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

DISPOSICIÓN Nº 0581

BUENOS AIRES, 25 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023730-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FLUDARABINA TUTEUR / FLUDARABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg, aprobada por Certificado Nº 49.627.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FLUDARABINA TUTEUR / FLUDARABINA, aprobada por Certificado Nº 49.627 y Disposición Nº 2405/01, propiedad de la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 29 a 31, para los rótulos y de fojas 2 a 10, 11 a 19 y 20 a 28, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2405/01 los rótulos autorizados por la foja 29 y los prospectos autorizados por las fojas 2 a 10 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 0581

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.627 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023730-10-7

DISPOSICION Nº

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

js 0581

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0581..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.627 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FLUDARABINA TUTEUR / FLUDARABINA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2405/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004153-00-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 2405/01.-	Rótulos de fs. 29 a 31, corresponde desglosar fs. 29. Prospectos de fs. 2 a 10, 11 a 19 y 20 a 28, corresponde desglosar de fs. 2 a 10.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.627 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...25 ENE 2011...de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-023730-10-7

DISPOSICIÓN Nº

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

js

0581

0581

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 2

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUDARABINA TUTEUR
FLUDARABINA 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN
Fludarabina fosfato 10,0 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, Opadry II 85F97487.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico
Código ATC: L01BB05

INDICACIONES
Fludarabina Tuteur está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) que no hayan respondido, o hayan progresado, durante o después de -como mínimo- un régimen standard que contenga un agente alquilante.
Fludarabina Tuteur está indicado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) en pacientes con suficiente reserva medular. El tratamiento de primera línea debe instaurarse solo en pacientes con enfermedad avanzada, estadíos Rai III/IV (Estadío C de Binet) o estadíos Rai I/II (Estadíos A/B de Binet) si se presentan síntomas o evidencia de progresión.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
La fludarabina fosfato (2F-ara-AMP) es un agente sintético análogo de la adenina. Luego de su administración, el 2F-ara-AMP se desfosforila rápidamente en el plasma a 2F-ara-A, el cual es captado por las células. Intracelularmente, el 2F-ara-A se convierte a 2F-ara-ATP. El 2F-ara-ATP compite con la desoxiadenosina trifosfato para su incorporación al ADN. Una vez incorporado al ADN, el 2F-ara-ATP inhibe las ADN polimerasas alfa, gamma y delta e inhibe a la ribonucleótido difosfato reductasa. El 2F-ara-A también inhibe a la primasa y ligasa I del ADN. El mecanismo de acción de este antimetabolito no está completamente caracterizado y podría ser multifacético.

FARMACOCINÉTICA
Farmacocinética plasmática y urinaria de fludarabina (2F-ara-A)
La farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) ha sido estudiada tras administración intravenosa de fludarabina fosfato (2F-ara-AMP), en inyección rápida por bolo, en infusión de corta duración, y después de infusión continua así como después de dosificación oral.
No se encontró una clara correlación entre la farmacocinética del 2F-ara-A y la eficacia terapéutica en pacientes con neoplasia. Sin embargo, la ocurrencia de

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Dr. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0581 ANMAT FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

neutropenia y cambios en el hematocrito indicaron que la citotoxicidad de la fludarabina fosfato inhibe la hematopoyesis de manera dosis-dependiente.

Distribución y metabolismo

2F-ara-AMP es la prodroga hidrosoluble de fludarabina (2F-ara-A) la cual es rápida y cuantitativamente desfosforilada en el organismo humano al nucleósido 2F-ara-A. Otro metabolito, la 2F-ara-A-hipoxantina, se observó sólo en una pequeña proporción en humanos.

Tras la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara AMP/m^2 a pacientes con LLC durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó concentraciones plasmáticas máximas promedio de 3,5-3,7 µM hacia el final de la infusión. Los niveles correspondientes de 2F-ara-A después de la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con niveles máximos promedio de 4,4-4,8 µM hacia el final de la infusión. Durante un esquema de tratamiento de 5 días los niveles plasmáticos de 2F-ara-A aumentaron en un factor de aproximadamente 2. Por lo tanto, tras varios ciclos de tratamiento, puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A. Los niveles posmáximos se redujeron en 3 fases de disposición 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.

Una comparación interestudios de la farmacocinética del 2F-ara-A mostró una depuración plasmática total promedio de 79 ± 40 ml/min/m^2 (2,2 ± 1,2 ml/min/Kg) y un volumen promedio de distribución (Vss) de 83 ± 55 l/m^2 (2,4 ± 1,6 l/kg). Los datos mostraron una alta variabilidad interindividual. Después de la administración i.v. y oral de fosfato de fludarabina, los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de tiempo de los niveles plasmáticos aumentaron linealmente con la dosis; mientras que las vidas medias, la depuración plasmática y los volúmenes de distribución permanecieron constantes independientemente de la dosis, la cual señala un comportamiento dosis lineal.

Después de la administración de dosis orales de fosfato de fludarabina, los niveles plasmáticos máximos de 2F-ara-A alcanzaron aproximadamente un 20% - 30% de los correspondientes niveles i.v, hacia el final de la infusión y se presentaron 1-2 horas después de la dosis. La disponibilidad sistémica promedio de 2F-ara-A estuvo en el rango de 50%-65% después de dosis únicas y repetidas y fue similar después de la ingestión de una solución o de una formulación de comprimidos recubiertos de liberación inmediata. Después de la administración de una dosis oral de 2F-ara-AMP con la administración concomitante de alimentos se observó un ligero aumento (< 10%) de la disponibilidad sistémica (AUC), una ligera reducción de los niveles plasmáticos máximos (Cmax,) de 2F-ara-A y un tiempo retardado de ocurrencia de Cmax; las vidas medias terminales no se vieron afectadas.

Eliminación

La eliminación de 2F-ara-A tiene lugar predominantemente por excreción renal. Un 40 a 60% de la dosis administrada por vía i.v. fue excretada con la orina. Estudios de balance de masa en animales de laboratorio con 3H-2F-ara-AMP, mostraron una recuperación completa en la orina de las sustancias marcadas radiactivamente.

Farmacocinética celular del trifosfato de Fludarabina

2F-ara-A es activamente transportada al interior de las células leucémicas en donde es refosforilada a monofosfato y subsiguientemente, a di y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

citotóxica. Los niveles máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con LLC se observaron en un tiempo medio de 4 horas y mostraron una considerable variación, siendo la concentración máxima media de aproximadamente 20 µM. Los niveles de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a los niveles máximos de 2F-ara-A en plasma, lo que indica una acumulación en los lugares diana. La incubación *in vitro* de linfocitos leucémicos mostró una relación lineal entre la exposición extracelular a 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y el tiempo de incubación) y el aumento intracelular de 2F-ara-ATP. La eliminación de 2F-ara-ATP a partir de las células diana mostró valores promedio de vida media de 15 y 23 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Fludarabina en adultos es de 40 mg/m² de superficie corporal, administrados por vía oral diariamente, durante 5 días consecutivos, cada 28 días.

La siguiente tabla provee una guía para determinar el número de comprimidos de Fludarabina que deberán ser administrados:

Área de superficie corporal (ASC)	**Dosis diaria total calculada en base al ASC**	**Número de comprimidos por día**
(m^2)	**(mg/día)**	**(dosis diaria total)**
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)

Fludarabina, comprimidos recubiertos, puede ingerirse en ayunas o con alimentos. Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros con agua y no deben masticarse ni romperse.

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

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

No se recomiendan ajustes de la dosis para el primer ciclo de tratamiento (comienzo de la terapia con Fludarabina) salvo en pacientes con deterioro de la función renal.

Si al comienzo de un ciclo subsiguiente, la cantidad de células sanguíneas es demasiado baja para administrar la dosis recomendada y hay evidencia de mielosupresión asociada con el tratamiento, se debe posponer el ciclo de tratamiento planeado hasta que el recuento de granulocitos esté por encima de 1,0 x 10^9/L y el recuento de plaquetas esté por encima de 100 x 10^9/L. El tratamiento sólo se debe posponer hasta un máximo de dos semanas. Si los recuentos de granulocitos y plaquetas no se recuperaron después de dos semanas de posponerlo, la dosis se debe reducir de acuerdo con los ajustes de dosis sugeridos en la siguiente tabla:

Diciembre 2010

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

ANMAT TUTEUR FOLIO S MESA DE ENTRADAS

Granulocitos y/o Plaquetas (10^9/L)		Dosis de Fludarabina
0,5 – 1,0	50 – 100	30 mg/m^2/día
< 0,5	< 50	20 mg/m^2/día

No se debe reducir la dosis si la trombocitopenia está relacionada con la enfermedad.
Si un paciente no responde al tratamiento después de dos ciclos y muestra leve/nula toxicidad hematológica, se podrá considerar un ajuste cuidadoso de la dosis, hacia dosis mayores de Fludarabina, en los ciclos de tratamiento subsiguientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal
Las dosis deben ajustarse en pacientes con reducción de la función renal. Si el clearance de creatinina se encuentra dentro de los 30 y 70 ml/min, la dosis deberá reducirse hasta un 20% y deberá emplearse un control hematológico cuidadoso para evaluar la toxicidad. En pacientes con insuficiencia renal severa la dosis deberá reducirse hasta un 50%.
No hay datos disponibles acerca del uso de Fludarabina en pacientes con deterioro hepático. En este grupo de pacientes, Fludarabina debe usarse con precaución y puede ser administrado sólo si los beneficios percibidos superan cualquier riesgo potencial.

Pediatría
No se ha establecido la seguridad y efectividad de Fludarabina en niños.

Pacientes de edad avanzada
Debido a que existen datos limitados para el uso de Fludarabina en personas de edad avanzada (>75 años) se debe tener precaución al administrar Fludarabina en estos pacientes.
En pacientes mayores a 70 años de edad, debe medirse el clearence de creatinina. Si el clearance de creatinina se encuentra entre 30 y 70 ml/min, deberá reducirse la dosis hasta un 20% y deberán emplearse controles hematológicos cuidadosos para evaluar la toxicidad.

CONTRAINDICACIONES
Fludarabina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes.
Fludarabina está contraindicado pacientes con función renal disminuida con depuración de creatinina <30 ml/min y en pacientes con anemia hemolítica descompensada.
Fludarabina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

ADVERTENCIAS
Neurotoxicidad
Se ha observado neurotoxicidad dependiente de la dosis en tratamientos con Fludarabina.
Niveles de dosis elevados de Fludarabina se asociaron a efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Estos síntomas se observaron a partir del día 21 al día 60, luego de la última dosis.

Diciembre 2010

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Dr. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

INMAT FOLIO 6 MESA DE ENTRADAS

Se desconoce el efecto de la administración crónica de Fludarabina sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis recomendada según se demostró en estudios relativamente prolongados. Los pacientes deberán ser estrechamente observados respecto a indicios de efectos secundarios neurológicos.

Mielosupresión
En pacientes tratados con Fludarabina se han informado casos de mielosupresión grave, anemia, trombocitopenia y neutropenia.
En un estudio 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 presentaban deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a los tratamientos mielosupresivos anteriores. Puede observarse mielosupresión acumulativa, por lo cual debe realizarse un cuidadoso monitoreo hematológico, aunque la inhibición medular inducida por la quimioterapia sea reversible.

Toxicidad pulmonar
En estudios clínicos utilizando Fludarabina en combinación con pentostatina (deoxicoformicina) para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica refractaria, se observó una alta incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Por tal motivo, no se recomienda la utilización de Fludarabina en combinación con pentostatina.

Uso de transfusiones
Se han observado casos raros de reacción injerto versus huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos hacia el huésped) tras transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con Fludarabina. En aquellos pacientes que precisen transfusiones y sean, o hayan sido, tratados con Fludarabina, debe tomarse en consideración únicamente el empleo de sangre previamente irradiada.

Síndrome de lisis tumoral
Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral, asociado al tratamiento con Fludarabina en pacientes con gran carga tumoral. Puesto que la 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.

Infecciones
Pacientes tratados con Fludarabina presentan un alto riesgo de infección, por lo cual se recomienda un cuidadoso monitoreo en caso de signos o síntomas de infección.

Fenómenos autoinmunes
Se ha informado sobre la aparición durante o después del tratamiento con 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 fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico.

Diciembre 2010

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Dra. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0581

FOLIO 7 ENTRADAS

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con fludarabina deberán ser monitoreados cuidadosamente en relación a 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 párrafo de reacción de injerto contra huésped en ***Uso de transfusiones***) y la administración de corticoides.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

En un estudio clínico en el cual se empleó 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.

Se debe evitar un cruce del tratamiento inicial con fludarabina a clorambucilo para no respondedores a fludarabina, debido a que la mayoría de los pacientes resistentes a la fludarabina también mostraron resistencia al clorambucilo.

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

Una interacción farmacocinética entre drogas se observó en pacientes con CCL y AML durante la terapia combinada con fosfato de fludarabina y Ara-C. Los estudios clínicos y los experimentos *in vitro* con líneas celulares cancerosas demostraron niveles intracelulares elevados de Ara-CTP en las células leucémicas desde el punto de vista de las concentraciones intracelulares máximas como así también de la exposición intracelular (AUC) en la combinación de fludarabina y un tratamiento subsiguiente con Ara-C. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y el porcentaje de eliminación de Ara-CTP no estuvieron afectados.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad.

Estudios sobre carcinogenicidad en animales no han sido realizados.

Fludarabina fue clastogénica *in vitro* en células ováricas de hámster (ensayo de aberraciones cromosómicas) en presencia de activación metabólica e indujo intercambio de cromátides hermanas tanto en presencia y ausencia de activación metabólica. Fludarabina fue clastogénica *in vivo* (test de micronúcleos en ratas), pero se obtuvieron resultados negativos en las pruebas de mutación genética en células germinales para el test letal dominante en ratas macho. Fludarabina no resultó mutagénica en el Test de Ames o en ensayos en células de mamífero, en presencia o ausencia de activación metabólica.

Embarazo

Fludarabina no debe emplearse durante el embarazo.

En base al mecanismo de acción, Fludarabina puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Resultados de estudios de embriotoxicidad en animales demostraron un potencial embriotóxico o teratogénico en ratas y conejos. Si Fludarabina es utilizado durante el embarazo, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Dr. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT FOLIO 8 MESA DE ENTRADAS

Tanto las mujeres como los varones en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, al menos, en los 6 meses posteriores a su finalización.

Lactancia
Se desconoce si Fludarabina es excretada en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, implicando un riesgo potencial para los lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Fludarabina.

Empleo en pediatría
La seguridad y eficacia de Fludarabina en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos
Se disponen de datos limitados sobre el empleo de Fludarabina en personas mayores de 75 años, por lo cual, la administración de Fludarabina en este tipo de pacientes debe realizarse con precaución.

Empleo en insuficiencia renal y hepática
Fludarabina debe ser administrada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
No existen datos disponibles con respecto al empleo de Fludarabina en pacientes con compromiso hepático. La depuración corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con la depuración 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 (depuración 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 la depuración de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada deberá reducirse la dosis en un 20%, vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con Fludarabina deberá reducirse en un 50% si la depuración de creatinina es <30 ml/min.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinarias
No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinarias.
Sin embargo, el tratamiento con Fludarabina puede asociarse a fatiga o trastornos visuales. Los pacientes que experimenten dichos eventos adversos deben evitar manejar y utilizar maquinarias.

EFECTOS ADVERSOS
Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia y aquellas reacciones claramente relacionadas a la Fludarabina, se detallan a continuación:

Las frecuencias se definen como:

- *Frecuentes* (Entre el 1% y el 10%)
- *Poco frecuentes* (Entre el 0,1% y el 1%)
- *Raros* (Menores al 0,1%)

Diciembre 2010

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0581
INMAT FOLIO 9 MESA DE ENTRADAS

Trastornos generales
Frecuentes: fiebre, escalofríos, infección, malestar, debilidad, fatiga.

Trastornos hematológicos
En la mayoría de los pacientes tratados con Fludarabina se ha observado neutropenia, trombocitopenia y anemia. La supresión de la función medular puede ser grave y acumulativa. El efecto prolongado de Fludarabina sobre la disminución en el número de linfocitos T, puede llevar a un mayor riesgo de infecciones, incluyendo aquellas debidas a reactivación viral latente como por ejemplo Herpes Zoster, Virus Epstein-Barr (VEB) o leucoencefalopatía multifocal progresiva. En pacientes inmunocomprometidos se ha observado la evolución de infecciones/reactivaciones del VEB hacia trastornos linfoproliferativos asociados con VEB.
En raras ocasiones se ha descrito la aparición de síndrome mielodisplásico en pacientes tratados con Fludarabina. No obstante eran pacientes que habían recibido además otros tratamientos de quimioterapia y radioterapia. La monoterapia con Fludarabina no se ha relacionado con aumento del riesgo de presentar síndromes mielodisplásicos. En casos aislados se ha observado fenómenos autoinmunes clínicamente significativos. ***(Ver ADVERTENCIAS)***

Trastornos metabólicos
En algunos pacientes tratados con Fludarabina se ha observado síndrome de lisis tumoral. Esta alteración puede producir deshidratación, insuficiencia renal y problemas cardíacos.
Frecuentes: Edema.
Poco frecuentes: Variación en los niveles de enzimas hepáticas y pancreáticas.

Trastornos neurológicos
Frecuentes: Entumecimiento o debilidad en las extremidades, alteraciones visuales.
Poco frecuentes: Confusión.
Raros: Coma, agitación, convulsiones, neuritis óptica, neuropatía óptica, ceguera.

Trastornos cardiovasculares
Raros: Insuficiencia cardíaca, arritmias.

Trastornos respiratorios
Frecuentes: Neumonía.
Poco frecuentes: Hipersensibilidad pulmonar.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis.
Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal relacionada con trombocitopenia.

Trastornos dermatológicos
Frecuentes: Erupciones cutáneas.
Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos genito-urinarios

Diciembre 2010

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

0581

Raros: Cistitis hemorrágica.

SOBREDOSIFICACIÓN
Dosis altas de Fludarabina se han asociado con toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte. Asimismo, dosis elevadas se asociaron con trombocitopenia severa y neutropenia debido a la supresión de la médula ósea.

Dado que no se conoce un tratamiento específico para la sobredosis con Fludarabina, se recomienda descontinuar su administración e instaurar una terapia de mantenimiento.

Ante 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/ 4658-7777
-Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN
Envase conteniendo: 5, 10, 15, 20 y 25 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Almacenar a temperatura ambiente de hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 49.627

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

ELABORADO POR: VARIFARMA S.A., Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Diciembre 2010

0581

PROYECTO DE RÓTULO

FLUDARABINA TUTEUR
FLUDARABINA
Comprimidos recubiertos 10 mg

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 5 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN
Fludarabina fosfato 10,0 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, Opadry II 85F97487.

CONSERVACIÓN
Almacenar a temperatura ambiente de hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 49.627

Lote N°: Vto.:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

ELABORADO POR: VARIFARMA S.A., Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 10, 15, 20 y 25 comprimidos recubiertos.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Diciembre 2010