



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 7651**

**BUENOS AIRES, 02 DIC 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017067-09-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones MR PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

5

AM



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 7 6 5 1**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

M  
Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 76511

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUDARABINA MR PHARMA y nombre/s genérico/s FLUDARABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por MR PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

07

8



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **7651**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017067-09-5

DISPOSICIÓN Nº: **7651**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **7 6 5 1**

Nombre comercial: FLUDARABINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: FLUDARABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, LA MATANZA,  
PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: FLUDARABINA MR PHARMA .

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO INICIAL DE LA LEUCEMIA  
LINFOCITICA CRONICA DE CELULAS B (LLC) Y PARA PACIENTES CON LLC-B QUE  
NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN EMPEORADO , DURANTE O DESPUES DE POR  
LO MENOS UN TRATAMIENTO QUE INCLUYA UN AGENTE ALQUILANTE. LA  
SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DEL FOSFATO DE FLUDARABINA EN PACIENTES  
CON LLC NO REFRACTARIA O NO TRATADA PREVIAMENTE NO HAN SIDO

5.

↑



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

7651

ESTABLECIDAS. TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN DE BAJO GRADO EN ESTADIOS III A IV EN PACIENTES QUE NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN EMPEORADO DURANTE O DESPUES DE, POR LO MENOS, UN TRATAMIENTO QUE INCLUYA UN AGENTE ALQUILANTE.

Concentración/es: 50 MG de FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 50 MG.

Excipientes: MANITOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV O POR INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.


Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

7651

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**7 6 5 1**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



7 6 5 11

Fludarabina fosfato

**PROYECTO DE PROSPECTO****FLUDARABINA MR PHARMA**  
**FLUDARABINA**  
**Inyectable intravenoso liofilizado 50 mg****Industria Argentina****Venta bajo receta archivada****FÓRMULA****Fludarabina Inyectable intravenoso liofilizado 50 mg**

Cada frasco- ampolla contiene:

Fludarabina fosfato	50,00 mg
Manitol	50,00 mg
Hidróxido de sodio	csp pH 7,7

**ADVERTENCIA**

FLUDARABINA MR PHARMA (fosfato de fludarabina) debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

El fosfato de fludarabina puede suprimir severamente la función de la médula ósea.

En estudios de dosis-respuesta, la administración de fosfato de fludarabina en dosis elevadas a pacientes con leucemia aguda produjo efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Estos efectos neurotóxicos graves se observaron en el 36% de los pacientes tratados con 96 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5-7 días, dosis aproximadamente cuatro veces mayor que la dosis recomendada.

En los pacientes tratados con dosis que se hallaban dentro del rango de las dosis recomendadas para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC), estos fenómenos graves de neurotoxicidad han sido informados raramente ( $\leq 0,2\%$ ).

Se han informado casos de anemia hemolítica autoinmune, ocasionalmente fatales o que pusieron en peligro la vida del enfermo luego de la administración de uno o más ciclos de tratamiento con fosfato de fludarabina. Los pacientes que serán tratados con fosfato de fludarabina deberán ser evaluados y estrechamente monitorizados para detectar fenómenos de hemólisis.

MR PHARMA S.A.

MR PHARMA S.A.





7651



Fludarabina fosfato

En una investigación clínica que empleó fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina (deoxicoformicina para el tratamiento de la LLC se observó un aumento de la incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Por lo tanto, no se recomienda el empleo de fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

### INDICACIONES CLÍNICAS

Tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) y para pacientes con LLC-B que no hayan respondido, o hayan empeorado, durante o después de por lo menos un tratamiento que incluya un agente alquilante.

La seguridad y efectividad del fosfato de fludarabina en pacientes con LLC no refractaria o no tratada previamente no han sido establecidas.

Tratamiento del linfoma no Hodgkin de bajo grado en estadios III a IV, en pacientes que no hayan respondido, o hayan empeorado, durante o después de, por lo menos, un tratamiento que incluya un agente alquilante.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### Acción farmacológica

El fosfato de fludarabina es un nucleótido fluorado análogo al agente antiviral vidarabina, 9-beta-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por la adenosina-desaminasa.

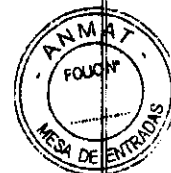
El fosfato de fludarabina (2F-ara-AMP) se desfosforila rápidamente en fludarabina (2-F-ara-A), que es incorporada por las células, en las que se fosforila por la acción de la desoxicitidinquinasa, transformándose en el trifosfato activo, el 2 F-ara-ATP. Este metabolito inhibe la síntesis de ADN inhibiendo la ribonucleótido-reductasa, la ADN-polimerasa  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ , la ADN-primasa y la ADN-ligasa. Además, inhibiendo parcialmente la actividad de la ARN-polimerasa, reduce la síntesis proteica.

Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción del 2F-ara-ATP no están aún completamente aclarados, se admite que los efectos sobre el ADN, ARN y la síntesis proteica, contribuyen a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis del ADN



76511

Fludarabina fosfato



el factor dominante. Además los estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de linfocitos a la 2F-ara-A desencadena apoptosis. En consecuencia, se destruyen los tumores hematológicos aunque también los linfocitos normales.

No se encontró una clara correlación entre la farmacocinética del 2F-ara-A y la eficacia terapéutica en pacientes con neoplasias. Sin embargo, la ocurrencia de neutropenia y cambios en el hematocrito indicaron que la citotoxicidad del fosfato de fludarabina inhibe la hematopoyesis de una manera dosis-dependiente.

### Farmacocinética

#### Absorción

Luego de la administración de 2F-ara-AMP, la farmacocinética del metabolito 2F-ara-A es lineal con respecto a la dosis.

Luego de administrar una perfusión única de 25 mg/m<sup>2</sup> de 2F-ara-AMP durante 30 minutos a pacientes con LLC, se registraron concentraciones plasmáticas máximas promedio de 3,5-3,7 µM al final de la perfusión. Luego de la quinta dosis, los niveles de 2F-ara-A mostraron una acumulación moderada, con concentraciones plasmáticas máximas promedio de 4,4-4,8 µM al final de la perfusión. Durante un período de tratamiento de cinco días, los niveles plasmáticos mínimos de 2F-ara-A aumentaron 2 veces aproximadamente. Después de varios ciclos de tratamiento, puede excluirse la acumulación de 2F-ara-A.

#### Distribución

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que el 2F-ara-A tiene un volumen de distribución promedio (V<sub>ss</sub>) de 83 l/m<sup>2</sup> (2,4 l/kg), existiendo una gran variabilidad interindividual. Los estudios efectuados *in vitro* con proteínas plasmáticas humanas no han demostrado la existencia de una fuerte ligadura del 2F-ara-A con las proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo

El fosfato de fludarabina (2F-ara-AMP) es transformado rápidamente en el organismo de los seres humanos en su principal metabolito, el 2F-ara-A. El 2F-ara-A es incorporado activamente en las células leucémicas donde se transforma en 2F-ara-ATP, el metabolito citotóxico. La 2F-ara-A-hipoxantina, que representa el metabolito principal en el perro, sólo ha sido detectado en pequeñas cantidades en la orina de seres humanos.



76511



Fludarabina fosfato

### Eliminación

Los niveles plasmáticos decrecieron en 3 fases con una vida media inicial de aproximadamente 5 minutos, una vida media intermedia de 1-2 horas y una vida media terminal de aproximadamente 20 horas.

El clearance plasmático total promedio es de  $79 \text{ ml/min/m}^2$  ( $2.2 \text{ ml/min/kg}$ ).

La eliminación del 2F-ara-A tiene lugar principalmente por excreción renal. Un 40% a 60% de la dosis administrada por vía intravenosa fue excretada en la orina. No se conoce el destino del porcentaje restante. Estudios de balance de masa efectuados en animales de laboratorio con  $\text{H}^3\text{-F-ara-AMP}$ , mostraron una excreción urinaria completa de las sustancias marcadas radiactivamente.

La biodisponibilidad sistémica,  $C_{\text{max}}$  y tiempo a  $C_{\text{max}}$  aumentan levemente (<10%) en la ingesta concomitante de alimentos. La vida media terminal no es afectada.

Estos y otros estudios farmacocinéticos han revelado que la administración de una dosis diaria de  $40 \text{ mg/m}^2$  resulte similar a la exposición de fludarabina luego de su administración IV.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

El clearance corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con el clearance de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del fármaco.

En los pacientes con insuficiencia renal se ha observado un incremento de la exposición al 2F-ara-A según el área bajo la curva (AUC) y una disminución del clearance del 2F-ara-A, por lo que está indicada en estos casos una reducción de la dosis. (Ver: "Posología y modo de empleo")

En pacientes con sospecha clínica de alteración renal o con edades superiores a 70 años, debe determinarse el clearance de creatinina.

#### Insuficiencia hepática

No existen hasta el presente datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática.



7651

Fludarabina fosfato



Ancianos

No existen hasta el presente estudios farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada.

Niños

No existen hasta el presente estudios farmacocinéticos en niños.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Instrucciones para la preparación de uso intravenoso

FLUDARABINA debe prepararse para inyección parenteral añadiendo, en condiciones asépticas, agua estéril para inyectables. Al reconstituirse con 2 ml de agua estéril para inyectables, el liofilizado debe disolverse totalmente en 15 segundos o menos. Cada ml de la solución resultante contiene 25 mg de fosfato de fludarabina, 25 mg de manitol e hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,7. El rango del pH del producto final es 7,2-8,2. En estudios clínicos el producto ha sido diluido en 100 ó 125 ml de dextrosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9%.

La preparación para uso intravenoso de FLUDARABINA no debe mezclarse con otros medicamentos. No contiene conservantes antimicrobianos y por lo tanto debe utilizarse dentro de las 8 horas de reconstituida.

Debe extremarse el cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas.

Todos los preparados para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas o cambios en la coloración antes de su administración.

FLUDARABINA debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado, con experiencia en el tratamiento antineoplásico.

Manipulación y eliminación

FLUDARABINA no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

Deben observarse los procedimientos y medidas pertinentes para el adecuado manejo y eliminación, de acuerdo con las normas empleadas para los medicamentos citotóxicos. Cualquier porción derramada o sobrante puede eliminarse por incineración.

Ha de observarse precaución en el manejo y preparación de la solución de Fludarabina.

Se recomienda el empleo de guantes de látex y gafas de seguridad, para evitar el riesgo de contacto en el caso de rotura del frasco-ampolla o de derrame accidental. Si la solución



7651

Fludarabina fosfato



entrara en contacto con la piel y las mucosas, se lavará a fondo el área afectada con agua y jabón. En el caso de contacto con los ojos, se lavarán con abundante cantidad de agua. Debe evitarse también la posibilidad de inhalación.

**FLUDARABINA debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa.** Aunque no se ha informado de ningún caso en el que la administración extravascular del fosfato de fludarabina haya dado lugar a efectos adversos locales graves, debe evitarse la administración extravascular no intencional del preparado.

#### Tolerancia local

De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios efectuados en animales después de la administración intravenosa del fosfato de fludarabina, no son de esperar reacciones importantes de irritación local en el sitio de la inyección. Aún en el caso de inyecciones erróneamente aplicadas, no se observó irritación local importante después de la administración paravenosa, intraarterial e intramuscular de una solución acuosa con 7,5 mg de fosfato de fludarabina /ml.

#### Adultos

La dosis recomendada de FLUDARABINA inyectable liofilizado es 25 mg/m<sup>2</sup> de fosfato de fludarabina, administrados por vía intravenosa, diariamente durante 5 días consecutivos cada 28 días. Esto constituye un ciclo de tratamiento.

El contenido del frasco-ampolla se disuelve con 2 ml de agua estéril para inyección. Cada ml de la solución resultante contendrá 25 mg fosfato de fludarabina (Ver: "Instrucciones especiales para la preparación de uso intravenoso").

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% e infundirse durante aproximadamente 30 minutos.

La duración del tratamiento depende de la respuesta obtenida y la tolerancia al medicamento.



7651

Fludarabina fosfato



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

En pacientes con linfoma No-Hodgkin de bajo grado, se recomienda también un tratamiento con FLUDARABINA hasta alcanzar la eficacia óptima (remisión completa o parcial). Para la consolidación de la eficacia se deberían considerar 2 ciclos adicionales de tratamiento. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes con linfoma No-Hodgkin de bajo grado, no fueron tratados más que durante 8 ciclos.

Niños: la inocuidad y efectividad de Fludarabina no se ha establecido

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fosfato de fludarabina o a cualquiera de los componentes del preparado.

Insuficiencia renal con clearance de creatinina  $<30$  ml/min.

Anemia hemolítica.

Embarazo y la lactancia.

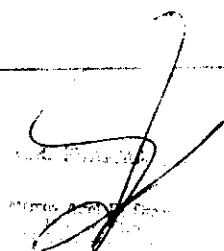
### ADVERTENCIAS

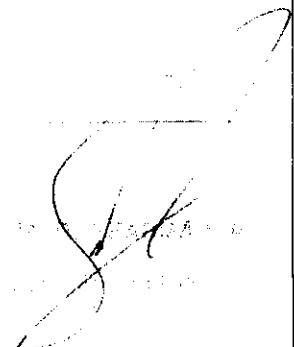
Ver la "ADVERTENCIA" que figura al comienzo del prospecto.

#### Neurotoxicidad

Durante los estudios de dosis/respuesta en pacientes afectados de leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de fosfato de fludarabina se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Estos efectos neurotóxicos graves se observaron en el 36% de los pacientes tratados por vía intravenosa con 96 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5-7 días, dosis que corresponde aproximadamente a cuatro veces la recomendada para el tratamiento de LLC y el linfoma No-Hodgkin de bajo grado.

En los pacientes tratados con dosis dentro del rango de las recomendadas para LLC o, el linfoma No-Hodgkin de bajo grado, estos fenómenos graves de neurotoxicidad ocurrieron raramente (coma, convulsiones y agitación) o infrecuentemente (confusión). Los pacientes deberán ser estrechamente observados respecto a indicios de efectos secundarios neurológicos.







7651

Fludarabina fosfato



Se desconoce el efecto de la administración crónica del fosfato de fludarabina sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis recomendada según se demostró en algunos estudios relativamente prolongados, en los cuales se describen hasta 26 ciclos.

#### Alteración del estado de salud

En pacientes con alteración del estado de salud, FLUDARABINA debe administrarse con precaución y después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio. Esto es especialmente válido para pacientes con compromiso severo de la función de la médula ósea (trombocitopenia, anemia y granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas.

#### Mielosupresión

En los pacientes tratados con fosfato de fludarabina se ha informado casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia.

En un estudio de Fase I en pacientes con tumores sólidos, el tiempo medio transcurrido hasta que se produjeron los recuentos globulares mínimos fue de 13 días (rango de 3-25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango de 2 -32 días) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes ya tenían deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a los tratamientos mielosupresivos anteriores. Puede observarse mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia sea reversible en muchos casos, la administración de fosfato de fludarabina requiere de una cuidadosa vigilancia hematológica.

El fosfato de fludarabina es un potente agente antineoplásico con efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente en relación con posibles signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda evaluar periódicamente los recuentos de sangre periférica para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

#### Transfusión de productos sanguíneos

Se han observado casos de reacción injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos hacia el huésped) después de la transfusión de sangre sin



7651



Fludarabina fosfato

irradiar a pacientes tratados con fosfato de fludarabina. Dado que con mucha frecuencia se han informado casos de desenlace fatal a consecuencia de este proceso, en aquellos pacientes que requieran transfusiones y que estén o hayan sido tratados con FLUDARABINA debe emplearse únicamente sangre previamente irradiada.

#### Carcinoma cutáneo

El empeoramiento o la recidiva de un carcinoma cutáneo han sido informados durante o después del tratamiento con fosfato de fludarabina.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado la aparición del síndrome de lisis tumoral, asociado al tratamiento con fosfato de fludarabina en pacientes con gran masa tumoral. Puesto que el fosfato de fludarabina puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación.

#### Fenómenos autoinmunes

Se ha informado sobre la aparición durante o después del tratamiento con fosfato de fludarabina de fenómenos autoinmunes que han puesto en peligro la vida del paciente y han sido a veces fatales (p. ej. anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, púrpura trombocitopénica, pénfigo, síndrome de Evans) independientemente de la existencia o no de cualquier antecedente de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs. La mayoría de estos pacientes reexpuestos al tratamiento con fosfato de fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico.

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con FLUDARABINA deberán ser monitorizados cuidadosamente en relación con la aparición de posibles signos de anemia hemolítica autoinmune (descenso de la hemoglobina asociado a hemólisis y resultado positivo de la prueba de Coombs). En caso de hemólisis, se recomienda suspender el tratamiento con FLUDARABINA. En el caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son transfusión de sangre irradiada (Ver "Transfusión de productos sanguíneos") y la administración de corticoides.





7 6 5 1

Fludarábina fosfato



### Anticoncepción

Tanto las mujeres en edad de concebir como los varones en edad fértil, deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con FLUDARABINA y los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia.

### Inmunizaciones

Las propiedades inmunosupresoras del fosfato de fludarabina comprometen el éxito de la vacunación y disminuyen el valor de las pruebas cutáneas. Por el riesgo de desarrollar infecciones, durante el tratamiento con FLUDARABINA y después del mismo no deben administrarse vacunas con organismos vivos.

## **PRECAUCIONES**

### Embarazo

Los estudios efectuados en animales han demostrado una acción teratogénica y/o embriotóxica del fosfato de fludarabina. (Ver: "Datos preclínicos de seguridad")

Los estudios preclínicos efectuados en ratas han demostrado que el fosfato de fludarabina atraviesa la barrera placentaria.

Se ha informado sobre un caso de empleo de fosfato de fludarabina al principio del embarazo que provocó malformaciones óseas y cardíacas en el neonato.

FLUDARABINA no debe emplearse durante el embarazo.

Las mujeres con potencial de concebir deben ser prevenidas para que eviten el embarazo y para que, si esto ocurriera, informen inmediatamente de ello al médico tratante.

### Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta por la leche materna.

Sin embargo, existe evidencia a partir de los datos preclínicos que el fosfato de fludarabina y sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche. Por lo tanto, deberá interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con FLUDARABINA

### Empleo en pediatría

La inocuidad y efectividad de FLUDARABINA en niños no han sido establecidas.



7 6 5 1  
Fludarabina fosfato



#### Empleo en geriatría

Puesto que son limitados los datos que se disponen sobre el empleo del fosfato de fludarabina en personas mayores de 75 años, la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución.

En pacientes con edades superiores a 70 años debe hacerse el clearance de creatinina.

#### Empleo en insuficiencia renal y hepática

El clearance corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con el clearance de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia.

Los pacientes con función renal disminuida mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco (AUC de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (clearance de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada.

Por ello, en pacientes con sospecha clínica de alteración renal o con edades superiores a 70 años, debe determinarse el clearance de creatinina. Si este estuviese entre 30 y 70 ml/min, debe reducirse la dosis hasta en un 50% vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con FLUDARABINA está contraindicado si la clearance de creatinina es <30 ml/min.

No existen datos disponibles con respecto al empleo del fosfato de fludarabina en pacientes con compromiso hepático. En este grupo de pacientes, FLUDARABINA debe emplearse con precaución y administrarse si el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencial.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad.

Se ha demostrado que el fosfato de fludarabina ocasiona daños en el ADN en un test de recambio de cromátida hermana, aberraciones cromosómicas en un ensayo citogenético in-vitro y que aumenta la tasa de micronúcleos en el test in vivo de micronúcleos en ratas, pero se obtuvieron resultados negativos en las pruebas de mutación genética y en el test letal dominante en ratas macho. Así, el potencial mutagénico se demostró en células somáticas pero no en células germinales.

La sospecha de que esta sustancia es inductora de tumores está basada en el efecto conocido del fosfato de fludarabina sobre el ADN y el resultado de los estudios de mutagenicidad. No



7651



Fludarabina fosfato

se han realizado estudios en animales que directamente estudien el problema de tumorigenicidad, ya que la sospecha de un riesgo aumentado de tumores secundarios debidos al tratamiento con fosfato de fludarabina puede verificarse exclusivamente a partir de datos epidemiológicos.

#### Embriotoxicidad

De acuerdo con los resultados de los estudios de embriotoxicidad efectuados en animales puede deducirse que el fosfato de fludarabina es potencialmente teratogénico. En vista del reducido margen de seguridad entre las dosis teratogénicas en animales y las dosis terapéuticas en seres humanos, así como por analogía con otros antimetabolitos que presumiblemente interfieren con el proceso de diferenciación, el uso terapéutico del fosfato de fludarabina se asocia con un riesgo importante de ocasionar efectos teratogénicos en seres humanos (ver "Embarazo y lactancia").

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

En un estudio clínico en el cual se empleó fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina (deoxicoformicina), para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica refractaria (LLC), se observó una incidencia inaceptablemente alta de toxicidad pulmonar fatal. Por ello, no se recomienda el uso de FLUDARABINA en combinación con pentostatina.

La eficacia terapéutica de FLUDARABINA puede ser reducida por el dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina.

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

#### **REACCIONES TÓXICAS**

Los efectos adversos más comunes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre y escalofríos e infección, incluyendo neumonía. Otros efectos referidos frecuentemente son edema, malestar, fatiga, debilidad, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y rash cutáneos.

Se han registrado infecciones oportunistas serias en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves.

Los efectos secundarios referidos con mayor frecuencia y aquellas reacciones más claramente relacionadas con el preparado, se describen más adelante según los sistemas orgánicos afectados. Las frecuencias (frecuentes > 1%, infrecuentes < 1% y > 0,1%) se basan en datos provenientes de ensayos clínicos, independientemente de la relación causal con el fosfato de fludarabina. Los eventos adversos raros (< 0,1%) se identificaron especialmente a partir de los reportes registrados después de la comercialización del fármaco.

#### Trastornos generales

Se ha informado frecuentemente fiebre, escalofríos, infección, malestar, debilidad y fatiga.

#### Sistema hematopoyético

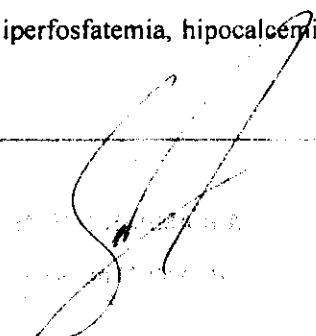
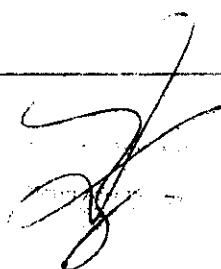
En la mayoría de los pacientes con LLC tratados con fosfato de fludarabina se ha observado trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia). La supresión de la función medular puede ser grave y acumulativa. El efecto prolongado del fosfato de fludarabina sobre la disminución en el número de linfocitos T, puede llevar a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo aquellas debidas a reactivación viral latente como por ej.: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En casos raros se ha descrito la aparición de síndrome mielodisplásico (SMD) en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. La mayoría de estos pacientes también había recibido de manera previa, concomitante o subsecuente tratamiento con agentes alquilantes o irradiación. La monoterapia con fosfato de fludarabina no se ha asociado con un riesgo aumentado de desarrollar SMD.

En casos aislados se ha observado fenómenos autoinmunes clínicamente significativos (ver "Advertencias").

#### Trastornos metabólicos y nutricionales

En algunos pacientes con LLC tratados con fosfato de fludarabina se ha observado síndrome de lisis tumoral. Esta alteración puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia,





7651

Fludarabina fosfato



acidosis metabólica, hiperpotasemia, hematuria, cristaluria (uratos) e insuficiencia renal aguda. La aparición de este síndrome puede ser precedida por dolor lumbar y hematuria.

Se ha reportado frecuentemente la presencia de edema.

Son infrecuentes los cambios en los niveles las enzimas hepáticas y pancreáticas.

#### Sistema nervioso

Coma, agitación y convulsiones se presentan raramente e infrecuentemente confusión. Se ha observado, frecuentemente, la presencia de neuropatía periférica.

#### Organos de los sentidos

Los trastornos visuales son eventos informados frecuentemente. En casos raros, se ha presentado neuritis óptica, neuropatía óptica y ceguera.

#### Aparato respiratorio

Se registran frecuentemente casos de neumonía. Las reacciones de hipersensibilidad pulmonar (infiltrados pulmonares/neumonitis/fibrosis) asociados con disnea y tos son infrecuentes.

#### Aparato gastrointestinal

Trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos, anorexia, diarrea y estomatitis son eventos frecuentes. Infrecuentemente, sangrado gastrointestinal, especialmente relacionado con trombocitopenia.

#### Aparato cardiovascular

Se han reportado en casos raros insuficiencia cardíaca y arritmia.

#### Aparato genitourinario

En raras ocasiones se ha comunicado cistitis hemorrágica.

#### Piel y anexos

Se han reportado frecuentemente erupciones cutáneas. En casos raros puede desarrollarse un síndrome de Stevens-Johnson o una necrolisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).



7651

Fludarabina fosfato



## ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

## SOBREDOSIFICACIÓN

### Síntomas

Las dosis altas de fosfato de fludarabina se han asociado con toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte. Así mismo, las dosis elevadas también se asocian con trombocitopenia severa y neutropenia debido a la supresión de la médula ósea.

### Tratamiento

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de fosfato de fludarabina. El tratamiento consiste en suprimir su administración e instaurar una terapia de mantenimiento.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

## CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

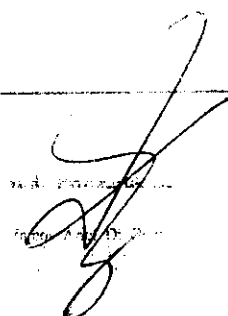
FLUDARABINA Inyectable liofilizado 50 mg es estable, conservado en frascos-ampolla de vidrio, 24 meses a temperatura ambiente no superior a 30°C. Mantener en el envase original.

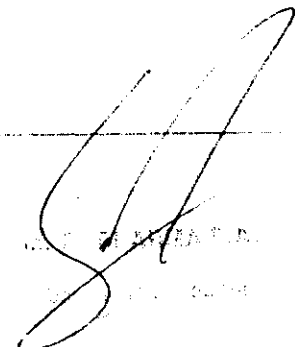
No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

Después de la reconstitución, FLUDARABINA deberá emplearse dentro de las siguientes 8 horas.

FLUDARABINA no contiene ningún conservante antimicrobiano.

Ha de observarse la precaución necesaria para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas.

  
Firma: [Illegible]

  
Firma: [Illegible]



7 6 5 1

Fludarabina fosfato



## PRESENTACIÓN

FLUDARABINA MR PHARMA Inyectable liofilizado 50 mg en Envases conteniendo: 1, 5, 50 y 100 frasco-ampolla (las últimas dos presentaciones de uso hospitalario exclusivo)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,

Provincia de Buenos Aires. Argentina

Rev. 08-2009



651  
Fludarabina fosfato



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

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

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,  
Provincia de Buenos Aires. Argentina





7651

Fludarabina fosfato



**PROYECTO DE ETIQUETA**

**FLUDARABINA MR PHARMA  
FLUDARABINA FOSFATO 50 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA**

**Fludarabina Inyectable intravenoso liofilizado 50 mg**

Cada frasco- ampolla contiene:

Fludarabina fosfato	50,00 mg
Manitol	50,00 mg
Hidróxido de sodio	csp pH 7,7

**USO: IV**

**CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C. En su envase original

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M.R PHARMA S.A  
Calle ...  
...



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017067-09-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **7651**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FLUDARABINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: FLUDARABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, LA MATANZA, PROV. DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: FLUDARABINA MR PHARMA .

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO INICIAL DE LA LEUCEMIA



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

LINFOCITICA CRONICA DE CELULAS B (LLC) Y PARA PACIENTES CON LLC-B QUE NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN EMPEORADO , DURANTE O DESPUES DE POR LO MENOS UN TRATAMIENTO QUE INCLUYA UN AGENTE ALQUILANTE. LA SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DEL FOSFATO DE FLUDARABINA EN PACIENTES CON LLC NO REFRACTARIA O NO TRATADA PREVIAMENTE NO HAN SIDO ESTABLECIDAS. TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN DE BAJO GRADO EN ESTADIOS III A IV EN PACIENTES QUE NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN EMPEORADO DURANTE O DESPUES DE, POR LO MENOS, UN TRATAMIENTO QUE INCLUYA UN AGENTE ALQUILANTE.

Concentración/es: 50 MG de FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 50 MG.

Excipientes: MANITOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV O POR INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

5



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

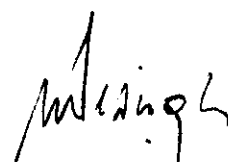
Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado N° **55935**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **02 DIC 2010** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**7651**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.