

## DISPOSICIÓN N° 9724



BUENOS AIRES, 30 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000098-14-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 9724

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 9724



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUDARANOVA y nombre/s genérico/s FLUDARABINA FOSFATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF - 19/10/2015 11:08:41, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF - 22/02/2016 14:17:42, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION08.PDF - 19/10/2015 11:08:41, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION09.PDF - 22/02/2016 14:17:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION07.PDF - 19/10/2015 11:08:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION08.PDF - 19/10/2015 11:08:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF - 19/10/2015 11:08:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF - 22/02/2016 14:17:42.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

## DISPOSICIÓN N° 9724



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000098-14-9



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**FLUDARANOVA 50 MG  
FLUDARABINA FOSFATO  
Inyectable Liofilizado 50 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fludaranova 50 mg y para qué se utiliza
2. Antes de usar Fludaranova 50 mg
3. Cómo usar Fludaranova 50 mg
4. Los posibles efectos secundarios
5. Cómo guardar Fludaranova 50 mg
6. Más información

### **1. QUÉ ES FLUDARANOVA 50 MG Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Fludaranova 50 mg es una inyección intravenosa o infusión que detiene el crecimiento de nuevas células cancerosas. Todas las células del cuerpo pueden producir nuevas células al dividirse. Fludarabina es absorbida por las células cancerosas deteniendo su división.

En el cáncer de los glóbulos blancos de la sangre (como la leucemia linfocítica crónica), el cuerpo produce muchas células anormales blancas de la sangre (linfocitos) y los ganglios linfáticos comienzan a crecer en diversas partes del cuerpo. Los glóbulos blancos anormales no pueden llevar a cabo las funciones normales de lucha contra la enfermedad dando lugar a infecciones, una disminución del número de glóbulos rojos (anemia), hematomas, hemorragias graves o incluso la insuficiencia de órganos.

#### **Para qué se utiliza Fludaranova 50 mg:**

Fludaranova se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente producción de células sanguíneas sanas,

El primer tratamiento para la leucemia linfocítica crónica con Fludaranova sólo debe iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada que tienen síntomas relacionados o evidencia de progresión de la enfermedad.



## 2. ANTES DE USAR FLUDARANOVA 50 MG

No utilice Fludaranova 50 mg:

- Si usted es alérgico (*hipersensible*) a fosfato de fludarabina o a cualquiera de los demás componentes de Fludaranova 50 mg.
- Si tiene problemas graves de riñón.
- Si está en periodo de lactancia.
- Si su recuento de glóbulos rojos es bajo, debido a un tipo de anemia (anemia hemolítica descompensada). Su médico le habrá informado si sufre esta enfermedad.

Dígale a su médico si piensa que alguna de ellas puede aplicarse en su caso.

Tenga especial cuidado con Fludaranova 50 mg:

- ❖ Si su médula ósea no funciona correctamente o si usted tiene un mal funcionamiento o sistema inmunológico deprimido o antecedentes de infecciones graves.
- ❖ Si se siente muy mal, nota moretones inusuales, más sangrado de lo normal después de una lesión, o le parece que contrae muchas infecciones.
- ❖ Si durante el tratamiento tiene un color rojo a marrón en la orina, o tiene un sarpullido o ampollas en su piel.

Estos pueden ser signos de una reducción en el número de células de la sangre, que puede ser causada ya sea por la propia enfermedad o el tratamiento. Puede durar hasta un año, con independencia de si usted tuvo antes un tratamiento con Fosfato de Fludarabina. Durante el tratamiento con Fosfato de Fludarabina también su sistema inmunológico puede atacar diferentes partes de su cuerpo, o sus glóbulos rojos de la sangre (llamados "*trastornos autoinmunes*"). Estas condiciones pueden ser potencialmente mortales.

Si esto ocurre, su médico interrumpirá su tratamiento y puede recibir más medicación como la transfusión de sangre irradiada (ver más abajo) y adrenocorticoides.

Le harán análisis de sangre de forma regular durante el tratamiento y usted recibirá una supervisión directa mientras está en tratamiento con Fosfato de Fludarabina.

- ❖ Si usted nota cualquier síntoma inusual de su sistema nervioso, como la alteración de la visión.

Si Fosfato de Fludarabina se utiliza desde hace mucho tiempo, no se conocen sus efectos en el sistema nervioso central. Sin embargo, los pacientes tratados con la dosis recomendada para un máximo de 26 ciclos de tratamiento fueron capaces de tolerarlo. En pacientes con dosis cuatro veces mayores que la recomendadas se han reportado ceguera, coma y la muerte. Algunos de estos síntomas aparecieron con retraso de unos 60 días o más después que el tratamiento se ha detenido.

- ❖ Si usted nota cualquier dolor en el costado, sangre en la orina o una cantidad reducida de orina.  
**Cuando la enfermedad es muy grave, su cuerpo puede no ser capaz de eliminar todos los residuos** producto de las células destruidas por Fosfato de Fludarabina. Esto se conoce como el *síndrome de lisis tumoral* y puede **causar insuficiencia renal y problemas del corazón** desde la primera semana de tratamiento. Su médico será consciente de ello y puede darle otros medicamentos para ayudar a prevenirlo.
- ❖ Si usted necesita recolectar células madre y está siendo tratado con Fosfato de Fludarabina (o ha sido tratado).
- ❖ Si usted necesita una transfusión de sangre y está en tratamiento con fosfato de fludarabina (o ha estado).  
En caso de que necesite una transfusión de sangre, su médico debe asegurarse que sólo reciba sangre que haya sido tratada por irradiación previamente. Ha habido complicaciones graves e incluso la muerte, por transfusiones de sangre no irradiada.
- ❖ Si usted nota cualquier cambio en su piel, ya sea mientras está recibiendo este medicamento o después de haber terminado la terapia.
- ❖ Si usted tiene o ha tenido **cáncer de piel** que puede empeorar o volver de nuevo durante la terapia con Fosfato de Fludarabina o después. Usted puede desarrollar cáncer de piel durante o después del tratamiento con fosfato de fludarabina.

**Otras cosas a tener en cuenta, mientras está en tratamiento con Fosfato de fludarabina:**

- ❖ **Los hombres y las mujeres que son fértiles** deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del mismo. No se puede descartar que Fosfato de Fludarabina pueda dañar al bebé. Su médico evaluará cuidadosamente los beneficios de su tratamiento contra un posible riesgo a un niño no nacido y, si está embarazada, sólo se tratará con Fosfato de Fludarabina si es estrictamente necesario.
- ❖ **Si usted está considerando en amamantar o si está amamantando** no debe empezar o continuar, mientras que esté en tratamiento con Fosfato de fludarabina.
- ❖ **Si usted necesita una vacuna, consulte con su médico**, ya que las vacunas vivas deben ser evitadas durante y después del tratamiento con Fosfato de fludarabina.

- ❖ **Si usted tiene problemas de riñón o si usted es mayor de 65 años**, tendrá que evaluar la sangre y /o las pruebas de laboratorio para revisar su función renal. Si sus problemas renales son graves, no debe administrarse este medicamento en absoluto.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Pregúntele a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico acerca de:

- **Pentostatina (desoxicoformicina)**, también se utiliza para tratar la LLC-B. Tomar estos dos fármacos juntos puede dar lugar a graves problemas pulmonares.
- **Dipiridamol**, utilizado para prevenir la coagulación de la sangre en forma excesiva u otras sustancias similares. Ellos pueden reducir la eficacia de la fludarabina.
- **Citarabina (Ara-C)** Se utiliza para tratar la leucemia linfocítica crónica. Si Fludaranova es combinada con citarabina, los niveles de la forma activa de fosfato de Fosfato de fludarabina en células leucémicas pueden aumentar. Sin embargo, no se demostró que los niveles generales en sangre y la eliminación de la sangre hayan cambiado.

#### **Los pacientes mayores y Fludaranova 50 mg:**

**Las personas mayores de 65 años**, deberán tener exámenes regulares de la función renal.

**Las personas mayores de 75**, serán objeto de seguimiento con especial atención.

#### **Niños:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fosfato de fludarabina en niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso de fludarabina en niños.

#### **Embarazo**

Fludaranova 50 mg no debe administrarse a mujeres embarazadas porque estudios en animales y muy limitadas experiencias en seres humanos han demostrado un posible riesgo de anomalías en el feto, así como pérdida temprana del embarazo o el parto prematuro.

- ❖ Si está embarazada o cree que puede estar embarazada, informe a su médico inmediatamente.
- ❖ Si usted es una mujer que pudiera quedarse embarazada, debe usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del tratamiento.
- ❖ Los hombres que han recibido Fludaranova 50 mg y que podrían convertirse en padres, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del mismo.

**Su médico evaluará cuidadosamente los beneficios de su tratamiento contra un posible riesgo para el feto y, si está embarazada, sólo le recetará Fludaranova 50 mg si es estrictamente necesario.**

**Lactancia:**

Usted no debe comenzar o continuar con la lactancia materna durante el tratamiento con fosfato de fludarabina, ya que este medicamento puede interferir con el crecimiento y el desarrollo de su bebé.

Pregúntele a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

**Conducción y uso de máquinas**

Algunas personas se cansan, se sienten débiles, tienen alterada la visión, se confunden, o agitan o tienen convulsiones mientras son tratados con fosfato de fludarabina. No trate de conducir o manejar máquinas hasta que esté seguro de no verse afectado.

**3. CÓMO USAR FLUDARANOVA 50 MG**

Fludaranova 50 mg debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de la terapia anti-cáncer.

**Cómo se administra Fludarabina:**

Fosfato de fludarabina se da en la forma de una solución como una inyección o, sobre todo, como una infusión.

Una infusión significa que el medicamento se administra directamente en el torrente sanguíneo por un goteo a través de una vena. La duración de la infusión de Fludaranova 50 mg es de unos 30 minutos.

El médico se asegurará de que Fludaranova 50 mg no se administre junto a la vena (paravenosamente). Sin embargo, si esto sucediera, no se han reportado graves efectos adversos locales.

**Cuánto se le administra Fludaranova 50 mg:**

La dosis a administrar, dependerá de su superficie corporal. Esto se mide en metros cuadrados ( $m^2$ ), y es calculado por el médico en base a su altura y peso.

La dosis recomendada es de 25 mg de fosfato de fludarabina/ $m^2$  de superficie corporal.

**Por cuánto tiempo se administra Fludaranova 50 mg:**

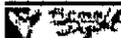
La dosis se administra **una vez al día durante 5 días consecutivos.**

**Este curso de 5 días de tratamiento se repite cada 28 días** hasta que su médico decida que el mejor efecto se ha logrado (por lo general después de 6 cursos).

El tiempo de duración del tratamiento depende de qué tan exitoso resulte el tratamiento y qué tan bien tolerada sea Fludaranova 50 mg.

Los siguientes ciclos, pueden demorarse, si los efectos secundarios son un problema.

**Le harán análisis de sangre periódicos durante su tratamiento. Su dosis individual será cuidadosamente ajustada** en función del número de sus células sanguíneas y su respuesta a la terapia.



La dosis se puede disminuir si los efectos secundarios son un problema.

**Fludaranova 50 mg no está recomendado para uso en niños.**

**Si usted tiene problemas de riñón o si usted tiene más de 65 años**, se le realizarán análisis periódicos para comprobar su función renal. Si los riñones no funcionan correctamente se le puede dar este medicamento en dosis más bajas. Si su función renal está muy reducida no se le suministrará en absoluto este medicamento.

**Si cualquier solución de fosfato de fludarabina se derrama accidentalmente:**  
Si alguna solución de Fludaranova 50 mg entra en contacto con la piel o la mucosa de la nariz o la boca, lave bien el área con agua y jabón. Si la solución entra en contacto con los ojos, lávense a fondo con abundante agua corriente. Evite la exposición por inhalación.

**Si se le administra más Fludaranova 50 mg de lo que debería:**

Si usted ha recibido una sobredosis su médico detendrá la terapia y el tratamiento de los síntomas.

Las dosis altas pueden llevar a un número muy reducida de las células sanguíneas. Se ha informado que la sobredosis de Fludaranova 50 mg administrada por vía intravenosa puede causar ceguera retardada, coma e incluso la muerte.

**Si una dosis de Fosfato de fludarabina es olvidada:**

El médico fijará las horas en que usted va a recibir este medicamento.

**Si se interrumpe el tratamiento con Fosfato de fludarabina:**

Usted y su médico deciden parar su tratamiento con fosfato de fludarabina si los efectos secundarios son demasiado graves.

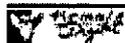
Si usted tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Fludaranova 50 mg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si usted no está seguro de las reacciones adversas que se explican a continuación, pida a su médico que se las explique.

Algunos efectos secundarios pueden ser potencialmente mortales.

- ❖ **Si tiene dificultad para respirar, tiene tos o dolor torácico con o sin fiebre.** Estos pueden ser signos de una infección en los pulmones.
- ❖ **Si usted nota cualquier cambio inusual o aparición de moretones, sangrado más de lo normal después de una lesión o si le parece estar alcanzando una gran cantidad de infecciones.** Estos pueden ser causados por una disminución en la



cantidad de células sanguíneas. Esto también puede conducir a un mayor riesgo (grave) de infecciones causadas por microorganismos, que por lo general no causan enfermedad en personas sanas (*infecciones oportunistas*) incluyendo una reactivación tardía de virus, por ejemplo herpes zoster.

- ❖ Si usted nota cualquier dolor en el costado, sangre en la orina, o una cantidad reducida de orina. Estos pueden ser signos del *síndrome de lisis tumoral*.
- ❖ Si usted nota cualquiera reacción en la piel y/o mucosas con enrojecimiento, inflamación, ampollas, rotura de tejido. Estos pueden ser signos de una grave reacción alérgica (*síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson*).
- ❖ Si usted tiene palpitaciones (si de repente se da cuenta de los latidos del corazón) o dolor en el pecho. Estos pueden ser signos de problemas cardíacos.

➤ **Dígale a su médico inmediatamente, si usted nota cualquiera de estos efectos.**

A continuación se enumeran los posibles efectos secundarios por lo comunes que son. Los efectos secundarios poco frecuentes (menos de 1 de cada 1.000 pacientes) fueron identificados principalmente en la experiencia post-comercialización.

- ❖ **Efectos adversos muy comunes** 1 o más de cada 10 pacientes son propensos a los siguientes:
  - Infecciones (algunas graves)
  - Infecciones debido a un sistema inmunológico deprimido (*infecciones oportunistas*).
  - Infección en los pulmones (neumonía), con posibles síntomas como dificultad para respirar y/o tos con o sin fiebre;
  - Reducción en el número de plaquetas de la sangre (trombocitopenia) con la posibilidad de hematomas y sangrado;
  - Reducción de glóbulos blancos (neutropenia);
  - Disminución en el conteo de glóbulos rojos (anemia);
  - Tos;
  - Vómitos, diarrea, sensación de malestar (náuseas)
  - Fiebre;
  - Sensación de cansancio (fatiga);
  - Debilidad.
- ❖ **Efectos adversos comunes** 1 a 10 de cada 100 pacientes son propensos a los siguientes:
  - Otros tipos de cáncer relacionados con la sangre (*síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda*). La mayoría de los pacientes con estas condiciones fueron previamente, o al mismo tiempo o más tarde tratados con otros medicamentos para el

cáncer (*agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa*) o (terapia de radiación).

- Depresión de la médula ósea (*mielosupresión*);
- Pérdida severa del apetito con pérdida de peso (*anorexia*);
- Entumecimiento o debilidad en las extremidades (*neuropatía periférica*);
- Visión perturbada;
- Inflamación de la parte interior de la boca (*estomatitis*);
- Erupción en la piel;
- Hinchazón debido a la retención excesiva de líquidos (*edema*);
- La inflamación de la capa mucosa del sistema digestivo, desde la boca hasta el ano (*mucositis*);
- Escalofríos;
- Malestar general.

❖ **Efectos adversos poco frecuentes** 1 a 10 de cada 1000 pacientes son propensos a los siguientes:

- Trastorno autoinmune.
- Síndrome de lisis tumoral;
- Confusión;
- La toxicidad pulmonar; a lo largo de los pulmones (*fibrosis pulmonar*), inflamación de los pulmones (*neumonía*), dificultad para respirar (*disnea*);
- Sangrado en el estómago o los intestinos;
- Niveles anormales de las enzimas del hígado o del páncreas;

❖ **Efectos adversos raros** menos de 10 de cada 10000 pacientes son propensos a estos:

- Trastornos del sistema linfático debido a una infección viral (*asociada con el EBV trastorno linfoproliferativo*);
- Coma;
- Convulsiones;
- Agitación;
- Ceguera;
- Inflamación o daño del nervio del ojo (*neuritis óptica, neuropatía óptica*);
- Insuficiencia cardíaca;
- Ritmo cardíaco irregular (*arritmia*).
- Cáncer de piel
- Piel y / o reacción capa mucosa con enrojecimiento, inflamación, ampollas y rotura de tejido (*síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson*).

❖ **Las de frecuencia no conocida**

- Inflamación de la vejiga, lo cual puede causar dolor al orinar, y conducir a sangre en la orina (*cistitis hemorrágica*)
- Sangrado en el cerebro
- Sangrado en los pulmones.

**Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico inmediatamente.**

**5. CONSERVACIÓN FLUDARANOVA 50 MG**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Fludaranova 50 mg después de la fecha de expiración que aparece en el estuche y en el vial. La fecha de expiración es el último día de ese mes.

***Almacenamiento de Fludaranova 50 mg envasada para la venta***

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

***Almacenamiento de Fludaranova 50 mg después de la reconstitución***

Para obtener información para profesionales de la medicina y la asistencia sanitaria, ver prospecto adjunto.

Fludaranova 50 mg una vez reconstituida puede almacenarse durante 8 horas a temperatura no mayor a 30°C, y hasta 24 horas en heladera.

**6. MÁS INFORMACIÓN**

***Composición de Fludaranova 50 mg***

El principio activo es Fosfato de Fludarabina.

1 vial contiene 50 mg de Fosfato de Fludarabina. Después de la reconstitución con 2 ml de agua para inyección, la solución reconstituida contiene 25 mg / ml de Fosfato de Fludarabina.

Los otros componentes son manitol (E421) e Hidróxido de sodio. El aspecto del producto y contenido del envase de Fludaranova 50 mg es un polvo blanco para solución inyectable y se presenta en un frasco ampolla de vidrio que contiene 50 mg de Fosfato de Fludarabina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Anabela Martínez– Farmacéutica

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que  
está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT

responde 0800-333-1234”

Última Revisión: 08/2015.



MARTINEZ Anabela Marisa  
DIRECTOR TÉCNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
30-50114531-5  
30-50114531-5  
Directora Técnica  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO  
S.A.I.C.  
30-50114531-5



LÓPEZ BISCAIART Patricia  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
30-50114531-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **FLUDARANOVA 10 MG FLUDARABINA FOSFATO Comprimidos recubiertos 10 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fludaranova 10 mg y para qué se utiliza
2. Antes de usar Fludaranova 10 mg
3. Cómo usar Fludaranova 10 mg
4. Los posibles efectos secundarios
5. Cómo guardar Fludaranova 10 mg
6. Más información

#### **1. QUÉ ES FLUDARANOVA 10 MG Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

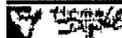
Fludaranova 10 mg oral detiene el crecimiento de nuevas células cancerosas. Todas las células del cuerpo pueden producir nuevas células al dividirse. Fludarabina es absorbida por las células cancerosas deteniendo su división.

En el cáncer de los glóbulos blancos de la sangre (como la leucemia linfocítica crónica), el cuerpo produce muchas células anormales blancas de la sangre (linfocitos) y los ganglios linfáticos comienzan a crecer en diversas partes del cuerpo. Los glóbulos blancos anormales no pueden llevar a cabo las funciones normales de lucha contra la enfermedad dando lugar a infecciones, una disminución del número de glóbulos rojos (anemia), hematomas, hemorragias graves o incluso la insuficiencia de órganos.

#### **Para qué se utiliza Fludaranova 10 mg:**

Fludaranova se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente producción de células sanguíneas sanas

El primer tratamiento para la leucemia linfocítica crónica con Fludaranova sólo debe iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada que tienen síntomas relacionados o evidencia de progresión de la enfermedad.



## 2. ANTES DE USAR FLUDARANOVA 10 MG

No utilice Fludaranova 10 mg:

- Si usted es alérgico (*hipersensible*) a Fludarabina fosfato o a cualquiera de los demás componentes de Fludaranova 10 mg.
- Si usted tiene intolerancia a la lactosa monohidrato
- Si tiene problemas graves de riñón.
- Si está en periodo de lactancia.
- Si su recuento de glóbulos rojos es bajo, debido a un tipo de anemia (anemia hemolítica descompensada). Su médico le informará si sufre esta enfermedad.

Dígale a su médico y tenga especial cuidado si piensa que alguna de ellas puede aplicarse en su caso.

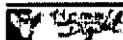
- ❖ Si su médula ósea no funciona correctamente o si usted tiene un mal funcionamiento o sistema inmunológico deprimido o antecedentes de infecciones graves.
- ❖ Si se siente muy mal, nota moretones inusuales, más sangrado de lo normal después de una lesión, o le parece que contrae muchas infecciones.
- ❖ Si durante el tratamiento tiene un color rojo a marrón en la orina, o tiene un sarpullido o ampollas en su piel.

Estos pueden ser signos de una reducción en el número de células de la sangre, que puede ser causada ya sea por la propia enfermedad o el tratamiento. Puede durar hasta un año, con independencia de si usted tuvo antes un tratamiento con Fludarabina fosfato. Durante el tratamiento con Fludarabina fosfato también su sistema inmunológico puede atacar diferentes partes de su cuerpo, o sus glóbulos rojos de la sangre (llamados "*trastornos autoinmunes*"). Estas condiciones pueden ser potencialmente mortales. Si esto ocurre, su médico interrumpirá su tratamiento y puede recibir más medicación como la transfusión de sangre irradiada (ver más abajo) y adrenocorticoides.

Le harán análisis de sangre de forma regular durante el tratamiento y usted recibirá una supervisión directa mientras está en tratamiento con Fludarabina fosfato.

- ❖ Si usted nota cualquier síntoma inusual de su sistema nervioso, como la alteración de la visión.

Se desconocen los efectos sobre el sistema nervioso central cuando la fludarabina fosfato es utilizado por largos períodos de tiempo. Sin embargo, los pacientes tratados con la dosis recomendada para un máximo de 26 ciclos de tratamiento fueron capaces de tolerarlo. En pacientes con dosis cuatro veces mayores que la recomendadas se han reportado ceguera, coma y muerte. Algunos de estos síntomas aparecieron con retraso de unos 60 días o más después que el tratamiento fuera interrumpido.



- ❖ Si usted nota cualquier dolor en el costado, sangre en la orina o una cantidad reducida de orina.  
**Cuando la enfermedad es muy grave, su cuerpo puede no ser capaz de eliminar todos los residuos** producto de las células destruidas por Fludarabina fosfato. Esto se conoce como el *síndrome de lisis tumoral* y puede **causar insuficiencia renal y problemas del corazón** desde la primera semana de tratamiento.  
Su médico será consciente de ello y puede darle otros medicamentos para ayudar a prevenirlo y puede decidir que empiece el tratamiento en un hospital.
- ❖ Si usted necesita tener células madre recolectadas y está siendo tratado con Fludarabina fosfato (o ha sido tratado).
- ❖ Si usted necesita una transfusión de sangre y está en tratamiento con Fludarabina fosfato (o ha estado).  
En caso de que necesite una transfusión de sangre, su médico debe asegurarse de que usted sólo reciba sangre que haya sido tratada por irradiación previamente. Ha habido complicaciones graves e incluso la muerte, por transfusiones de sangre no irradiada.
- ❖ Si usted nota cualquier cambio en su piel, ya sea mientras está recibiendo este medicamento o después de haber terminado la terapia.
- ❖ **Si usted tiene o ha tenido cáncer de piel** que puede empeorar o volver de nuevo durante la terapia con Fludarabina fosfato o después. Usted puede desarrollar cáncer de piel durante o después del tratamiento con Fludarabina fosfato.

**Otras cosas a tener en cuenta, mientras está en tratamiento con Fludarabina fosfato:**

- ❖ **Los hombres y las mujeres que son fértiles** deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del mismo. No se puede descartar que la Fludarabina fosfato pueda dañar al bebé. Su médico evaluará cuidadosamente los beneficios de su tratamiento contra un posible riesgo a un niño no nacido y, si está embarazada, sólo lo tratará con Fludarabina fosfato si es claramente necesario.
- ❖ **Si usted está considerando en amamantar o si está amamantando** no debe empezar o continuar, mientras que esté en tratamiento con Fludarabina fosfato.
- ❖ **Si usted necesita una vacuna, consulte con su médico**, ya que las vacunas vivas deben ser evitadas durante y después del tratamiento con Fludarabina fosfato.

- ❖ Si usted tiene problemas de riñón o si usted es mayor de 65 años, tendrá que evaluar la sangre y /o las pruebas de laboratorio para revisar su función renal. Si sus problemas renales son graves, no debe administrarse este medicamento en absoluto.
  
- ❖ Los comprimidos orales de Fludaranova 10 mg pueden provocar más vómitos y náuseas (estar o sentirse enfermo) que Fludaranova 50 mg intravenosa. Si esto es un problema, el medico considerará el cambio de su tratamiento a Fludaranova 50 mg intravenosa.

#### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Pregúntele a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico acerca de:

- **Pentostatina** (*desoxicoformicina*), también se utiliza para tratar la LLC-B. Tomar estos dos fármacos juntos puede dar lugar a graves problemas pulmonares.
- **Dipiridamol**, utilizado para prevenir la coagulación de la sangre en forma excesiva u otras sustancias similares. Ellos pueden reducir la eficacia de la fludarabina.
- **Citarabina** (*Ara-C*) Se utiliza para tratar la leucemia linfocítica crónica. Si Fludaranova es combinada con citarabina, los niveles de la forma activa de fosfato de Fludarabina fosfato en células leucémicas puede aumentar. Sin embargo, no se demostró que los niveles generales en sangre y la eliminación de la sangre hayan cambiado.

#### Los pacientes mayores y Fludaranova 10 mg:

**Las personas mayores de 65 años**, deberán tener exámenes regulares de la función renal.

**Las personas mayores de 75**, serán objeto de seguimiento con especial atención.

#### Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fludarabina fosfato en niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso de fludarabina en niños.

#### Embarazo

Fludaranova 10 mg no debe administrarse a mujeres embarazadas porque estudios en animales y muy limitadas experiencias en seres humanos han demostrado un posible riesgo de anomalías en el feto, así como pérdida temprana del embarazo o el parto prematuro.

- ❖ Si está embarazada o cree que puede estar embarazada, informe a su medico inmediatamente.
- ❖ Si usted es una mujer que pudiera quedarse embarazada, debe usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del tratamiento.

- ❖ Los hombres que han recibido Fludaranova 10 mg y que podrían convertirse en padres, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después.

**Su médico evaluará cuidadosamente los beneficios de su tratamiento contra un posible riesgo para el feto y, si está embarazada, sólo le recetará Fludaranova 10 mg si es estrictamente necesario.**

**Lactancia:**

Usted no debe comenzar o continuar con la lactancia materna durante el tratamiento con Fludarabina fosfato, ya que este medicamento puede interferir con el crecimiento y el desarrollo de su bebé.

Pregúntele a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

**Conducción y uso de máquinas**

Algunas personas se cansan, se sienten débiles, tienen alterada la visión, se confunden, o agitan o tienen convulsiones mientras son tratados con Fludarabina fosfato. No trate de conducir o manejar máquinas hasta que esté seguro de no verse afectado.

**Información importante sobre algunos de los ingredientes de Fludarabina fosfato**

Este medicamento contiene lactosa monohidrato (un tipo de azúcar). Si su doctor le ha dicho que es intolerante a ciertos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

**3. CÓMO USAR FLUDARANOVA 10 MG**

Fludaranova 10 mg debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de la terapia anti-cáncer.

**Cómo se administra Fludaranova 10 mg:**

Siempre tome Fludaranova 10 mg oral exactamente como su médico se lo indique. Consulte con su médico si tiene dudas.

**Cómo tomar los comprimidos orales de Fludaranova 10 mg:**

Trague el comprimido entero con agua. No rompa o mastique las pastillas. Usted puede tomar Fludaranova 10 mg ya sea con el estómago vacío o con los alimentos.

**Cuántos comprimidos debe tomar:**

La dosis que debe tomar depende de su superficie corporal. Esto se mide en metros cuadrados (m<sup>2</sup>), y será evaluado por el médico según su altura y peso.

**La dosis recomendada** es de 40 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal, una vez al día. Lo usual es siempre entre 3 a 10 comprimidos una vez al día. El número exacto de comprimidos que debe tomar es calculado por su médico.

**Cuánto tiempo debe tomarlos:**

Tome la dosis indicada por su médico una vez al día durante 5 días consecutivos. Estos 5 días de ciclo del tratamiento se repetirán cada 28 días hasta que su médico decida que el mayor efecto deseado se ha logrado (por lo general después de 6 ciclos).

Cuánto tiempo dura el tratamiento depende de qué tan exitoso es el tratamiento, y lo bien que tolere Fludaranova 10 mg oral. El ciclo de repetición se puede retrasar si los efectos secundarios son un problema.

Le harán análisis de sangre después de cada ciclo de tratamiento. Su dosis individual será cuidadosamente ajustada en función del número de sus células sanguíneas y su respuesta al tratamiento. Si el número de sus células sanguíneas es muy bajo, el ciclo de tratamiento siguiente podrá ser diferido hasta dos semanas o pueden disminuir su dosis. La dosificación también se puede disminuir si los efectos secundarios son un problema.

**Si usted ha sido tratado durante dos ciclos y no respondió al tratamiento**, pero también mostró algunos síntomas de un recuento sanguíneo reducido, su médico puede decidir aumentar la dosis.

**Fludaranova 10 mg no está recomendado para uso en niños.**

**Si usted tiene problemas de riñón o si usted tiene más de 65 años**, se le realizarán análisis periódicos para comprobar su función renal. Si los riñones no funcionan correctamente se le puede dar este medicamento en dosis más bajas. Si su función renal está muy reducida no se le suministrará en absoluto este medicamento.

**Si usted tomó más Fludaranova 10 mg de lo que debería:**

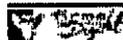
**Dígale a su médico de inmediato** si ha tomado más comprimidos de Fludarabina fosfato oral.

Las dosis altas pueden llevar a un número muy reducido de células sanguíneas.

Se ha informado que una sobredosis de Fludaranova administrada por vía intravenosa, puede causar ceguera retardada, coma e incluso la muerte.

**Si una dosis de Fludaranova 10 mg es olvidada:**

**Hable con su médico tan pronto como sea posible** si usted cree que puede haber olvidado tomar una dosis o vomitar después de haberla tomado. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.



---

**Si se interrumpe el tratamiento con Fludaranova 10 mg:**

No deje de tomar Fludaranova 10 mg oral sin consultar a su médico.

Usted y su médico pueden decidir parar su tratamiento con Fludaranova 10 mg, si los efectos secundarios son demasiado graves.

Si usted tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Fludaranova 10 mg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si usted no está seguro de las reacciones adversas que se explican a continuación, pida a su médico que se las explique.

Algunos efectos secundarios pueden ser potencialmente mortales.

- ❖ **Si tiene dificultad para respirar, tiene tos o dolor torácico con o sin fiebre.** Estos pueden ser signos de una infección en los pulmones.
- ❖ **Si usted nota cualquier cambio inusual o aparición de moretones, sangrado más de lo normal después de una lesión o si le parece estar alcanzando una gran cantidad de infecciones.** Estos pueden ser causados por una disminución en la cantidad de células sanguíneas. Esto también puede conducir a un mayor riesgo (grave) de infecciones causadas por microorganismos, que por lo general no causan enfermedad en personas sanas (*infecciones oportunistas*) incluyendo una reactivación tardía de virus, por ejemplo herpes zoster.
- ❖ **Si usted nota cualquier dolor en el costado, sangre en la orina, o una cantidad reducida de orina.** Estos pueden ser signos del *síndrome de lisis tumoral*.
- ❖ **Si usted nota cualquiera reacción en la piel y/o mucosas con enrojecimiento, inflamación, ampollas, rotura de tejido.** Estos pueden ser signos de una grave reacción alérgica (*síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson*).
- ❖ **Si usted tiene palpitaciones (si de repente se da cuenta de los latidos del corazón) o dolor en el pecho.** Estos pueden ser signos de problemas cardíacos.

➤ **Dígale a su médico inmediatamente, si usted nota cualquiera de estos efectos.**

A continuación se enumeran los posibles efectos secundarios por lo comunes que son. Los efectos secundarios poco frecuentes (menos de 1 de cada 1.000 pacientes) fueron identificados principalmente en la experiencia post-comercialización.

- ❖ **Efectos adversos muy comunes** 1 o más de cada 10 pacientes son propensos a los siguientes:
  - Infecciones (algunas graves)
  - Infecciones debido a un sistema inmunológico deprimido (*infecciones oportunistas*).

- Infección en los pulmones (neumonía), con posibles síntomas como dificultad para respirar y/o tos con o sin fiebre;
- Reducción en el número de plaquetas de la sangre (trombocitopenia) con la posibilidad de hematomas y sangrado;
- Reducción de glóbulos blancos (neutropenia);
- Disminución en el conteo de glóbulos rojos (anemia);
- Tos;
- Vómitos, diarrea, sensación de malestar (náuseas)
- Fiebre;
- Sensación de cansancio (fatiga);
- Debilidad.

❖ **Efectos adversos comunes** 1 a 10 de cada 100 pacientes son propensos a los siguientes:

- Otros tipos de cáncer relacionados con la sangre (*síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda*). La mayoría de los pacientes con estas condiciones fueron previamente, o al mismo tiempo o más tarde tratados con otros medicamentos para el cáncer (*agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa*) o (terapia de radiación).
- Depresión de la médula ósea (*mielosupresión*);
- Pérdida severa del apetito con pérdida de peso (*anorexia*);
- Entumecimiento o debilidad en las extremidades (*neuropatía periférica*);
- Visión perturbada;
- Inflamación de la parte interior de la boca (*estomatitis*);
- Erupción en la piel;
- Hinchazón debido a la retención excesiva de líquidos (*edema*);
- La inflamación de la capa mucosa del sistema digestivo, desde la boca hasta el ano (*mucositis*);
- Escalofríos;
- Malestar general.

❖ **Efectos adversos poco frecuentes** 1 a 10 de cada 1000 pacientes son propensos a los siguientes:

- Trastorno autoinmune.
- Síndrome de lisis tumoral;
- Confusión;
- La toxicidad pulmonar; a lo largo de los pulmones (*fibrosis pulmonar*), inflamación de los pulmones (*neumonía*), dificultad para respirar (*disnea*);
- Sangrado en el estómago o en los intestinos;
- Niveles anormales de las enzimas del hígado o del páncreas;

- ❖ **Efectos adversos raros** menos de 10 de cada 10000 pacientes son propensos a estos:
  - Trastornos del sistema linfático debido a una infección viral (*asociada con el EBV trastorno linfoproliferativo*);
  - Coma;
  - Convulsiones;
  - Agitación;
  - Ceguera;
  - Inflamación o daño del nervio del ojo (*neuritis óptica, neuropatía óptica*);
  - Insuficiencia cardíaca;
  - Ritmo cardíaco irregular (*arritmia*).
  - Cáncer de piel
  - Piel y / o reacción capa mucosa con enrojecimiento, inflamación, ampollas y rotura de tejido (*síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson*).
  
- ❖ **Las de frecuencia no conocida**
  - Inflamación de la vejiga, lo cual puede causar dolor al orinar, y conducir a sangre en la orina (*cistitis hemorrágica*)
  - Sangrado en el cerebro
  - Sangrado en los pulmones.

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico inmediatamente.

## 5. CONSERVACIÓN FLUDARANOVA 10 MG

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

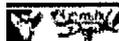
No utilizar Fludaranova 10 mg, después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en el blister. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Fludaranova 10 mg es un fármaco citotóxico. Siempre se debe almacenar en el envase original, para seguridad de los niños.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni en la basura. Estas medidas nos ayudarán a proteger el medio ambiente.

Devuelva los comprimidos no utilizados o los residuos a su médico o farmacéutico. Ellos se encargarán de que Fludaranova 10 mg se elimine de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos.



## 6. MÁS INFORMACIÓN

Composición de Fludaranova 10 mg

El principio activo es Fludarabina fosfato.

Los otros componentes son Lactosa 75% / Celulosa 25% (Cellactose 80), Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry blanco.

El aspecto del producto y contenido del envase de Fludaranova 10 mg es un ó dos blíster (cada blíster contiene 15 comprimidos recubiertos), en un estuche acompañado de un prospecto.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Anabela Martinez- Farmacéutica

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

Última Revisión: 08/2015.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



MARTINEZ Anabela Marisa  
DIRECTOR TECNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
30501145315



LÓPEZ BISCAYART Patricia  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C. 10 mg  
30-50114531-5

**PROYECTO DE  
PROSPECTO**

**Fludaranova 50 mg –  
Inyectable liofilizado**

---

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**FLUDARANOVA 50 MG**  
**FLUDARABINA FOSFATO**  
**Inyectable Liofilizado 50 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

**Uso intravenoso**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada frasco ampolla de Fludaranova 50 mg, contiene:**

Fludarabina fosfato	50,0 mg
Manitol	50,0 mg
Hidróxido de sodio	csp pH=7,7

**ACCIÓN TERAPÉUTICA: ANTINEOPLÁSICO**

**CÓDIGO ATC: L01BB05. Citotóxico.**

**INDICACIONES**

FLUDARANOVA está indicado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente reserva medular.

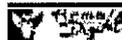
El tratamiento en primera línea debe instaurarse solo con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C) o Rai I/II (estadio de Binet A/B) si se presentan síntomas o evidencia de progresión.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Fludaranova contiene Fludarabina fosfato, nucleótido fluorado análogo del agente antiviral vidarabina, 9- $\beta$ -Darabinofuranosyladenine (ara-A), soluble en agua, que es relativamente resistente a la desaminación por adenosina deaminasa.

Fludarabina fosfato se desfosforila rápidamente a 2F-ara-A, el cual es tomado por las células y luego se fosforila por la desoxicitidina quinasa a la forma activa trifosfato, 2F-ara-ATP. Este metabolito se ha demostrado que inhibe la ribonucleótido reductasa, ADN polimerasa  $\alpha$  /  $\delta$  y  $\epsilon$ . Primasa de ADN y la ADN ligasa de ADN inhibiendo de este modo la síntesis de ADN. Asimismo puede ocurrir la inhibición parcial de la ARN polimerasa II con la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.

Mientras que algunos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP aún no están claros, se supone que los efectos sobre el ADN, ARN y la síntesis de proteínas, todos ellos contribuyen a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis de ADN el factor dominante. Además los estudios in vitro han demostrado que la exposición



de linfocitos de la LLC a 2F-ara-A, desencadena una extensa fragmentación del ADN y la muerte celular característica de la apoptosis.

### **FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) se ha estudiado después de la administración intravenosa por inyección rápida en bolo e infusión a corto plazo, así como después de la infusión continua y a corto plazo, así como después de la infusión continua y tras la administración oral de Fludarabina fosfato (2F-ara-AMP).

No se encontró una clara correlación entre la farmacocinética de 2F-ara-A y la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer.

Sin embargo, la aparición de neutropenia y cambios en el hematocrito indicó que la citotoxicidad del Fludarabina fosfato deprime la hematopoyesis de forma dependiente de la dosis.

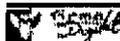
**Distribución y metabolismo:** 2F-ara-AMP es un profármaco de fludarabina (2F-ara-A) soluble en agua que se desfosforila rápidamente y cuantitativamente en el organismo humano al nucleósido de fludarabina (2F-ara-A).

Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito principal en el perro, se observó en los seres humanos solo en menor medida.

Después de la infusión de una única dosis de 25 mg de 2F-ara-AMP por m<sup>2</sup>, en pacientes con LLC durante 30 minutos 2F-ara-A alcanzó una media máxima de concentraciones en el plasma de 3.5 a 3.7 µM, con el final de la infusión. Niveles correspondientes de 2F-ara-A tras la quinta dosis mostraron una acumulación moderada de los niveles máximos promedio de 4.4 -4.8 µM al final de la infusión. Durante un programa de tratamiento de 5 días con 2F-ara-A los niveles en plasma aumentaron por un factor de aproximadamente 2. Una acumulación de 2F-ara-A a lo largo de varios ciclos de tratamiento puede ser excluyente.

Los niveles post-máximos decayeron en tres fases de eliminación con una vida media inicial de aproximadamente 5 minutos, una vida media intermedia de 1 a 2 horas y una vida media final de aproximadamente 20 horas.

Una comparación entre estudios de farmacocinética de 2F-ara-A dio lugar a una media del aclaramiento total del plasma (CL) de  $79 \pm 40$  ml / min / m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml / min / kg) y un volumen medio de distribución (V<sub>ss</sub>) de  $83 \pm 55$  l / m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  / kg). Los datos mostraron una alta variabilidad interindividual. Después de la administración intravenosa y oral de Fludarabina fosfato, los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo las curvas de tiempo de niveles en plasma aumentaron linealmente con las dosis, mientras que la vida media, el aclaramiento y el volumen de distribución del plasma las curvas de tiempo de niveles en plasma aumentaron linealmente con la dosis, mientras que la vida media, aclaramiento y volumen de distribución del plasma permanecieron constantes independientemente de la dosis, lo que indica un comportamiento lineal de la misma.



Luego de dosis orales de Fludarabina fosfato, los niveles plasmáticos máximos de 2F-ara-A alcanzaron aproximadamente 20 - 30% de los niveles correspondientes por vía intravenosa hacia el final de la infusión y se presentaron 1 a 2 horas después de la administración de la dosis. La media sistémica de disponibilidad de 2F-ara-A estaba en el rango de 50-65 % después de una sola dosis y repetidas, y fue similar después de la ingestión de una solución o comprimido de liberación inmediata. Después de la dosis oral de 2F-ara-AMP con la ingesta concomitante de alimento se observó un ligero aumento (<10%) de la disponibilidad sistémica (AUC), una ligera disminución (C max) de 2F-ara-A y un retraso en el tiempo de aparición de C máx.; la vida media plasmática no se vio afectada.

**Eliminación:** 2F-ara-A se elimina principalmente por excreción renal. 40 a 60% de la dosis administrada por vía intravenosa se excreta en la orina. Estudios de balance de masa en animales de laboratorio con <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa en orina de sustancias marcadas radiactivamente.

**Farmacocinética celular de trifosfato de fludarabina:** 2F-ara-A es transportado activamente en las células leucémicas, después de lo cual se refosforila al monofosfato y posteriormente a di- y trifosfato. El trifosfato de 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único metabolito conocido con actividad citotóxica. Se observaron niveles máximos de 2F-ara-ATP en los linfocitos leucémicos de pacientes con LLC en una media de 4 horas y mostraron una variación considerable con una concentración máxima media de aproximadamente 20 uM. Los niveles de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente mayores que los niveles máximos de 2F-ara-A en el plasma, lo que indica una acumulación en los sitios de destino. La incubación in vitro de linfocitos leucémicos mostró una relación lineal entre 2F-ara-A extracelular, la exposición (producto de 2F-ara-A, la concentración y la duración de la incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana mostró valores de vida media medias de 15 y 23 horas.

**Poblaciones especiales:**

Las personas con insuficiencia renal presentan un aclaramiento corporal total reducido, lo que indica la necesidad de una disminución de la dosis. Investigaciones con proteínas plasmáticas humanas in vitro, no revelan ninguna tendencia marcada de 2F-ara-A a la unión a proteínas.

No existen datos disponibles con respecto al empleo de Fludarabina en pacientes con compromiso hepático. En este grupo de pacientes, la Fludarabina debe emplearse con precaución y administrarse si el beneficio percibido supera cualquier riesgo potencial.

**POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Instrucciones especiales para la preparación de uso intravenoso:** FLUDARANOVA debe prepararse para inyección parenteral añadiendo, en condiciones asépticas, agua para



inyectables. Al reconstituirse con 2 ml de agua para inyectables, el polvo sólido debe disolverse totalmente en 15 segundos como máximo. La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira mediante una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 mL de Cloruro de sodio al 0,9%. Alternativamente, la dosis requerida aspirada en una jeringa puede diluirse en 100 mL de Cloruro de sodio al 0,9%.

Cada ml de la solución resultante contiene 25 mg de Fludarabina fosfato, 25 mg de manitol e hidróxido de sodio suficiente para ajustar el pH. La preparación para uso intravenoso de FLUDARANOVA no debe mezclarse con otros medicamentos. La solución reconstituida de Fludarabina fosfato no contiene conservantes antimicrobianos y por lo tanto, debe utilizarse dentro de las 8 horas de su reconstitución. Se deberá proceder con precaución a fin de garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas. Antes de su administración, las drogas parenterales deberán inspeccionarse visualmente por partículas sólidas y decoloración.

#### ***Dosis habitual:***

La dosis recomendada de Fludarabina fosfato es de 25 mg/m<sup>2</sup>, administrados por vía intravenosa por un período de aproximadamente 30 minutos diariamente durante 5 días consecutivos. Cada período de 5 días deberá comenzar cada 28 días. La dosificación puede reducirse o demorarse, en base a la evidencia de la toxicidad hematológica o no-hematológica. Los médicos deberán considerar demorar o discontinuar la administración de la droga en caso de registrarse neurotoxicidad.

Un número de escenarios clínicos pueden predisponer el aumento de toxicidad debido al uso de Fludarabina fosfato, incluyendo: edad avanzada, función renal disminuida y disfunción de la médula ósea. Se deberá monitorear a estos pacientes con cuidado a fin de vigilar la existencia de casos de toxicidad excesiva y modificar la dosificación como corresponde.

La duración del tratamiento depende de la eficacia del mismo y de la tolerabilidad de la droga.

En pacientes con LLC, se recomienda administrar Fludarabina hasta que se obtenga la mejor respuesta (remisión parcial o completa, generalmente 6 ciclos) y después, suspender la administración.

#### ***Ajuste de la dosis en insuficiencia renal:***

Se deberá reducir la dosis de Fludarabina fosfato en un 50% a los pacientes adultos con función renal disminuida moderada (depuración de creatinina 30-70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Fludarabina no deberá administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a menos de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### ***Pacientes con insuficiencia hepática***



No hay datos disponibles sobre el uso de Fludarabina fosfato en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, debe utilizarse con precaución.

#### ***Población pediátrica***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fludarabina fosfato en los niños. Por lo tanto, no está recomendado su uso en niños.

#### ***Pacientes ancianos***

Dado que hay información limitada sobre el uso de Fludarabina fosfato en ancianos (> 75 años), se debe tener precaución con la administración en estos pacientes.

En los pacientes mayores de 65 años, se debe medir el aclaramiento de creatinina y proceder al ajuste de dosis indicado para insuficiencia renal.

#### ***Estabilidad de la solución:***

Una vez reconstituida para administración intravenosa, FLUDARANOVA se puede conservar durante un máximo de 8 horas a temperatura menor a 30°C ó hasta un máximo de 24 horas a temperaturas comprendidas entre 2°C y 8°C (refrigerador).

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml / min.
- Anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

#### ***Mielosupresión***

Supresión de la médula ósea severa, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia, se ha informado en pacientes tratados con Fludarabina fosfato. En un estudio de Fase I intravenosa en pacientes adultos con tumores sólidos, el tiempo medio de recuento nadir fue de 13 días (rango 3- 25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango 2- 32 días) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes tenían insuficiencia hematológica al inicio del estudio ya sea como resultado de una enfermedad o como consecuencia de la terapia mielosupresora previa.

Se ha observado mielosupresión acumulativa. Aunque la mielosupresión inducida por la quimioterapia es a menudo reversible, la administración de Fludarabina fosfato requiere una vigilancia hematológica cuidadosa.

Fludarabina fosfato es un agente antineoplásico que tiene efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a terapia deben ser observados de cerca para detectar signos de toxicidad hematológica y no

hematológica. Se recomienda la evaluación periódica de recuentos en sangre periférica para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Varios casos de hipoplasia medular de las tres series o aplasia del hueso con pancitopenia, a veces con causa de muerte, se han reportado en pacientes adultos.

La duración de la citopenia clínicamente significativa en los casos reportados ha oscilado desde 2 meses a 1 año aproximadamente. Estos episodios se han producido tanto en pacientes previamente tratados o sin tratar.

Al igual que con otros agentes citotóxicos, se debe tener precaución con Fludarabina fosfato, cuando se considerada el muestreo de células madres hematopoyéticas.

#### ***Desórdenes autoinmunes***

Independientemente de la historia previa de los procesos autoinmunes o prueba de Coombs positiva, se han notificado durante o después del tratamiento con Fludarabina fosfato fenómenos autoinmunes que amenazan la vida, a veces fatales, La mayoría de los pacientes con anemia hemolítica desarrollaron un proceso hemolítico recurrente después de la reexposición con Fludarabina fosfato.

Los pacientes tratados con Fludarabina fosfato oral deben ser vigilados de cerca para detectar signos de hemólisis.

Se recomienda la interrupción del tratamiento en caso de hemólisis. La transfusión de sangre (irradiada, ver más abajo) y la administración de corticoides son las medidas de tratamiento más comunes de la anemia hemolítica autoinmune.

#### ***Neurotoxicidad***

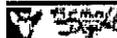
El efecto de la administración crónica de Fludarabina fosfato en el sistema nervioso central es desconocido. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis intravenosa recomendada, en algunos estudios de tiempos de tratamiento relativamente largos (de hasta 26 ciclos de tratamiento).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de efectos neurológicos.

El uso en dosis intravenosas altas en pacientes con leucemia aguda, se asoció con efectos neurológicos severos, incluyendo la ceguera, coma y la muerte. Los síntomas aparecen 21 a 60 días a partir de la última dosis; esta toxicidad del sistema nervioso central grave se produjo en el 36% de los pacientes tratados por vía intravenosa con dosis aproximadamente cuatro veces mayor (96 mg / m<sup>2</sup> / día durante 5-7 días) de la dosis recomendada. En los pacientes tratados con dosis en el rango de la dosis recomendada para la LLC, la toxicidad severa del sistema nervioso central ocurrió raramente (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentes (confusión).

En el post-comercialización se han notificado experiencias de neurotoxicidad que se producen antes o después que en los ensayos clínicos.

#### ***Síndrome de lisis tumoral***



El síndrome de lisis tumoral se ha reportado en pacientes con gran carga tumoral. Dado que Fludarabina fosfato puede inducir una respuesta en la primera semana de tratamiento, se deben tomar precauciones en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación, pudiendo recomendarse su hospitalización durante el primer ciclo de tratamiento.

#### ***Transfusión asociada a la enfermedad de injerto contra huésped***

La transfusión asociada a la enfermedad de injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) se ha observado después de la transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con Fludarabina fosfato. El desenlace fatal como consecuencia de esta enfermedad se ha reportado con una frecuencia alta. Por lo tanto, para reducir al mínimo el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusión, los pacientes que requieren transfusión de sangre y que se someten, o que han recibido tratamiento con Fludarabina fosfato, deben recibir solo la sangre irradiada.

#### ***Cáncer de piel***

La nueva aparición o empeoramiento de la exacerbación de lesiones de cáncer de piel pre-existentes, así como de cáncer de piel, se ha reportado en algunos pacientes durante y después del tratamiento con Fludarabina fosfato.

#### ***Deterioro del estado de salud***

En los pacientes con estado de deterioro de la salud, Fludarabina fosfato debe administrarse con precaución y tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio especialmente para los pacientes con deterioro severo de la función de la médula ósea (trombocitopenia, anemia y / o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas.

#### ***Insuficiencia renal***

El aclaramiento total del principal metabolito, 2-F-ara-A, en plasma muestra una correlación con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. Los pacientes con función renal reducida

han mostrado un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2F-ara-A). No hay datos clínicos disponibles en paciente con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina <70 ml / min).

Fludarabina fosfato debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml / min), la dosis debe reducirse hasta en un 50% y el paciente debe estar supervisado de cerca. El tratamiento con Fludarabina fosfato está contraindicada si el aclaramiento de creatinina es <30ml/min.



### ***Pacientes Mayores***

Debido a los datos limitados en el uso de pacientes mayores de 75 años, se debe tener precaución en el uso de Fludarabina Fosfato en este grupo.

### ***Embarazo***

Fludarabina fosfato no debe utilizarse durante el embarazo al menos que sea estrictamente necesario (por ejemplo, situación que amenaza la vida, ninguna alternativa de tratamiento más seguro disponible sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede ser evitado, etc.). Tiene el potencial de causar daño fetal. Los médicos sólo pueden considerar el uso de Fludarabina fosfato, si los beneficios posibles justifican los riesgos potenciales para el feto.

Las mujeres deben evitar quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con Fludarabina fosfato.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de los posibles riesgos para el feto.

### ***Fertilidad y contracepción***

Las mujeres en edad fértil y los varones fértiles deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y por lo menos 6 meses después de la interrupción del tratamiento.

### ***Lactancia***

Se desconoce si la droga o su principal metabolito se excreta en la leche materna. De todos modos, a causa de su potencial de ocasionar reacciones adversas serias en los infantes, el uso de Fludarabina fosfato durante el período de lactancia está contraindicado.

### ***Vacunación***

Durante y después del tratamiento con Fludarabina fosfato, se debe evitar la vacunación con vacunas vivas.

### ***Opciones de tratamiento después del tratamiento inicial con Fludarabina fosfato***

Debe evitarse un tratamiento cruzado con Fludarabina fosfato y Clorambucilo para los no respondedores a Fludarabina fosfato sola, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a Fludarabina fosfato han mostrado resistencia al Clorambucilo.

### ***Tests de laboratorio***

Durante el tratamiento, se deberá monitorear el perfil hematológico del paciente (particularmente los neutrófilos y plaquetas) con regularidad para determinar el grado de supresión hematopoyética.

### ***Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.***

En una investigación clínica utilizando Fludarabina fosfato intravenosa en combinación con pentostatina (desoxicoformicina) para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC)

refractaria, hubo una inaceptable alta incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Fludarabina fosfato en combinación con pentostatina.

Dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica de Fludarabina fosfato.

Los estudios clínicos y experimentos in vitro mostraron que durante el uso de Fludarabina fosfato en combinación con Citarabina el pico intracelular, concentración y exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de la citarabina) aumentaron en las células leucémicas. En plasma las concentraciones de Ara-C y la velocidad de eliminación de Ara-CTP no se vieron afectadas.

***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

FLUDARANOVA puede reducir la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se han observado por ejemplo, fatiga, debilidad, alteraciones visuales, confusión, agitación y convulsiones.

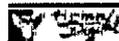
**REACCIONES ADVERSAS**

Basándose en la experiencia sobre el uso de Fludarabina fosfato, los efectos adversos más comunes son mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones, incluyendo la neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos comúnmente reportados incluyen escalofríos, edema, malestar, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupción de piel. Infecciones oportunistas graves han ocurrido en pacientes tratados con Fludarabina fosfato. Se han reportado víctimas mortales como consecuencia de efectos adversos graves.

La tabla siguiente informa sobre los efectos adversos por clase de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se basan en los datos de ensayos clínicos, independientemente de la relación causal con Fludarabina fosfato.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Comunes ≥ 1/100 a <1/10	Poco comunes ≥ 1/1000 a <1/100	Raros ≥ 1/10000 a <1/1000	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones/infecciones oportunistas, (reactivación viral latente, por ejemplo leucoencefalopatía multifocal progresiva. Virus Herpes Zoster,			Trastorno Linfoproliferativo (asociado a VEB).	

	Virus Epstein-Barr, neumonía.				
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndrome mielo-displásico y leucemia mieloide aguda (principalmente asociado con previo, concomitante o posterior tratamiento con agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa o irradiación.			
Desórdenes de la sangre y sistema linfático.	Neutropenia, anemia, trombocitopenia.	Mielosupresión			
Desórdenes del sistema inmune			Trastornos autoinmunes (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)		
Trastornos del metabolismo y nutrición		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria, hiperfosfatemia		
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía Periférica	Confusión	Coma, Convulsiones, agitación	Hemorragia cerebral
Trastornos oculares		Disturbios en la visión.		Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica.	



Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca, arritmia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar, neumonitis, disnea)		Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción		Cáncer de piel, necrólisis epidermal tóxica (Lyell type), síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos renales y urinarios					Cistitis hemorrágica
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre, fatiga, debilidad	Edema, mucositis, escalofríos, malestar			
Desórdenes hepatobiliares			Enzimas hepáticas anormales		

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

### **SOBREDOSIS**

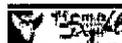
Dosis elevadas de Fludarabina fosfato administrada por vía intravenosa se han asociado con toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizada por ceguera retardada, coma y muerte. Las dosis altas también están asociadas con trombocitopenia y neutropenia graves, debido a supresión de la médula ósea.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de Fludarabina fosfato. El tratamiento consiste en la interrupción del mismo y la terapia de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

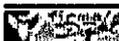
Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962.6666/2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777





**PROYECTO DE  
PROSPECTO  
FLUDARANOVA 10 mg-  
Comprimidos recubiertos**



---

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**FLUDARANOVA 10 MG  
FLUDARABINA FOSFATO  
Comprimidos recubiertos 10 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

**Uso oral**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de FLUDARANOVA 10 mg, contiene:**

Fludarabina Fosfato	10,0 mg
Lactosa 75% / Celulosa 25% (Cellactose 80)	176,0 mg
Croscarmelosa sódica	1,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Opadry blanco	10,0 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA: ANTINEOPLÁSICO**

**CÓDIGO ATC: L01BB05. Citotóxico.**

**INDICACIONES**

FLUDARANOVA está indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente reserva medular.

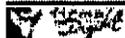
El tratamiento en primera línea debe instaurarse solo con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C) o Rai I/II (estadio de Binet A/B) si se presentan síntomas o evidencia de progresión.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

FLUDARANOVA contiene fludarabina fosfato, nucleótido fluorado análogo del agente antiviral vidarabina, 9-β-Darabinofuranosyladenine (ara-A), soluble en agua, que es relativamente resistente a la desaminación por adenosina deaminasa.

El fludarabina fosfato se desfosforila rápidamente a 2F-ara-A, el cual es tomado por las células y luego se fosforila intracelularmente por la desoxicitidina quinasa a la forma activa trifosfato, 2F-ara-ATP. Este metabolito se ha demostrado que inhibe la ribonucleótido reductasa, ADN polimerasa α / δ y ε. Primasa de ADN y la ADN ligasa de ADN inhibiendo de este modo la síntesis de ADN. Asimismo puede ocurrir la inhibición parcial de la ARN polimerasa II con la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.

Mientras que algunos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP aún no están claros, se supone que los efectos sobre el ADN, ARN y la síntesis de proteínas,



contribuyen a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis de ADN el factor dominante. Además los estudios in vitro han demostrado que la exposición de linfocitos de la LLC a 2F-ara-A, desencadena una extensa fragmentación del ADN y la muerte celular característica de la apoptosis.

### **FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) se ha estudiado después de la administración intravenosa por inyección rápida en bolo e infusión a corto plazo, así como después de la infusión continua y a corto plazo, así como después de la infusión continua y tras la administración oral de fludarabina fosfato (2F-ara-AMP).

No se encontró una clara correlación entre la farmacocinética de 2F-ara-A y la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer.

Sin embargo, la aparición de neutropenia y cambios en el hematocrito indicó que la citotoxicidad del fludarabina fosfato deprime la hematopoyesis de forma dependiente de la dosis.

**Distribución y metabolismo:** 2F-ara-AMP es un profármaco de fludarabina (2F-ara-A) soluble en agua que se desfosforila rápidamente y cuantitativamente en el organismo humano al nucleósido de fludarabina (2F-ara-A).

Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito principal en el perro, se observó en los seres humanos solo en menor medida.

Después de la infusión de una única dosis de 25 mg de 2F-ara-AMP por m<sup>2</sup>, en pacientes con LLC durante 30 minutos 2F-ara-A alcanzó una media máxima de concentraciones en el plasma de 3.5 a 3.7 µM, al final de la infusión. Niveles correspondientes de 2F-ara-A tras la quinta dosis mostraron una acumulación moderada de los niveles máximos promedio de 4.4 -4.8 µM al final de la infusión. Durante un tratamiento de 5 días con 2F-ara-A los niveles en plasma aumentaron por un factor de aproximadamente 2. Una acumulación de 2F-ara-A a lo largo de varios ciclos de tratamiento puede ser excluyente.

Los niveles post-máximos decayeron en tres fases de eliminación con una vida media inicial de aproximadamente 5 minutos, una vida media intermedia de 1 a 2 horas y una vida media final de aproximadamente 20 horas.

Una comparación entre estudios de farmacocinética de 2F-ara-A dio lugar a una media del aclaramiento total del plasma (CL) de  $79 \pm 40$  ml / min / m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml / min / kg) y un volumen medio de distribución (Vss) de  $83 \pm 55$  l / m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  / kg). Los datos mostraron una alta variabilidad interindividual. Después de la administración intravenosa y oral de fludarabina fosfato, los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo las curvas de tiempo de niveles en plasma aumentaron linealmente con las dosis, mientras que la vida media, el aclaramiento y el volumen de distribución del plasma las curvas de tiempo de niveles en plasma aumentaron linealmente con la dosis, mientras que la vida media, aclaramiento y volumen de distribución del plasma

permanecieron constantes independientemente de la dosis, lo que indica un comportamiento lineal de la misma.

Luego de dosis orales de fludarabina fosfato, los niveles plasmáticos máximos de 2F-ara-A alcanzaron aproximadamente 20 - 30% de los niveles correspondientes por vía intravenosa hacia el final de la infusión y se presentaron 1 a 2 horas después de la administración de la dosis. La media sistémica de disponibilidad de 2F-ara-A estaba en el rango de 50-65 % después de una sola dosis y repetidas, y fue similar después de la ingestión de una solución o comprimido de liberación inmediata. Después de la dosis oral de 2F-ara-AMP con la ingesta concomitante de alimento se observó un ligero aumento (<10%) de la disponibilidad sistémica (AUC), una ligera disminución (C max) de 2F-ara-A y un retraso en el tiempo de aparición de C máx.; la vida media plasmática no se vio afectada.

**Eliminación:** 2F-ara-A se elimina principalmente por excreción renal. 40 a 60% de la dosis administrada por vía intravenosa se excreta en la orina. Estudios de balance de masa en animales de laboratorio con <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa en orina de sustancias marcadas radiactivamente.

**Farmacocinética celular de trifosfato de fludarabina:** 2F-ara-A es transportado activamente en las células leucémicas, después de lo cual se refosforila al monofosfato y posteriormente a di- y trifosfato. El trifosfato de 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único metabolito conocido con actividad citotóxica. Se observaron niveles máximos de 2F-ara-ATP en los linfocitos leucémicos de pacientes con LLC en una media de 4 horas y mostraron una variación considerable con una concentración máxima media de aproximadamente 20 uM. Los niveles de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente mayores que los niveles máximos de 2F-ara-A en el plasma, lo que indica una acumulación en los sitios de destino. La incubación in vitro de linfocitos leucémicos mostró una relación lineal entre 2F-ara-A extracelular, la exposición (producto de 2F-ara-A, la concentración y la duración de la incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana mostró valores de vida media medias de 15 y 23 horas.

**Poblaciones especiales:**

Las personas con insuficiencia renal presentan un aclaramiento corporal total reducido, lo que indica la necesidad de una disminución de la dosis. Investigaciones con proteínas plasmáticas humanas in vitro, no revelan ninguna tendencia marcada de 2F-ara-A a la unión a proteínas.

No existen datos disponibles con respecto al empleo de Fludarabina en pacientes con compromiso hepático. En este grupo de pacientes, la Fludarabina debe emplearse con precaución y administrarse si el beneficio percibido supera cualquier riesgo potencial.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Adultos

La dosis recomendada es de 40 mg de fludarabina fosfato / m<sup>2</sup> de superficie corporal administrados diariamente durante 5 días consecutivos cada 28 días por vía oral. Esta dosis corresponde a 1,6 veces la dosis intravenosa recomendada de fludarabina fosfato (25mg/ m<sup>2</sup> de superficie corporal, por día).

La siguiente tabla proporciona una guía para determinar el número de comprimidos de FLUDARANOVA 10 mg oral a ser administrados:

Área de superficie corporal (BSA) [m <sup>2</sup> ]	Calculado dosis diaria total basado en BSA (redondeado al número entero) [mg / día]	Número de comprimidos por día (total de dosis diaria)
0,75 – 0,88	30 – 35	3 (30 mg)
0,89 – 1,13	36 – 45	4 (40 mg)
1,14 – 1,38	46 – 55	5 (50 mg)
1,39 – 1,63	56 – 65	6 (60 mg)
1,64 – 1,88	66 – 75	7 (70 mg)
1,89 – 2,13	76 – 85	8 (80 mg)
2,14 – 2,38	86 – 95	9 (90 mg)
2,39 – 2,50	96 – 100	10 (100 mg)

La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y la tolerancia de la droga. FLUDARANOVA 10 mg oral debe ser administrada hasta obtener la mejor respuesta (remisión completa o parcial, por lo general 6 ciclos) y luego el fármaco debe ser suspendido.

No se recomiendan ajustes de la dosis para el primer ciclo de tratamiento (inicio del tratamiento con FLUDARANOVA 10 mg), excepto en pacientes con deterioro de la función renal (consulte "Pacientes con insuficiencia renal").

Los pacientes sometidos a tratamiento con FLUDARANOVA 10 mg deben ser estrechamente monitorizados.

La dosis individual debe ajustarse cuidadosamente de acuerdo a la toxicidad hematológica observada.

Si al comienzo del ciclo subsiguiente, el número de células son demasiado bajos para administrar la dosis recomendada y hay evidencia de mielosupresión asociada al tratamiento, el ciclo de tratamiento planificado se debe posponer hasta que el recuento de granulocitos sea superior a  $1,0 \times 10^9$  /L, y el recuento de plaquetas es superior a  $100 \times 10^9$ /L. El tratamiento sólo se debe posponer hasta un máximo de dos semanas.

Si el recuento de granulocitos y plaquetas no se han recuperado después de dos semanas de retraso, la dosis debe ser reducida de acuerdo con los ajustes de dosis sugeridas en la siguiente tabla.

Granulocitos [ $10^9$ / L]	Plaquetas [ $10^9$ / L]	Dosis de Fludarabina fosfato
0,5 – 1,0	50 – 100	30 mg/m <sup>2</sup> /día
<0,5	<50	20 mg/m <sup>2</sup> /día

La dosis no debe reducirse si la trombocitopenia se relaciona la enfermedad.

Si un paciente no responde al tratamiento después de dos ciclos y muestra poca o ninguna toxicidad hematológica, se puede considerar un cuidadoso ajuste a dosis mayores de fludarabina fosfato en los ciclos posteriores.

### **Grupos especiales**

#### **• Pacientes con insuficiencia renal**

Las dosis deben ajustarse en pacientes con función renal reducida. Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 70 ml/ min la dosis se debe reducir hasta en un 50% y se debe realizar una monitorización hematológica estrecha para evaluar la toxicidad.

El tratamiento oral con FLUDARANOVA 10 mg está contraindicada si el aclaramiento de creatinina es <30 ml / min.

#### **• Pacientes con insuficiencia hepática**

No hay datos disponibles sobre el uso de Fludarabina fosfato Biol en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, FLUDARANOVA 10 mg debe utilizarse con precaución.

#### **• Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fludarabina fosfato oral en los niños. Por lo tanto, FLUDARANOVA 10 mg no está recomendado para su uso en niños.

#### **• Pacientes ancianos**

Dado que hay información limitada sobre el uso de FLUDARANOVA 10 mg en ancianos (>75 años), se debe tener precaución con la administración de FLUDARANOVA 10 mg en estos pacientes.

En los pacientes mayores de 65 años, el aclaramiento de creatinina se debe medir, y hacer el ajuste de dosis necesario.

### Forma de administración

FLUDARANOVA 10 mg oral debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de la terapia antineoplásica.

FLUDARANOVA 10 mg oral puede tomarse con el estómago vacío o con alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua, no se deben masticar ni partir.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml / min.
- Anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia.

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

#### *Mielosupresión*

Supresión de la médula ósea severa, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia, se ha informado en pacientes tratados con Fludarabina fosfato.

Se han reportado casos de mielosupresión acumulativa. Aunque la mielosupresión inducida por la quimioterapia es a menudo reversible, la administración de fludarabina fosfato requiere una vigilancia hematológica cuidadosa.

Fludarabina fosfato es un agente antineoplásico que tiene efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a terapia deben ser observados de cerca para detectar signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda la evaluación periódica de recuentos en sangre periférica para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Se han reportado en pacientes adultos, varios casos de hipoplasia medular de las tres series o aplasia ósea con pancitopenia, a veces con desenlace fatal.

La duración de la citopenia clínicamente significativa en los casos reportados ha oscilado desde 2 meses a 1 año aproximadamente. Estos episodios se han producido tanto en pacientes previamente tratados como en pacientes sin tratar.

#### *Desórdenes autoinmunes*

Independientemente de la historia previa de los procesos autoinmunes o prueba de Coombs positiva, fenómenos autoinmunes que amenazan la vida, a veces fatales, se han notificado durante o después del tratamiento con Fludarabina fosfato. La mayoría de los pacientes con anemia hemolítica desarrollaron un proceso hemolítico recurrente después de la reexposición con Fludarabina fosfato.

Los pacientes tratados con Fludarabina fosfato oral deben ser vigilados de cerca para detectar signos de hemólisis.

Se recomienda la interrupción del tratamiento en caso de hemólisis. La transfusión de sangre (irradiada, ver más abajo) y la administración de corticoides son las medidas de tratamiento más comunes de la anemia hemolítica autoinmune.

### ***Neurotoxicidad***

El efecto de la administración crónica de Fludarabina fosfato en el sistema nervioso central es desconocido. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis intravenosa recomendada, en algunos estudios de tiempos de tratamiento relativamente largos (de hasta 26 ciclos de tratamiento).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de efectos neurológicos.

El uso en dosis intravenosas altas en pacientes con leucemia aguda, se asoció a efectos neurológicos severos, incluyendo la ceguera, coma y la muerte. Los síntomas aparecieron 21 a 60 días a partir de la última dosis; esta toxicidad del sistema nervioso central grave se produjo en el 36% de los pacientes tratados por vía intravenosa con dosis aproximadamente cuatro veces mayor (96 mg / m<sup>2</sup> / día durante 5-7 días) de la dosis recomendada. En los pacientes tratados con dosis en el rango de la dosis recomendada para la LLC, la toxicidad severa del sistema nervioso central ocurrió raramente (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentes (confusión).

En el post-comercialización se han notificado experiencias de neurotoxicidad que se producen antes o después que en los ensayos clínicos.

### ***Síndrome de lisis tumoral***

El síndrome de lisis tumoral se ha reportado en pacientes con gran carga tumoral. Dado que Fludarabina fosfato puede inducir una respuesta en la primera semana de tratamiento, se deben tomar precauciones en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación, pudiendo recomendarse su hospitalización durante el primer ciclo de tratamiento.

### ***Transfusión asociada a la enfermedad de injerto contra huésped***

La transfusión asociada a la enfermedad de injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) se ha observado después de la transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con Fludarabina fosfato. El desenlace fatal como consecuencia de esta enfermedad se ha reportado con una frecuencia alta. Por lo tanto, para reducir al mínimo el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusión, los pacientes que requieren transfusión de sangre y que se someten, o que han recibido tratamiento con Fludarabina fosfato, deben recibir solo la sangre irradiada.

### ***Cáncer de piel***

La nueva aparición o empeoramiento de la exacerbación de lesiones de cáncer de piel pre-existentes, así como de cáncer de piel, se ha reportado en algunos pacientes durante y después del tratamiento con Fludarabina fosfato.

### ***Deterioro del estado de salud***

En los pacientes con estado de deterioro de la salud, Fludarabina fosfato debe administrarse con precaución y tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio especialmente para los pacientes con deterioro severo de la función de la médula ósea (trombocitopenia, anemia y / o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas.

### ***Insuficiencia renal***

El aclaramiento total del principal metabolito en plasma (2-F-ara-A) muestra una correlación con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. Los pacientes con función renal reducida

han mostrado un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2F-ara-A). No hay datos clínicos disponibles en paciente con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina <70 ml / min).

Fludarabina fosfato debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml / min), la dosis debe reducirse hasta en un 50% y el paciente debe estar supervisado de cerca. El tratamiento con Fludarabina fosfato está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <30ml/min.

### ***Pacientes Mayores***

Debido a los datos limitados en el uso de pacientes mayores de 75 años, se debe tener precaución en el uso de Fludarabina Fosfato en este grupo.

### ***Embarazo***

Fludarabina fosfato no debe utilizarse durante el embarazo al menos que sea estrictamente necesario (por ejemplo, situación que amenaza la vida, ninguna alternativa de tratamiento más seguro disponible sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede ser evitado, etc.). Tiene el potencial de causar daño fetal. Los médicos sólo pueden considerar el uso de Fludarabina fosfato, si los beneficios posibles justifican los riesgos potenciales para el feto.

Las mujeres deben evitar quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con Fludarabina fosfato.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de los posibles riesgos para el feto.

### ***Fertilidad y contracepción***

Las mujeres en edad fértil y los varones fértiles deben utilizar medidas contraceptivas eficaces durante y por lo menos 6 meses después de la interrupción del tratamiento.

### **Lactancia**

Se desconoce si la droga o su principal metabolito se excreta en la leche materna. De todos modos, a causa de su potencial de ocasionar reacciones adversas serias en los infantes, el uso de Fludarabina fosfato durante el período de lactancia está contraindicado.

### **Vacunación**

Durante y después del tratamiento con Fludarabina fosfato, se debe evitar la vacunación con vacunas vivas.

### **Contenido de lactosa**

El comprimido de FLUDARANOVA, contiene lactosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia a la lactosa no deben tomar este medicamento.

### **Opciones de tratamiento después del tratamiento inicial con Fludarabina fosfato**

Debe evitarse el tratamiento cruzado con Fludarabina fosfato y Clorambucilo para los no respondedores a Fludarabina fosfato sola, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a Fludarabina fosfato han mostrado resistencia al Clorambucilo.

### **Cambiar a FLUDARANOVA inyectable**

La incidencia de náuseas / vómitos fue mayor con la formulación oral que la intravenosa. Si esto se presenta en forma persistente se recomienda cambiar a la formulación intravenosa.

### **Tests de laboratorio**

Durante el tratamiento, se deberá monitorear el perfil hematológico del paciente (particularmente los neutrófilos y plaquetas) con regularidad para determinar el grado de supresión hematopoyética.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

En una investigación clínica utilizando Fludarabina fosfato intravenosa en combinación con pentostatina (desoxicofurmicina) para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria, hubo una inaceptable alta incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Fludarabina fosfato en combinación con pentostatina.

Dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica de Fludarabina fosfato.

Los estudios clínicos publicados y experimentos in vitro mostraron que durante el uso de Fludarabina fosfato en combinación con Citarabina el pico intracelular, concentración y exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de la citarabina) aumentaron en las

células leucémicas. En plasma las concentraciones de Ara-C y la velocidad de eliminación de Ara-CTP no se vieron afectadas.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

FLUDARANOVA puede reducir la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se han observado por ejemplo, fatiga, debilidad, alteraciones visuales, confusión, agitación y convulsiones.

**REACCIONES ADVERSAS**

Basándose en la experiencia sobre el uso de Fludarabina fosfato, los efectos adversos más comunes son mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones, incluyendo la neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos comúnmente reportados incluyen escalofríos, edema, malestar, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupción de piel. Infecciones oportunistas graves han ocurrido en pacientes tratados con Fludarabina fosfato. Se han reportado víctimas mortales como consecuencia de efectos adversos graves.

La tabla siguiente informa sobre los efectos adversos por clase de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se basan en los datos de ensayos clínicos publicados, independientemente de la relación causal con Fludarabina fosfato.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Comunes ≥ 1/100 a <1/10	Poco comunes ≥ 1/1000 a <1/100	Raros ≥ 1/10000 a <1/1000	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones/infecciones oportunistas, (reactivación viral latente, por ejemplo leucoencefalopatía multifocal progresiva. Virus Herpes Zoster, Virus Epstein-Barr, neumonía.			Trastorno Linfoproliferativo (asociado a VEB).	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (principalmente asociado con previo, concomitante o posterior tratamiento con agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa o			

*Dossier Fludaranova – Comprimidos recubiertos 10 mg  
Inyectable liofilizado 50 mg*

		irradiación.			
Desórdenes de la sangre y sistema linfático.	Neutropenia, anemia, trombocitopenia.	Mielosupresión			
Desórdenes del sistema inmune			Trastornos autoinmunes (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)		
Trastornos del metabolismo y nutrición		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria, hiperfosfatemia)		
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía periférica	Confusión	Coma, Convulsiones, agitación	Hemorragia cerebral
Trastornos oculares		Disturbios en la visión.		Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica.	
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca, arritmia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar neumonitis, disnea)		Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción		Cáncer de piel, necrólisis epidermal tóxica	

				(Lyell type) síndrome de Steven-Johnson	
Trastornos renales y urinarios					Cistitis hemorrágica
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre, fatiga, debilidad	Edema, mucositis, escalofríos, malestar			
Desórdenes hepatobiliares			Enzimas hepáticas anormales		

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

### **SOBREDOSIS**

Dosis elevadas de Fludarabina fosfato administrada por vía intravenosa se han asociado con toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizada por ceguera retardada, coma y muerte. Las dosis altas también están asociadas con trombocitopenia y neutropenia graves, debido a supresión de la médula ósea.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de Fludarabina fosfato. El tratamiento consiste en la interrupción del mismo y la terapia de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962.6666/2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

Fludarabina fosfato no debe ser manejado por mujeres embarazadas.

Se deben observar los procedimientos de manipulación y eliminación adecuada. Debería considerarse la posibilidad de manipulación y eliminación según las pautas utilizadas para los medicamentos citotóxicos. El material de desecho puede ser eliminado mediante incineración.

### **USO**

Comprimidos recubiertos para administración oral.

### **CONSERVACION**

Temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

**PRESENTACION**

**FLUDARANOVA 10 MG: Comprimidos recubiertos 10 mg:** Estuche conteniendo 15, 30, 150 ó 300 comprimidos recubiertos (las últimas dos presentaciones de uso hospitalario exclusivo).

Cada blíster contiene 15 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE  
LA NACION

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA  
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

**Lote:**

**Vencimiento:**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Anabela Martinez– Farmacéutica

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio  
Varela, Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en:

Laprida N°43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Rev. 08-2015



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



MARTINEZ Anabela Marisa  
DIRECTOR TECNICO  
INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC  
30501145315



LÓPEZ BISCAIART Patricia  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C. mg  
30-50114531-5

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO  
(FOLIA DE ALUMINIO)**

**FLUDARANOVA  
FLUDARABINA FOSFATO 10 mg  
Comprimidos recubiertos**

**INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**

Lote:

Vencimiento:



**MARINÉZ Anabela Marisa**  
DIRECTOR TÉCNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
C/O Directora Técnica  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO  
S.A.I.C.  
30-50114531-5



**LÓPEZ BISCAYART Patricia**  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
30-50114531-5



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO - ETIQUETA**

**FLUDARANOVA 50 MG**  
**FLUDARABINA FOSFATO**  
**Inyectable Liofilizado 50 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

Cada frasco-ampolla contiene: Fludarabina fosfato 50,0 mg, Manitol 50,0 mg, Hidróxido de sodio csp pH=7,7.

**PÓSLOGIA:** ver prospecto adjunto

**USO:** IV

**CONSERVACION**

Temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N:

DT: Anabela Martinez– Farmacéutica

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

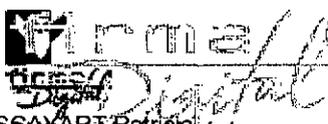
Elaborado en:

Palpa 2862 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

**Lote:**

**Vencimiento:**

Rev. 08-2015

  
  
LÓPEZ BISSOART María Verónica  
Representante Delegada Técnica  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
30-50114533-A.I.C.



MARTINEZ Anabela Marisa  
DIRECTOR TECNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
30501145315

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULOS - ESTUCHE**

**50 MG**

**FLUDARABINA FOSFATO**

**Inyectable Liofilizado 50 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

Cada frasco-ampolla contiene: Fludarabina fosfato 50,0 mg, Manitol 50,0 mg, Hidróxido de sodio csp pH=7,7.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** ver prospecto adjunto

**USO:** Frasco ampolla de uso único para administración Intravenosa.

**CONSERVACION**

Temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

**PRESENTACION**

1 y 5 frascos ampolla.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N°:

Director Técnico: Anabela Martinez– Farmacéutica

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en:

Palpa 2862 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Lote:

Ver Lote:

Rev 05

LÓPEZ BISCAIART Patricia  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino  
30-50114531-5

BUSSY María Verónica  
Co-Directora Técnica  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO  
S.A.I.C.  
30-50114531-5

MARTINEZ Anabela Marisa  
DIRECTOR TECNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
30501145315

**PROYECTO DE RÓTULOS –Estuche**

**FLUDARANOVA 10 MG**  
**FLUDARABINA FOSFATO**  
**Comprimidos recubiertos 10 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

Cada comprimido recubierto contiene: Fludarabina Fosfato 10,0 mg, Lactosa 75% / Celulosa 25% (Cellactose 80) 176,0 mg, Croscarmelosa sódica 1,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,0 mg, Estearato de magnesio 2,0 mg, Opadry blanco 10,0 mg.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** ver prospecto adjunto

**USO:** Comprimidos recubiertos para uso oral.

**CONSERVACION:** Temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

**PRESENTACION:** Estuche conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos\*. Cada blíster contiene 15 comprimidos recubiertos

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N°:

Director Técnico: Anabela Martinez- Farmacéutica.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en:

Laprida N°43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

**Lote:**

**Vencimiento:**

Rev. 08-2015

\* De acuerdo a la presentación.

**PROYECTO DE RÓTULOS –Estuche (Uso Hospitalario)**

**FLUDARANOVA 10 MG  
FLUDARABINA FOSFATO  
Comprimidos recubiertos 10 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada.**

Cada comprimido recubierto contiene: Fludarabina Fosfato 10,0 mg, Lactosa 75% / Celulosa 25% (Cellactose 80) 176,0 mg, Croscarmelosa sódica 1,0 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,0 mg, Estearato de magnesio 2,0 mg, Opadry blanco 10,0 mg.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** ver prospecto adjunto

**USO:** Comprimidos recubiertos para uso oral.

**CONSERVACION:** Temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

**PRESENTACION:** 150 ó 300 comprimidos recubiertos\*. Cada blíster contiene 15 comprimidos recubiertos

**Uso hospitalario exclusivo.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N°:

Director Técnico: Anabela Martinez– Farmacéutica.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en:

Laprida N°43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

Rev. 30/05/15

\* MARTINEZ Anabela Marisa  
De acuerdo a la presentación.

DIRECTOR TÉCNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
30501145315



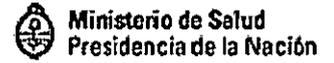
**firma**  
*Digital*

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**firma**  
*Digital*

LÓPEZ BISCAYART Patricia  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C. Aclarados  
30-50114531-5



31 de agosto de 2016

**DISPOSICIÓN N° 9724**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58114**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000098-14-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

FLUDARABINA FOSFATO 50 mg - LIOFILIZADO

FLUDARABINA FOSFATO 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 18912

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 30 DE AGOSTO DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 9724**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58114**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6568

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: FLUDARANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): FLUDARABINA FOSFATO

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

FLUDARABINA FOSFATO 50 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 50 mg  
HIDROXIDO DE SODIO 1 Normal 7,7 ajuste a pH

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 50 MG DE FLUDARABINA FOSFATO.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CON 1 Y 5 FRASCOS AMPOLLA DE FLUDARANOVA 50 MG, ACOMPAÑADOS DE 1 PROSPECTO.

Presentaciones: 1, 5

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BB05

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Indicaciones: FLUDARANOVA está indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente reserva medular. El tratamiento en primera línea debe instaurarse solo con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C) o Rai I/II (estadio de Binet A/B) si se presentan síntomas o evidencia de progresión.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: FLUDARANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): FLUDARABINA FOSFATO

Concentración: 10 mg

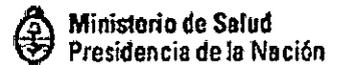
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 3480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

FLUDARABINA FOSFATO 10 mg

**Excipiente (s)**

CELLULOSE 80 176 mg NÚCLEO  
CROSCARMELOSA SODICA 1 mg NÚCLEO  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 1 mg NÚCLEO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO  
OPADRY 2 85F28751 WHITE 10 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: CADA BLÍSTER CONTIENE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 15, 30, 150 Ó 300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

CADA BLÍSTER CONTIENE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 15, 30, 150 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 300 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAM), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BB05

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: FLUDARANOVA está indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente reserva medular. El tratamiento en primera línea debe instaurarse solo con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C) o Rai I/II (estadio de Binet A/B) si se presentan síntomas o evidencia de progresión.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000098-14-9



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA