

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Citaloxan 20 mg/ml Solução injetável
Citaloxan 100 mg/ml Solução injetável
Citarabina

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Citaloxan 20 mg/ml Solução injetável
Cada ml de solução injetável de Citaloxan 20 mg/ml Solução injetável contém 20 mg de Citarabina

Excipientes com efeito conhecido:
Sódio – 6,8 mg/ml (sob a forma de Cloreto de Sódio).

Citaloxan 100 mg/ml Solução injetável
Cada ml de solução injetável de Citaloxan 100 mg/ml Solução injetável contém 100 mg de Citarabina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável
Solução límpida e incolor.

Citaloxan, 20 mg/ml, é uma solução injetável isotónica, sem conservantes, destinada a ser administrada por via intravenosa, via intratecal e via subcutânea.
Citaloxan 100 mg/ml, é uma solução injetável, sem conservantes, destinada a ser administrada por via intravenosa ou via subcutânea.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Citaloxan pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com outros agentes antineoplásicos.

A citarabina como monoterapia ou em associação está indicada para indução da remissão e/ou tratamento de manutenção em doentes com leucemia mieloide aguda, leucemias linfoblásticas agudas, crises blásticas da leucemia mieloide crónica, linfomas não-Hodgkin agressivos (incluindo o Linfoma difuso de grandes células B (agressivo)), meningite leucémica e neoplasias meníngeas.

Os clínicos devem consultar a literatura disponível dos outros medicamentos, antes do início do tratamento, quando a citarabina é utilizada em terapia de associação.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia e o modo de administração da citarabina variam com o protocolo de tratamento utilizado.

Posologia

As posologias são indicadas como referência, devendo o médico consultar os protocolos para as dosagens de citarabina e outros agentes antineoplásicos. Habitualmente a tioguanina, a doxorrubicina ou a daunorrubicina podem ser administradas em associação com a citarabina.

A maioria das dosagens são administradas em mg/kg, mas podem ser convertidas em doses relacionadas com a área corporal (mg/m²), através da utilização de fatores de conversão, que variam com a idade e respetivo tipo somático do doente.

Indução da remissão

- Doses contínuas: A dose habitual para adultos e crianças, na leucemia é de 2 mg/kg administrados por injeção intravenosa rápida, diariamente, durante 10 dias. Se após este período de tempo não se registarem nem resposta terapêutica nem tóxica, a dose pode ser aumentada para 4 mg/kg. Devem ser diariamente efetuadas contagens sanguíneas. Quase todos os doentes podem manifestar toxicidade com estas doses.

Como alternativa pode-se administrar por perfusão intravenosa, durante 1 - 24 horas, uma dose de 0,5 - 1 mg/kg, durante 10 dias, e depois uma dose de 2 mg/kg/dia até que se observem sinais de toxicidade ou remissão. Os resultados obtidos com perfusões de 1 hora foram satisfatórios para a maior parte dos doentes.

- Doses intermitentes: A citarabina pode ser administrada em doses intravenosa intermitentes, de 3 - 5 mg/kg/dia, durante 5 dias consecutivos. Este ciclo de tratamento pode ser repetido após um intervalo de 2 a 9 dias, até que se observem sinais de toxicidade ou efeitos terapêuticos. Como agente único na indução de remissões em doentes com leucemia aguda, a citarabina foi utilizada em doses de 200 mg/m²/dia, em perfusão intravenosa contínua, durante 5 dias, com intervalos de aproximadamente 2 semanas.

- Tratamento de manutenção: Para manter a remissão podem ser administradas, doses de 1 - 1,5 mg/kg, via intravenosa, ou então por via S.C., uma a duas vezes por semana, a intervalos de 1 a 4 semanas, ou doses de 70 - 200 mg/m²/dia, por injeção intravenosa rápida ou perfusão contínua, durante 2 - 5 dias, com intervalos de um mês.

* Administração intratecal: a quimioterapia intratecal deve idealmente ser prescrita num contexto de ensaios clínicos ou protocolos estabelecidos, e apenas por clínicos com experiência no tratamento de neoplasias hematológicas. A dose intratecal não deve ser calculada com base na área de superfície corporal (BSA). As crianças com menos de 3 anos de idade recebem habitualmente doses de 50 mg três vezes por semana no caso de meningite leucémica. Embora tenham sido utilizadas doses até 100 mg, mas com a incidência de efeitos secundários tóxicos, são dose dependentes, a utilização de doses relativamente elevadas deve ser efetuada com precaução. Como alternativa devem ser considerados esquemas de citarabina e metotrexato.

Modo de administração

Citaloxan, 100mg/ml, pode ser administrado por via intravenosa (injeção rápida ou perfusão contínua), ou por via subcutânea.

Citaloxan 20 mg/ml, solução injetável isotónica, pode também ser administrado por via intratecal.

A solução injetável de Citaloxan 100 mg/ml não deve ser administrada por via intratecal devido à sua ligeira hipertonidade (ver secção 4.8).

Para administração por perfusão intravenosa a solução injetável de Citaloxan pode ser diluída com solução injetável de glucose a 5%, ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%.

Por questões de segurança microbiológica, recomenda-se que as perfusões intravenosas, obtidas por diluição nas soluções acima mencionadas, sejam utilizadas de imediato. Em alternativa, as perfusões diluídas podem ser guardadas no frigorífico (2 – 8° C), ao abrigo da luz. As porções remanescentes não utilizadas durante um período máximo de 24 horas, devem ser rejeitadas.

População Pediátrica

De um modo geral, as crianças parecem tolerar melhor doses mais elevadas de citarabina que os adultos, devendo-lhes ser administrada a maior dose possível.

A segurança do medicamento não foi estabelecida em neonatologia.

Idosos: Não existem dados que sugiram ser necessária uma modificação da dose nos idosos. Contudo os doentes mais idosos são mais suscetíveis de apresentar reações tóxicas, pelo que deve ser dada especial atenção a reações induzidas pelo fármaco tais como leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Mielossupressão: a mielossupressão, anemia e trombocitopenia ocorrem em todos os doentes que recebem perfusões ou injeções diárias. A mielossupressão é bifásica e com o nadir de 7-9 nos dias 15 – 24. A evidência de melhoria da medula óssea pode ser esperada nos 7 - 64 dias (média 28) após o início do tratamento. (ver secção 4.4.)

Duração do tratamento médio:

Variável com a situação clínica e o protocolo seguido pelo médico.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A citarabina não deve ser utilizada em:

- Doentes com mielossupressão pré-existente induzida por medicamentos, a não ser nos casos clínicos que possam justificar o risco.
- Anemia, leucopenia e trombocitopenia de etiologia não maligna (por exemplo, aplasia da medula óssea), a não ser que os benefícios ultrapassem os riscos.
- Encefalopatias degenerativas e tóxicas, especialmente após a utilização de metotrexato ou tratamento com radiação ionizante,
- Gravidez, a citarabina deve ser apenas administrada com indicação restrita quando os benefícios para a mãe superarem os riscos para o feto.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Citaloxan deve ser usado somente por médicos especialistas em quimioterapia antineoplásica. Devido à possibilidade de reações tóxicas graves, o doente deverá ser devidamente informado pelo médico sobre os riscos a que está sujeito e dever-se-á manter sob a sua constante supervisão.

A citarabina é um potente mielossupressor. A terapêutica deve ser iniciada com precaução em doentes com supressão pré-existente da medula óssea induzida por medicamentos. Deverão ser efetuadas contagens leucocitárias e de plaquetas frequentes e diariamente durante a indução. Após desaparecimento dos blastos do sangue periférico, devem ser efetuados exames frequentes da medula óssea.

Houve um caso reportado de anafilaxia que resultou em falha cardiopulmonar, pelo que foi necessária reanimação. Isto decorreu imediatamente após a administração intravenosa de citarabina.

Devem estar sempre disponíveis os meios necessários para a gestão do agravamento de situações clínicas, possivelmente fatais, associadas à supressão da medula óssea (infecção resultante de granulocitopenia, compromisso das defesas do organismo e hemorragia secundária a trombocitopenia).

Após alguns regimes posológicos experimentais de citarabina, foram reportadas situações graves e por vezes fatais, de toxicidade do sistema nervoso central (SNC), gastrointestinal (GI) e pulmonar, que diferem das observadas nos regimes posológicos convencionais de citarabina. Estas reações incluem toxicidade córnea reversível, disfunção cerebral e cerebrel, habitualmente reversível, sonolência; convulsões; ulceração gastrointestinal grave incluindo pneumatose cistoide intestinal, conduzindo a peritonite, sépsis e abscesso hepático, e edema pulmonar.

Efeitos neurológicos, tais como quadriplegia e paralisia têm sido raramente notificados com a Citosina arabinosida e têm sido predominantemente associados à administração intratecal. Casos isolados têm sido reportados com doses intravenosas elevadas durante regimes quimioterapêuticos de associação.

Foi reportada paralisia ascendente progressiva retardada que resultou em morte, em crianças com LMA, após administração de citarabina, pela via intravenosa, em doses convencionais em associação com outros medicamentos.

A citarabina demonstrou ser mutagénica e carcinogénica em animais. A possibilidade de ocorrência destes efeitos deve ser tida em consideração quando o medicamento é utilizado em tratamentos prolongados do doente.

Poderá surgir uma hiperuricemia secundária à lise rápida das células neoplásicas pelo que as concentrações séricas do ácido úrico devem ser monitorizadas. O médico deve estar preparado para utilizar medidas farmacológicas e de suporte, uma vez que poderá ser necessário controlar este problema.

Devem também ser efetuadas determinações periódicas da medula óssea, das funções hepática e renal, devendo-se utilizar o fármaco com precaução em doentes com insuficiência hepática. Nos insuficientes renais parece não ser necessária uma

redução da dose. O fígado humano aparentemente destoxifica uma fração substancial da dose administrada. O fármaco deve ser usado com precaução e a dose deve ser reduzida quando há comprometimento da função hepática. A contagem de plaquetas e leucócitos é obrigatória.

A terapêutica deve ser suspensa ou modificada quando o fármaco induz mielossupressão, resultando numa concentração plaquetária inferior a 50,000/mcl ou uma contagem polimorfonuclear inferior 1000 mm³. As contagens baixas podem continuar após a interrupção da terapia e podem registrar-se valores baixos após 5 a 7 dias. A terapia pode ser reiniciada quando a mielossupressão pareça estar recuperada após várias análises sucessivas. Não se deve esperar pela normalização dos valores sanguíneos para reiniciar a terapia. Se o tratamento não for reiniciado antes dos valores sanguíneos voltarem ao normal, a doença poderá ficar fora do controlo.

Quando doses intravenosas são administradas rapidamente, os doentes podem apresentar-se nauseados e podem vomitar durante várias horas. O problema tende a ser menos grave quando se administra o produto por perfusão.

Em doentes tratados com doses convencionais de citarabina em associação com outros medicamentos, têm sido reportadas sensibilidade abdominal (peritonite) e colite, com resultado positivo no respetivo teste de guaiaco, com neutropenia e trombocitopenia concomitantes. Os doentes responderam ao tratamento médico não cirúrgico.

A transfusão concomitante de granulócitos deve ser evitada uma vez que foi reportada insuficiência respiratória.

Efeitos Imunosupressores/Aumento da suscetibilidade às infeções

A administração de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas em doentes imunocomprometidos por agentes quimioterapêuticos incluindo a citarabina, pode resultar em infeções graves ou fatais. Em doentes que recebem citarabina, a vacinação com uma vacina viva deve ser evitada. As vacinas inativas poderão ser administradas; no entanto, a resposta a estas vacinas poderá ser diminuída.

Quando administrado por via intratecal, tal como com outros fármacos, deve haver um cuidado particular se a radioterapia foi usada durante ou após o tratamento; é também reconhecido que pode haver exacerbação da toxicidade da radioterapia.

Terapêutica com doses elevadas

Em doentes adultos com leucemia não linfocítica aguda ocorreram neuropatias periféricas motoras e sensoriais após consolidação com doses elevadas de citarabina, daunorrubicina, e asparaginase.

Os doentes tratados com doses elevadas de citarabina devem ser observados para neuropatia uma vez que podem ser necessários ajustes de dose para evitar afeções neurológicas irreversíveis.

Após a administração de doses elevadas da terapêutica com citarabina ocorreu toxicidade pulmonar grave e algumas vezes fatal, síndrome de dificuldade respiratória do adulto e edema pulmonar.

Foram reportados casos de cardiomiopatia com morte subsequente, após terapêutica de doses elevadas com citarabina em associação com ciclofosfamida, quando utilizadas na preparação do transplante de medula óssea.

A segurança do fármaco não foi estabelecida em neonatologia.

Citaloxan 20 mg/ml Solução Injetável contém sódio

Este medicamento contém 67 mg de sódio por frasco de 25 ml, equivalente a 3,35% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

São referidas eventuais interações entre a citarabina e a daunorrubicina, entre a citarabina e a tioguanina e entre a citarabina e a flucitosina.

Cardioglicosídeos: A absorção oral de comprimidos de digoxina pode ser substancialmente reduzida em doentes recebendo regimes de quimioterapia combinada (incluindo regimes contendo citarabina), possivelmente como resultados da afeção temporária da mucosa intestinal causada pelos agentes citotóxicos. Foram observadas diminuições reversíveis nas concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário e excreção renal de glicosídeo em doentes que receberam beta-acetildigoxina e regimes de quimioterapia contendo ciclofosfamida, vincristina e prednisona com ou sem associação de citarabina ou procarbazina. Os dados limitados sugerem que a extensão da absorção gastrointestinal da digoxina não é substancialmente afetada pela administração concomitante de regimes de quimioterapia de associação conhecidos como diminuidores da absorção da digoxina. As concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário não parecem alterar. Deste modo, a monitorização dos níveis plasmáticos de digoxina poderá ser indicada em doentes que recebem regimes de quimioterapia em associação semelhantes. A utilização de digoxina poderá ser considerada como uma alternativa para estes doentes.

Antibióticos: Um estudo in vitro indica que a citarabina pode antagonizar a atividade da gentamicina contra a *Klebsiella pneumoniae*. Em doentes tratados com citarabina e a ser tratados com gentamicina para a infeção por *K.pneumoniae*, a ausência de uma resposta terapêutica imediata pode indicar a necessidade de reavaliação da terapêutica antibacteriana. Os dados limitados sugerem que a citarabina pode antagonizar a atividade antibiótica da flucitosina, possivelmente por inibição competitiva do antibiótico pelo fungo.

A 5-Fluorocitosina não deve ser administrada com a citarabina uma vez que a eficácia terapêutica de 5-Fluorocitosina foi interrompida durante esta terapêutica.

Agentes Imunossupressores: Devido à ação imunossupressora da citarabina, as infeções virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias, ou saprófitas, em qualquer local do corpo, podem estar associadas com a utilização de citarabina em monoterapia ou em associação com outros agentes imunossupressores após doses imunossupressoras que afetam a imunidade celular ou humoral. Estas infeções podem ser ligeiras, mas também podem ser graves e por vezes fatais.

Metotrexato: Existe evidência de interação farmacodinâmica entre o metotrexato e a citarabina levando a encefalopatia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A citarabina é teratogénica em algumas espécies animais. Não utilizar citarabina em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser nos casos clínicos em que os benefícios ultrapassem largamente os potenciais riscos de teratogénese e mutagénese. As mulheres nestas condições devem ser devidamente informadas pelo médico dos riscos a que estão sujeitas.

Homens e mulheres têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento.

Amamentação

A amamentação não está aconselhada às mulheres sob tratamento com citarabina, visto desconhecer-se se o fármaco ou os seus metabolitos são excretados no leite materno.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade para determinar a toxicidade reprodutiva da citarabina.

A supressão gonadal, que resulta em amenorreia ou azoospermia, pode ocorrer em doentes sujeitos a terapêutica com citarabina, especialmente em associação com agentes alquilantes. De uma forma geral, estes efeitos parecem estar relacionados com a dose e duração da terapêutica e poderão ser irreversíveis. Dado que a citarabina tem um potencial mutagénico que pode induzir alterações cromossómicas nos espermatozoides humanos, os homens sujeitos a tratamento com citarabina e a suas parceiras devem ser aconselhados a utilizar um método contraceptivo fiável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de citarabina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

No entanto, os doentes que recebem quimioterapia podem ter a capacidade, de conduzir ou de utilizar maquinaria, comprometida e devem ser aconselhados sobre essa possibilidade e a evitar essas tarefas no caso de esta capacidade estar afetada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados associados à terapêutica com citarabina. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito Frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco Frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis associados à citarabina são dependentes da dose. Os efeitos indesejáveis gastrointestinais são os mais frequentes. A citarabina apresenta toxicidade para a medula óssea, causando efeitos indesejáveis hematológicos.

Infeções e infestações

Pouco Frequentes: Sépsis (imunossupressão)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: Anemia, megaloblastose, leucopenia, trombocitopenia

Desconhecidos: neutropenia, neutropenia febril

Os principais efeitos indesejáveis da citarabina são de ordem hematológica. A mielossupressão manifesta-se por megaloblastose, reticulocitopenia, trombocitopenia e anemia.

Estes efeitos parecem ser mais evidentes após doses elevadas e perfusões contínuas; a gravidade depende da dose de fármaco e esquema de administração.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Anorexia, hiperuricemia

Doenças do Sistema Nervoso

Frequentes: Em doses elevadas apresentam influência cerebelar ou cerebral com deterioração do estado de consciência, disartria, nistagmo

Pouco Frequentes: Cefaleia, neuropatia periférica e paraplegia na administração intratecal.

Desconhecido: tonturas, nevrite ou toxicidade neurológica e dor

Afeções oculares

Frequentes: Conjuntivite hemorrágica reversível (fotofobia, queimadura, alteração da visão, lacrimejo aumentado), queratite

Desconhecido: Conjuntivite

Cardiopatias

Pouco Frequentes: Pericardite

Muito raros: Arritmia

Desconhecido: Bradicardia sinusal

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco Frequentes: Pneumonia, dispneia, dor de garganta

Doenças Gastrointestinais:

Frequentes: Disfagia, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, inflamação oral/anal ou ulceração

Pouco frequentes: Esofagite, ulceração esofágica, pneumatose cistoide intestinal, colite necrosante, peritonite

Desconhecido: Hemorragia gastrointestinal

Podem ocorrer náuseas e vômitos, geralmente mais frequentes após administração intravenosa rápida do que intravenosa contínua.

Afeções Hepatobiliares

Frequentes: Efeitos reversíveis no fígado com níveis aumentados das enzimas do fígado

Desconhecido: disfunção hepática, hiperbilirrubinemia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Efeitos indesejáveis reversíveis para a pele, tais como eritema, dermatite bulhosa, urticária, vasculite, alopecia

Poucos Frequentes: Lentigem, ulceração da pele, prurido, ardor nas palmas das mãos e na planta dos pés

Muito raros: Hidradenite écrina neutrofílica

Desconhecido: Rash

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco Frequentes: Mialgia, artralgia

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Compromisso renal, retenção urinária

Desconhecido: Disfunção renal

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Febre, tromboflebite no local de injeção

Pouco frequentes: Celulite no local de injeção

Desconhecido: Dor do peito

A Síndrome da citarabina (efeito imunoalérgico) é caracterizada por febre, mialgia, dor óssea, dor do peito ocasional, exantema, conjuntivite, podendo ocorrer náuseas 6 até 12 horas após o início da terapêutica. Os corticosteroides podem ser considerados como profilaxia e terapêutica. Se forem eficazes, a terapêutica com citarabina poderá continuar.

Os efeitos adversos que resultam do tratamento com doses elevadas de citarabina, para além daqueles observados com as doses convencionais incluem:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Observada como pancitopenia profunda que pode durar 15-25 dias simultaneamente com aplasia mais grave da medula óssea em relação à observada com doses convencionais.

Doenças do sistema nervoso

Após tratamento com doses elevadas de citarabina, os sintomas com influência cerebral ou cerebelar, tais como alterações de personalidade, estado de alerta afetado, disartria, ataxia, tremor, nistagmo, cefaleia, confusão, sonolência, tonturas, coma, convulsões, etc., surgem em 8-37 % dos doentes tratados. A incidência em idosos (> 55 anos) pode ser ainda superior. Outros fatores de predisposição são o compromisso hepático e da função renal, o tratamento prévio do SNC (por exemplo, radioterapia) e o abuso de álcool. As perturbações do SNC são reversíveis na maioria dos casos.

O risco de toxicidade para o SNC aumenta se o tratamento com citarabina - administrada em doses intravenosas elevadas - for associado a outro tratamento tóxico do SNC como terapêutica com radiação ou em doentes que tiveram tratamento prévio do SNC, tal como quimioterapia intratecal.

Afeções oculares

Foram descritas lesão reversível da córnea e conjuntivite hemorrágica. Estes fenómenos podem ser prevenidos ou diminuídos pela instilação de um colírio com corticosteroides.

Doenças Gastrointestinais

Sobretudo no tratamento com doses elevadas de citarabina, podem surgir reações mais graves para além dos sintomas frequentes. Foi reportada perfuração intestinal ou necrose com oclusão intestinal e peritonite. Também foi observada pancreatite após terapêutica com doses elevadas.

Afeções Hepatobiliares

Após terapêutica com doses elevadas foram observados abscessos hepáticos, hepatomegalia e síndrome de Budd-Chiari (trombose venosa hepática).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Podem desenvolver-se sinais clínicos de edema pulmonar/SDRA, particularmente na terapêutica com doses elevadas. A reação é causada provavelmente por uma lesão do capilar alveolar. É difícil estabelecer uma escala de frequências (estabelecidas como 10-26% em diferentes publicações), uma vez que os doentes têm tido recidivas quando outros fatores podem contribuir para esta reação.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Amenorreia e azoospermia.

Outros:

Após a terapêutica com citarabina, foram reportadas cardiomiopatia e rabdomiólise.

Os efeitos gastrointestinais indesejáveis são reduzidos se a citarabina for administrada por perfusão. São recomendados glucocorticoides de aplicação local como profilaxia da conjuntivite hemorrágica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem de citarabina. Em caso de sobredosagem, deve-se interromper o tratamento e proceder à recuperação da consequente depressão da medula óssea, que pode incluir transfusão de sangue completa ou das plaquetas, e antibióterapia. A administração de doze doses de 4.5 g/m² por perfusão intravenosa durante mais de uma hora a cada 12 horas, induz uma toxicidade fatal e irreversível para o sistema nervoso central.

A citarabina pode ser eliminada por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Antimetabolitos, código ATC: L01BC01

A citarabina é transformada a nível intracelular em trifosfato de citarabina. Apesar do mecanismo de ação exato, da citarabina, não ter sido ainda completamente explicado, o trifosfato de citarabina parece inibir a DNA-polimerase, por competição com o substrato fisiológico, trifosfato de desoxicitidina, o que resulta na inibição da síntese do DNA. Ainda que de modo limitado, a incorporação do trifosfato de citarabina no DNA e RNA pode também contribuir para os efeitos citotóxicos do medicamento.

A citarabina é um potente imunossupressor que pode suprimir respostas humorais e/ou celulares. Contudo, não diminui a quantidade de anticorpos pré-existentes e não tem efeito sobre reações de hipersensibilidade retardada já estabelecidas.

A citarabina também possui atividade antivírica in vitro, mas em ensaios clínicos não foi demonstrada eficácia contra o "Herpes zoster" ou outras infecções virais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Menos de 20% de uma dose de citarabina são absorvidos pelo trato gastrointestinal, e o fármaco não é eficaz quando administrado por via oral. Após injeção subcutânea ou intramuscular de citarabina H3, observam-se concentrações plasmáticas máximas de radioatividade em 20 - 60 minutos, as quais são consideravelmente inferiores às obtidas após administração intravenosa. Perfusões intravenosa contínuas, produzem concentrações plasmáticas relativamente constantes, em 8 - 24 horas.

Distribuição

A citarabina é rápida e completamente distribuída pelos tecidos. Num ensaio, após injeção intravenosa rápida de citarabina, verificou-se que aproximadamente 13% do fármaco se liga às proteínas plasmáticas.

A citarabina atravessa a barreira hemato-encefálica de modo limitado. Durante a perfusão intravenosa contínua ou S.C., as concentrações no líquido cefalo-raquidiano são mais elevadas do que as atingidas após injeção intravenosa rápida, situando-se em cerca de 40 - 60% das concentrações plasmáticas. A maior parte de uma dose intratecal de citarabina é rapidamente metabolizada e verificam-se baixas concentrações plasmáticas de substância inalterada.

Aparentemente, a Citarabina atravessa a barreira placentária, desconhecendo-se contudo, se o fármaco ou qualquer dos seus metabolitos, nomeadamente o Ara-U, são distribuídos no leite.

Biotransformação

Após injeção intravenosa rápida de citarabina, as concentrações plasmáticas parecem declinar de modo bifásico, com uma semivida de 10 minutos na fase inicial e de 1 - 3 horas na fase terminal. Verificou-se em alguns doentes, a eliminação trifásica de citarabina. Após injeção intratecal as concentrações de citarabina no líquido cefalo-raquidiano apresentaram uma semivida de cerca de 2 horas.

A citarabina é rápida e extensamente metabolizada especialmente no fígado, mas também no rim, mucosa gastrointestinal, granulócitos e em menor quantidade noutros tecidos, pelo enzima citidina-desaminase, produzindo o metabolito inativo 1-beta-D-arabinofuranosiluracilo (ara-U, uracilarabinosido).

Após a fase de distribuição inicial mais de 90% da substância presente no plasma, está sob a forma de Ara-U. Devido às baixas concentrações de citidina-desaminase no líquido cefalo-raquidiano, só se transformam em Ara-U quantidades mínimas de citarabina. A nível intracelular, a citarabina é transformada em trifosfato de Citarabina, o seu metabolito ativo. O trifosfato de citarabina é inativado, produzindo o seu derivado uracilo.

Eliminação

A citarabina e o Ara-U, são excretados na urina. Após injeção intravenosa rápida, S.C. ou intratecal, ou perfusão contínua intravenosa, cerca de 70 - 80% da dose são excretados na urina em 24 horas. Cerca de 90% da excreção urinária do fármaco ocorre como Ara-U e cerca de 10% como citarabina inalterada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não há dados pré-clínicos relevantes para o prescritor os quais sejam adicionais aos já incluídos neste RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citaloxan 20 mg/ml Solução injetável

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis (Solvente)

Citaloxan 100 mg/ml Solução injetável

Água para preparações injetáveis (Solvente)

Citaloxan	20 mg/ml	100 mg/ml
Cloreto de sódio	6,8 mg	-
Água para preparações injetáveis q.b.p.	1 ml	1 ml

6.2 Incompatibilidades

A citarabina mostrou ser incompatível com vários produtos, como Carbenicilina sódica, Cefalotina sódica, Fluorouracilo, Suldato de Gentamicina, Heparina sódica, Hidrocortisona sódica succinada, Insulina, Metilprednisolona, Nafacilina sódica, Oxacilina sódica, penicilina G sódica. A incompatibilidade depende de vários fatores (exemplo: concentrações dos medicamentos, diluentes específicos utilizados, pH resultante, temperatura). Deve ser sempre consultada a literatura dos outros emdicamentos, relativamente à sua compatibilidade.

No entanto, quando a citarabina está misturada com a solução B de Elliot, solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de Ringer, nas quais é estável, por um período de 24 horas a 25° C.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada:

18 meses, desde que mantido na sua embalagem original e nas condições de conservação nela descritas.

Estabilidade em uso:

A estabilidade físico-química foi demonstrada durante 7 dias à temperatura ambiente.

Após a primeira abertura:

Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja utilizado imediatamente após a sua preparação. Caso contrário, o utilizador é responsável pelos períodos e condições de armazenamento antes da sua utilização; no entanto recomenda-se que estes períodos não sejam, normalmente superiores a 24 horas e armazenado entre 2 – 8° C, exceto se a preparação tiver ocorrido em condições assépticas, controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação:

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário: Frasco para injetáveis - Frascos de vidro incolor, com rolha de borracha e cápsula de alumínio, com dispositivo de plástico de abertura fácil do tipo "flip-off", com ou sem revestimento plástico, termo-ajustável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Citaloxan só deve ser administrado sob a supervisão constante de pessoal médico experimentado na terapêutica com agentes citotóxicos.

Tal como acontece com todos os agentes citotóxicos, o pessoal de saúde que manuseia este medicamento deve estar devidamente protegido (viseira, luvas e bata).

Citaloxan, solução injetável pronta a usar, apresenta relativamente à forma pó a vantagem de não necessitar reconstituição, sendo, no entanto, aconselhável que a transferência para as seringas e recipientes de perfusão intravenosa, seja efetuada em áreas adequadas.

O manuseamento dos agentes antineoplásicos em geral, está desaconselhado às mulheres grávidas.

Contaminação accidental

No caso de contacto accidental da solução com a pele ou os olhos, as áreas afetadas devem ser lavadas de imediato com grande quantidade de água ou solução salina isotónica. Na possibilidade de surgirem picadas na pele pode-se utilizar um creme de proteção suave. No caso de os olhos serem afetados deve-se consultar o médico.

Se ocorrer derramamento accidental da solução deve-se pedir apoio a pessoal especializado que, com os respetivos cuidados de proteção, proceda à limpeza das áreas contaminadas, lavando duas vezes com água abundante e utilizando esponja própria para o efeito. Após descontaminação devem-se colocar todos os desperdícios e materiais utilizados na limpeza, em saco plástico, que deverá ser selado e rotulado com a indicação: "DESPERDÍCIO CITOTÓXICO", para posterior incineração.

Linhas de orientação para a manipulação de citostáticos

- a) Os fármacos antineoplásicos devem ser preparados e administrados por pessoal treinado na manipulação segura de preparação da solução.
- b) Operações tais como a reconstituição do pó e transferência para as seringas devem ser realizadas em áreas apropriadas.
- c) O pessoal responsável por estes procedimentos deve utilizar proteção adequada como vestuário, luvas, óculos e máscara.
- d) As mulheres grávidas não devem manipular agentes citotóxicos.

Após descontaminação devem colocar-se as seringas e/ou frascos para injetáveis contendo resíduos das soluções, esponjas e todo o restante material contaminado em saco de plástico, que será selado e rotulado com a designação "DESPERDÍCIO CITOTÓXICO" e incinerado a $\geq 1000^{\circ}\text{C}$.

Citaloxan 100 mg/ml solução injetável

Caso o medicamento apresente precipitado como resultado de uma exposição a baixas temperaturas, deve-se dissolver o precipitado por aquecimento até 55°C durante um máximo de 30 minutos, agitando o medicamento até que o precipitado se dissolva. Deve-se arrefecer o medicamento antes de utilizar.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Citaloxan 20mg/ml Solução injetável

Nº de registo: 3322385 - 1 frasco para injetáveis de 25 ml, solução injetável, 20mg/ml, frasco para injetáveis de vidro incolor

Nº de registo: 3322286 - 5 frascos para injetáveis de 5 ml, solução injetável, 20mg/ml, frasco para injetáveis de vidro incolor

Citaloxan 100mg/ml Solução injetável

Nº de registo: 5043187 - 1 frasco para injetáveis de 20 ml, solução injetável, 100mg/ml, frasco para injetáveis de vidro incolor

Nº de registo: 2158780 - 5 frascos para injetáveis de 5 ml, solução injetável, 100mg/ml, frasco para injetáveis de vidro incolor

Nº de registo: 2158889 - 1 frasco para injetáveis de 10 ml, solução injetável, 100mg/ml, frasco para injetáveis de vidro incolor

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Citaloxan 20mg/ml solução injetável

Data da primeira autorização: 03 de outubro de 2000

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2003

Citaloxan 100mg/ml solução injetável

Data da primeira autorização: 20 de janeiro de 1993

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO