14-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2014	0249357/14-8	(10315) – MEDICAMENT O NOVO - Inclusão de Embalagem Secundária	01/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
21/08/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2014	0390350/14-8	1434 – Alteração de Local de Fabricação do Fármaco	21/07/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4.CONTRAINDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15 50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC

FLUDARA[®]
Genzyme do Brasil Ltda
Comprimidos revestidos
10 mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FLUDARA®
fosfato de fludarabina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 10 mg - cartucho contendo frasco com 15 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de FLUDARA contém:

fosfato de fludarabina.....10 mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio. Revestimento: hipromelose, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro (vermelho e amarelo).

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

FLUDARA comprimidos é indicado para o tratamento de:

- leucemia linfocítica crônica de células B se um tratamento anterior com pelo menos um tratamento padrão para câncer (contendo os chamados agentes alquilantes) não tiver funcionado.
- leucemia linfocítica crônica de células B com progressão durante ou após o tratamento com, pelo menos, um tratamento padrão para câncer (contendo os chamados agentes alquilantes).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use FLUDARA:

- se você for alérgico (hipersensível) ao fosfato de fludarabina ou a qualquer um dos componentes do produto;

- se a contagem de suas células sanguíneas vermelhas estiver baixa (anemia hemolítica descompensada).
- se você for portador de problemas renais graves (depuração de creatinina < 30 mL/min).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de problemas renais graves (depuração de creatinina < 30 mL/min).

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

Advertências e Precauções:

Tome cuidados especiais ao usar FLUDARA:

Neurotoxicidade:

Quando utilizado em doses mais altas nos estudos de seleção de dose em pacientes com leucemia aguda, FLUDARA foi associado com efeitos neurológicos graves, incluindo cegueira (perda da visão), coma e óbito. Os sintomas apareceram 21 a 60 dias após a última dose. Esta toxicidade grave para o sistema nervoso central ocorreu em 36% dos pacientes que receberam doses por via intravenosa (veia), aproximadamente 4 vezes maiores (96mg/m²/dia por 5 a 7 dias) que a dose recomendada. Nos pacientes tratados com as doses recomendadas para LLC, efeitos tóxicos graves para o sistema nervoso central ocorreram raramente (coma, convulsões e agitação) ou com pouca frequência (confusão) (ver item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

A experiência pós-comercialização tem mostrado que pode ocorrer neurotoxicidade mais precocemente ou mais tardiamente do que ocorre nos estudos clínicos. O efeito da administração de forma crônica (contínua) de FLUDARA sobre o sistema nervoso central é desconhecido. Entretanto, os pacientes mostraram tolerância à dose recomendada em alguns estudos por períodos de tratamento relativamente prolongados (até 26 ciclos de terapia).

Seu médico deverá acompanhá-lo quanto a sinais de efeitos neurológicos.

Administração de FLUDARA pode estar associada com alterações neurológicas (Sistema Nervoso Central) denominadas: leucoencefalopatia (grupo de doenças do Sistema nervoso central caracterizadas por comprometimento da mielina (substância presente em algumas células nervosas que facilita a rápida comunicação entre as mesmas) (LEMP), leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível).

Estas podem ocorrer:

- na dose recomendada
 - quando FLUDARA é administrado em seguida, ou em combinação com medicamentos conhecidos por estar associados a LE, LETA ou LEPR,
 - ou quando FLUDARA é administrado em pacientes com outros fatores de risco, tais como irradiação corporal total ou craniana (tratamento com radioterapia no corpo ou crânio), Transplante de Células Hematopoiéticas (transplante de células- tronco), Doença do enxerto contra hospedeiro (síndrome sistêmica que ocorre em pacientes que recebem linfócitos funcionantes de um doador) , insuficiência renal (diminuição da capacidade dos rins para eliminar substâncias tóxicas do sangue) ou encefalopatia

hepática (complicação de doenças do fígado onde há deterioração da função do cérebro devido ao aumento de substâncias tóxicas no sangue que o fígado deveria ter eliminado em situações normais) em doses mais elevadas do que a dose recomendada

Os sintomas de LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível podem incluir dores de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais tais como perda de visão, sensorio alterado e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica e papilite (inflamações oculares), confusão, sonolência, agitação, paraparesia (perda de força das pernas)/quadriparesia (perda de força dos braços e pernas), espasticidade muscular (aumento do tônus e dos reflexos musculares) e incontinência (dificuldade em controlar a urina).

LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível podem ser irreversíveis, com risco de vida, ou fatais. Sempre que houver suspeita, o tratamento com fludarabina deve ser interrompido. Os pacientes devem ser acompanhados e devem ser submetidos a exames de imagem do cérebro, preferencialmente utilizando Imagem por Ressonância Magnética. Se o diagnóstico for confirmado, a terapia com fludarabina deve ser interrompida de forma permanente.

Condições gerais de saúde alterada

Em pacientes com alteração do estado de saúde, FLUDARA deve ser administrado com cautela e após criteriosa avaliação da relação risco/benefício. Isto se aplica especialmente no caso de pacientes com grave alteração da função da medula óssea [trombocitopenia anemia e/ou granulocitopenia (diminuição dos glóbulos brancos)], imunodeficiência (deficiência do sistema imunológico para combater infecções) ou com antecedentes de infecção oportunista (doenças que se aproveitam da fraqueza do sistema imunológico). Tratamento profilático (prevenção) deve ser considerado em pacientes com risco aumentado de desenvolvimento de infecção oportunista (ver item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Mielossupressão (grupo de complicações metabólicas que podem ocorrer após o tratamento de um câncer por destruição das células tumorais)

Supressão grave de medula óssea, especialmente anemia, trombocitopenia (redução do número de plaquetas) e neutropenia (redução do número de glóbulos brancos), tem sido relatada em pacientes tratados com FLUDARA. Em um estudo Fase I em pacientes adultos com tumor sólido, a mediana do tempo para contagem mais baixa foi de 13 dias (3 a 25 dias) para granulócitos e de 16 dias (2 a 32 dias) para plaquetas. A maioria dos pacientes apresentava alteração dos valores hematológicos iniciais como resultado da doença ou como resultado de terapia mielossupressora prévia. Pode haver mielossupressão cumulativa. Embora a mielossupressão induzida por quimioterapia seja geralmente reversível, a administração de fosfato de fludarabina requer cuidadoso controle hematológico (referente ao sangue).

Foram relatados, em pacientes adultos, diversos exemplos de hipoplasia (diminuição da produção de células do sangue pela medula óssea) ou de aplasia (doença caracterizada por deficiência da produção de células do sangue pela medula óssea) das três linhagens de medula óssea tendo como resultado a pancitopenia (diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas), às vezes resultando em óbito. A

duração da citopenia clinicamente significativa nos casos relatados foi de aproximadamente 2 meses a 1 ano. Estes episódios ocorreram em pacientes previamente tratados e em pacientes não tratados.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Progressão da doença

A progressão e transformação da doença [por exemplo, síndrome de Richter (transformação da leucemia linfóide crônica para linfoma não- Hodgkin (linfoma difuso de células B)] tem sido relatada frequentemente em pacientes portadores de LLC.

Reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão

A reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão (reação dos linfócitos funcionantes transfundidos ao hospedeiro) foi observada após transfusão de sangue não-irradiado em pacientes tratados com FLUDARA. Graves complicações e até mesmo morte têm ocorrido devido à essa reação. Portanto, para diminuir o risco de reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão, pacientes que precisem de transfusão de sangue e estejam sendo ou tenham sido tratados com FLUDARA devem receber apenas produtos sanguíneos irradiados. Se você precisar de uma transfusão de sangue e estiver sendo (ou tiver sido) tratado (a) com FLUDARA, avise seu médico.

Câncer de pele

Piora ou exacerbação de lesões preexistentes de câncer de pele, assim como início de câncer de pele, foram relatados em pacientes durante ou após a terapia com FLUDARA.

Síndrome da lise tumoral (grupo de complicações decorrentes de alterações metabólicas secundária a tratamento do câncer).

Foi relatada síndrome da lise tumoral em pacientes com grandes volumes tumorais. Uma vez que FLUDARA pode induzir uma resposta já na primeira semana de tratamento, devem ser adotadas precauções nos pacientes que apresentem risco de desenvolvimento desta complicação.

Fenômeno autoimune

Durante ou após tratamento com FLUDARA foi relatada a ocorrência de fenômenos autoimunes (ver item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”) com risco para a vida do paciente, sendo fatal em certos casos. A maioria dos pacientes que apresentaram anemia hemolítica (anemia por destruição de glóbulos vermelhos) desenvolveu recorrência do quadro hemolítico quando expostos novamente ao tratamento com FLUDARA.

Os pacientes em tratamento com FLUDARA devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância com relação a sinais de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia).

Recomenda-se a interrupção do tratamento com FLUDARA em caso de hemólise

Insuficiência renal

Os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 70 mL/min) são limitados. FLUDARA deve ser administrado cuidadosamente em pacientes com insuficiência renal. As doses devem ser ajustadas para pacientes com função renal reduzida. Se a depuração de creatinina estiver entre 30 e 70 mL/min, a dose deve ser reduzida em até 50% e a toxicidade avaliada por rigoroso controle hematológico. O tratamento com FLUDARA é contraindicado se a depuração de creatinina for < 30 mL/min.

Insuficiência hepática

Não há dados disponíveis sobre o uso de FLUDARA em pacientes com comprometimento do fígado

Pacientes Idosos

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

Crianças

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

Efeito na capacidade de dirigir ou operar máquinas

FLUDARA pode reduzir a capacidade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que foram observados, por exemplo, fadiga (cansaço), fraqueza, distúrbios (alterações) visuais, confusão, agitação e convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais).

Gravidez

Existem dados muito limitados sobre o uso de FLUDARA em mulheres no primeiro trimestre de gestação. Foram relatados possíveis riscos de anormalidades no feto, como aborto no início da gravidez ou parto prematuro.

FLUDARA não deve ser utilizado durante a gestação, exceto se absolutamente necessário (por exemplo, situação com risco para a vida da paciente, ausência de alternativa mais segura de tratamento disponível, sem comprometimento do benefício terapêutico, ou quando não se pode evitar o tratamento). Não pode ser descartado que FLUDARA pode prejudicar o feto. Seu médico avaliará cuidadosamente o benefício de seu tratamento contra um possível risco para o feto e, se você estiver grávida, ele somente prescreverá FLUDARA se claramente necessário. As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com FLUDARA.

Mulheres em idade fértil devem estar cientes do risco potencial ao feto.

Contraceção

Homens e mulheres que são férteis devem usar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento e por, pelo menos, 6 meses após seu término..

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

Lactação

Você não deve iniciar a amamentação ou continuar amamentando enquanto estiver em tratamento com FLUDARA. Não se sabe se este medicamento passa para o leite de mulheres tratadas com FLUDARA. Entretanto, existem evidências de que o princípio ativo de FLUDARA, fosfato de fludarabina, e/ou seus metabólitos transferem-se do sangue para o leite materno.

Vacinação

Durante e após tratamento com FLUDARA, deve-se evitar o emprego de vacina com organismos vivos.

Opções de retratamento após tratamento inicial com FLUDARA

Pacientes que inicialmente respondem ao tratamento com FLUDARA têm uma boa chance de apresentar novamente resposta à terapia com FLUDARA usado isoladamente. Uma troca de tratamento inicial de FLUDARA para clorambucila para os pacientes que não responderam ao tratamento com FLUDARA deve ser evitada porque muitos pacientes que foram resistentes ao tratamento com fosfato de fludarabina têm apresentado resistência à clorambucila.

Interações com outros medicamentos

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

- pentostatina (deoxicoformicina), também usada para tratar a leucemia linfocítica crônica de células B. Tomar estes dois medicamentos juntos pode levar a complicações pulmonares graves. Portanto, o uso de FLUDARA em combinação com pentostatina não é recomendado.
- dipiridamol, usado para evitar coágulo sanguíneo excessivo, ou outros medicamentos similares podem reduzir a eficácia de FLUDARA.
- citarabina (Ara-C) usada para tratar leucemia linfática crônica. Se FLUDARA for combinado com citarabina, os níveis da forma ativa de FLUDARA em células leucêmicas podem aumentar. Entretanto, os níveis totais no sangue e sua eliminação do sangue não demonstraram ter se modificado.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

FLUDARA deve ser mantido em temperatura ambiente (15°-30°C).

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

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

Os comprimidos de FLUDARA são de cor rosa-salmão.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este medicamento só pode ser descartado por incineração: devolver os comprimidos restantes ao hospital.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

FLUDARA não deve ser manuseado por gestantes.

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

A dose recomendada é 40 mg de fosfato de fludarabina por metro quadrado (m²) de área de superfície corporal, uma vez por dia.

Como tomar FLUDARA comprimidos :

Engolir o comprimido inteiro com água. Você pode tomar FLUDARA tanto em jejum quanto junto com a comida.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Quanto tempo dura o tratamento:

A duração do tratamento com FLUDARA dependerá do sucesso de seu tratamento e de sua tolerância ao medicamento.

Tome a dose calculada por seu médico uma vez ao dia, durante 5 dias consecutivos.

Esse ciclo de 5 dias de tratamento será repetido a cada 28 dias até que seu médico decida que o melhor efeito foi alcançado (geralmente após 6 ciclos).

Uso em pacientes com comprometimento renal

As doses devem ser ajustadas para pacientes com função renal reduzida. Se a depuração de creatinina estiver entre 30 e 70 mL/min, a dose deve ser reduzida em até 50% e a toxicidade avaliada por rigoroso controle hematológico. Para informações adicionais, ver item “Advertências e Precauções”.

O tratamento com FLUDARA é contraindicado se a depuração de creatinina for < 30 mL/min.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com seu médico o mais rápido possível, caso você esqueça de tomar FLUDARA ou pense que pode ter deixado de tomar uma dose ou ter vomitado após tomar o comprimido.

Não tome uma dose dobrada para compensar os comprimidos esquecidos.

Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, FLUDARA pode causar efeitos colaterais, embora nem todos apresentem esses efeitos. Se você não tiver certeza o que são os efeitos colaterais abaixo, converse com seu médico.

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

- dificuldade para respirar, tosse ou dor no peito (com ou sem febre). Esses podem ser sinais de problemas no pulmão.
- palpitações (ficar consciente das batidas de seu coração) ou dores no peito. Esses podem ser sinais de problemas cardíacos.
- hematoma incomum, sangramento excessivo após ferimentos, ou se você estiver contraindo muitas infecções. Esses sintomas podem ser causados por um número reduzido de células sanguíneas. Isso também pode levar a um risco aumentado de infecções (graves), causadas por organismos que geralmente não causam doenças em pessoas saudáveis (infecções oportunistas) incluindo uma reativação tardia de vírus, por exemplo, herpes-zoster.
- dor nas costas, sangue na urina, ou quantidade reduzida de urina. Esses podem ser sinais de síndrome de lise tumoral. Quando a doença é grave, seu corpo pode não ser capaz de livrar-se de todos os produtos resultantes das células destruídas por FLUDARA. Isso é chamado síndrome de lise tumoral e pode causar falência renal e problemas cardíacos, desde a primeira semana de tratamento. Seu médico estará atento para este fato e pode administrar a você outros medicamentos para ajudar a evitar que isso aconteça.
- urina de cor vermelha a marrom, erupção cutânea ou bolhas na pele. Durante ou após o tratamento com FLUDARA, o seu sistema imunológico também pode atacar partes diferentes do seu corpo (“fenômeno autoimune”), ou seus glóbulos vermelhos (“hemólise autoimune”). Essas condições podem ser fatais. Se isto ocorrer, seu médico interromperá o tratamento imediatamente. A maioria dos pacientes que apresentam hemólise autoimune irá apresentá-la novamente quando FLUDARA for administrado em outra ocasião.
- qualquer sintoma incomum do seu sistema nervoso tal como visão alterada. Se FLUDARA for usado na dose recomendada, vários sintomas graves de distúrbio do sistema nervoso, tais como coma, convulsões e agitação podem ocorrer em casos raros. Pode ocorrer confusão, mas ela não é comum. Se FLUDARA for usado por um período de tempo longo (mais de 6 ciclos de tratamento), seus efeitos a longo prazo sobre o sistema nervoso central não são conhecidos. Entretanto, pacientes tratados com a dose recomendada por até 26 ciclos de tratamento foram capazes de tolerá-lo. Em pacientes recebendo doses quatro vezes a dose recomendada, vários eventos incluindo cegueira, coma e morte foram relatados. Alguns desses sintomas apareceram tardiamente, até

60 dias ou mais após a interrupção do tratamento. Você será acompanhado de perto no que se refere a sintomas anormais do sistema nervoso.

- qualquer mudança em sua pele enquanto estiver recebendo este medicamento ou após ter terminado o tratamento. Se você tem ou teve câncer de pele, ele pode piorar ou surgir de novo enquanto você tomar FLUDARA ou depois disso. Você pode também desenvolver câncer de pele durante ou após a terapia com FLUDARA, uma vez que ela reduz o mecanismo de defesa de seu corpo.
- qualquer reação na pele ou mucosas com vermelhidão, inflamação, bolhas e erosão. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson).

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

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

- infecções (algumas graves);
- infecções oportunistas (infecções devido à depressão do sistema imunológico) por reativação viral latente, por exemplo, vírus herpes zoster, vírus Epstein-Barr, leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- pneumonia (infecções dos pulmões);
- trombocitopenia (redução do número de plaquetas) com a possibilidade de hematomas e sangramentos;
- neutopenia (redução do número de glóbulos brancos);
- anemia (redução do número de glóbulos vermelhos);
- tosse;
- vômitos, diarreia, náusea (sensação de enjoo);
- febre;
- fadiga (sensação de cansaço);
- astenia (fraqueza);

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

- síndrome mielodisplástica, leucemia mielóide aguda (outros cânceres relacionados ao sangue). A maior parte dos pacientes com essas doenças foi tratada anteriormente ou ao mesmo tempo ou tratada mais tarde com outros medicamentos para câncer (agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase) ou terapia com radiação;
- mielossupressão (depressão da medula óssea);
- anorexia (perda de apetite grave levando à perda de peso);
- neuropatia periférica (dormência ou fraqueza nos membros);
- distúrbios visuais (visão atrapalhada);
- estomatite (inflamação da parte interior da boca);
- erupções cutâneas (lesões de pele ou vermelhidão);
- calafrios;
- mal-estar (geralmente sentir-se indisposto);
- edema (inchaço devido à retenção excessiva de líquido) ;

- mucosite (inflamação das membranas mucosas do sistema digestivo da boca ao ânus).

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

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

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

- doença linfoproliferativa associada a EBV (doenças do sistema linfático devido à infecção viral);
- agitação;
- convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais);
- coma;
- neurite óptica e neuropatia óptica (inflamação ou dano do nervo óptico);
- cegueira;
- insuficiência cardíaca (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo);
- arritmia (batimentos cardíacos irregulares);
- câncer de pele;
- síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson (reação da membrana mucosa e/ou pele com vermelhidão, inflamação, formação de bolhas e erosão); - necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura) tipo Lyell

Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida

- Distúrbios do sistema nervoso
 - leucoencefalopatia (ver item “Advertências e Precauções”)
 - leucoencefalopatia tóxica aguda (ver item “Advertências e Precauções”)
 - síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR) (ver item “Advertências e Precauções”)
- Distúrbios vasculares
 - Hemorragia [incluindo hemorragia cerebral (sangramento devido à ruptura de um vaso sanguíneo no cérebro), hemorragia pulmonar (sangramento pulmonar), cistite hemorrágica (inflamação da bexiga)].

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

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

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

Altas doses podem causar leucoencefalopatia, leucoencefalopatia tóxica aguda, ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR). Os sintomas podem incluir dor de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais, como perda de visão, sensorio alterado, e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica, e papilite (inflamação do nervo óptico), confusão, sonolência, agitação, paraparesia / quadriparesia, espasticidade muscular, incontinência, , redução grave das células sanguíneas e dano irreversível do sistema nervoso central, com sintomas de cegueira tardia, coma e até morte.

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

Não se conhece qualquer antídoto específico para uso de uma dose maior que a preconizada de FLUDARA. O tratamento consiste em interrupção do medicamento e tratamento das alterações apresentadas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.2543.0024

Farm. Resp.: Aline Moreno Pereira - CRF-SP 38.087



Fabricado por:

Bayer Pharma AG

Müllerstrasse 170-178, 13353, Berlim, Alemanha

Registrado e importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria brasileira

®Marca registrada

SAC: 0800 77 123 73

www.genzyme.com.br

IB110314A



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/07/2014.

Anexo B

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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/12/2013	1049837/13-1	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	1049837/13-1	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15 50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
13/06/2014	0472217/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2014	0472217/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? /9. REAÇÕES ADVERSAS 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15 50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC

							MEDICAMENTO?/ 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		
14/08/2014	0668193/14-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2014	0249357/14-8	(10315) – MEDICAMENT O NOVO - Inclusão de Embalagem Secundária	01/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
21/08/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2014	0390350/14-8	1434 – Alteração de Local de Fabricação do Fármaco	21/07/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4.CONTRAINDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15 50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC