



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

DISPOSICIÓN Nº 1679

BUENOS AIRES, 20 FEB 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011709-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUDARABINA IMA / FLUDARABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, FLUDARABINA 50 mg, aprobada por Certificado Nº 47.518.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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.

MOM
FR



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº 1679

Que a fojas 220 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada FLUDARABINA IMÁ / FLUDARABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, FLUDARABINA 50 mg, aprobada por Certificado Nº 47.518 y Disposición Nº 7372/98, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 190 a 195 para los rótulos, de fojas 160 a 189, para los prospectos y de fojas 196 a 219, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7372/98 los rótulos autorizados por las fojas 190, 193 los prospectos autorizados por las fojas 160 a 169 y la información para el

MQA
AK



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

DISPOSICIÓN Nº **1679**

paciente autorizada por las fojas 196 a 203, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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 47.518 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011709-14-9

DISPOSICIÓN Nº

mb **1679**


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Mon. /



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1679** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.518 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FLUDARABINA IMA / FLUDARABINA,
Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO,
FLUDARABINA 50 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7273/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004302-97-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos	Anexo de Disposición N° 7372/98.	Rótulos de fs. 190 a 195, corresponde desglosar de fs. 190 y 193. Prospectos de fs. 160 a 189, corresponde desglosar de fs. 160 a 169.
Información para el paciente.	-----	Información para el paciente de fs. 196 a 219, corresponde desglosar de fs. 196 a 203.-

1707
FR



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

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

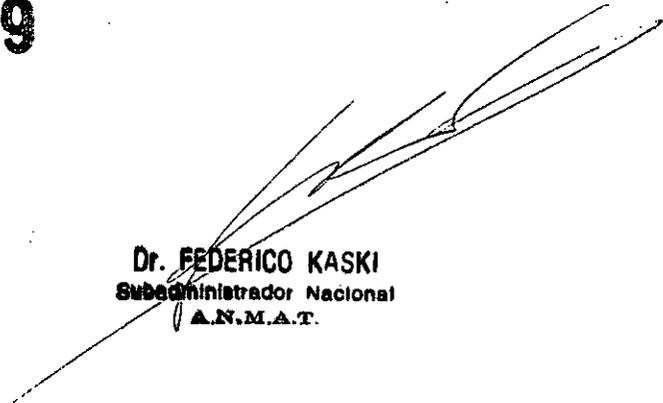
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 47.518 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..2.0.FEB.2015.....

Expediente N° 1-0047-0000-011709-14-9

DISPOSICIÓN N°

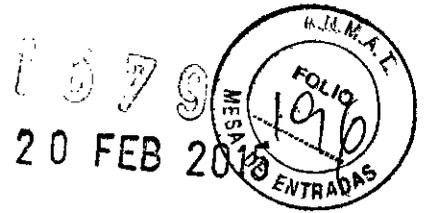
mb

1 6 7 9


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

MON

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**



FLUDARABINA IMA
FLUDARABINA 50 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable
Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que 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:

- Qué es fludarabina y para qué se utiliza
- Que necesita saber antes de empezar a usar fludarabina
- Cómo usar fludarabina
- Posibles efectos adversos
- Conservación de fludarabina

QUÉ ES FLUDARABINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Fludarabina es un medicamento contra el cáncer. Fludarabina se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con una cantidad suficiente de células sanguíneas sanas en la médula ósea.

El Fludarabina como primera opción de tratamiento en la leucemia linfocítica crónica sólo deberá administrarse en pacientes con síntomas de enfermedad avanzada o con certeza de progresión de la enfermedad.

Fludarabina detiene el crecimiento de nuevas células cancerígenas. Todas las células del cuerpo producen células nuevas como ellas por división. Para este propósito, el material genético de las células (ADN) debe ser copiado y reproducido. El Fludarabina entra en las células cancerígenas y dificulta la producción de nuevo ADN.

En los cánceres de las células blancas sanguíneas (como la leucemia linfocítica crónica), el cuerpo produce muchas células blancas sanguíneas (linfocitos) alterados y comienzan a crecer en varias partes del cuerpo nódulos linfáticos. Estas células blancas sanguíneas alteradas no pueden cumplir su función de lucha contra las enfermedades. Si hay muchas células blancas sanguíneas alteradas, ellas pueden apartar las células sanguíneas sanas, lo cual puede provocar infecciones, descenso en el número de células rojas sanguíneas (anemia), hematomas, hemorragias (las hemorragias graves son raras) e incluso fallo orgánico.

QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR FLUDARABINA

No use fludarabina

ADA

- si es alérgico (hipersensible) al fludarabina o a cualquiera de los demás componentes de fludarabina.
- si la función de sus riñones está severamente reducida
- si tiene un número bajo de células rojas sanguíneas debido a un cierto tipo de anemia (anemia hemolítica descompensada). Su médico le hablará si usted tiene esta condición.
- si está en periodo de lactancia

Es importante que informe a su médico si tiene problemas, incluso si no se mencionan en la lista anterior.

Tenga especial cuidado con fludarabina

- Porque la sustancia activa de fludarabina 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG, fludarabina fosfato, es una sustancia fuertemente activa. Por tanto, los efectos adversos pueden ser muy serios y tóxicos (venenosos). Por estas razones, su médico le vigilará estrechamente si le prescribe fludarabina. Por tanto, es muy importante que usted informe a su médico de todos los efectos adversos que ocurran durante el uso de fludarabina.

Esto incumbe principalmente a los siguientes efectos adversos:

- Si usted no se siente bien
- Esto es especialmente importante para documentar que su médula ósea no está trabajando adecuadamente, si su sistema inmune no trabaja bien o si usted es susceptible a las infecciones.
- Después de una herida, debe notificar hematomas inusuales o sangrado excesivo
- Esto puede reducir su número de células sanguíneas sanas.
- Cambios en su piel, como erupciones o ampollas. Esto es especialmente importante si usted tiene o ha tenido cáncer de piel.

Su médico puede decidir no darle fosfato de fludarabina, o darle el medicamento con precauciones especiales si usted experimenta alguno de los efectos adversos mencionados más arriba.

Se le realizarán análisis de sangre regulares durante el tratamiento

-si usted tiene infecciones con frecuencia (si su sistema inmune tiene un deterioro del funcionamiento o está suprimido o tiene antecedentes de infecciones graves). Su sistema inmune puede atacar diferentes partes de su cuerpo (se denomina "fenómeno autoinmune"), siendo posible el ataque directo contra sus células rojas sanguíneas (se denomina "hemólisis autoinmune"). Esta condición puede poner en peligro su vida y puede incluso provocar la muerte. Si usted sufre esta condición usted debe recibir medicación adicional, como transfusiones de sangre (irradiada, ver debajo) y corticosteroides.

-si a usted se le administra una dosis alta. Cuando el fludarabina se administró en pacientes con leucemia aguda a dosis muy altas (hasta 4 veces superior a la dosis recomendada para la LLC) un tercio de los pacientes experimentaron efectos graves en el sistema nervioso central (incluyendo ceguera, coma y muerte). En aquellos pacientes que recibieron la dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (LLC), los casos de coma, convulsiones o agitación son raros. Se puede producir ocasionalmente confusión. Usted debe decir a su médico cualquier síntoma inusual que experimente. Algunos de estos síntomas aparecen con retraso, 60 días o más después de que el tratamiento haya terminado.



-si a usted se le administra fludarabina durante un periodo largo. Los efectos del uso prolongado de fludarabina sobre el sistema nervioso central son desconocidos. Sin embargo, algunos pacientes soportaron la dosis recomendada hasta 26 ciclos de terapia.

-si usted necesita una transfusión de sangre y está siendo (o ha sido) tratado con fludarabina, debe decirsele a su médico. Su médico se asegurará de que usted reciba solamente un tipo de sangre especial, la cual ha recibido un tratamiento previo (irradiación). Puede haber complicaciones graves, incluso muerte cuando se da sangre no irradiada.

-si se le va a tomar una muestra de células madre y usted está siendo (o ha sido) tratado con fludarabina, debe decir a su médico que ha recibido fludarabina.

-cuando usted necesite vacunarse, consulte con su médico, porque las vacunas con microorganismos vivos deben evitarse durante y después del tratamiento con fludarabina.

-si usted tiene una leucemia linfocítica crónica muy grave, su cuerpo puede no ser capaz de deshacerse de todos los productos de desecho de las células destruidas por fludarabina. Esto puede causarle deshidratación, reducir la función de los riñones y problemas de corazón desde la primera semana de tratamiento y es llamado síndrome de lisis del tumor. Su médico debe conocer estas circunstancias para valorar la necesidad de administrar otros medicamentos para solucionar este problema.

-si usted tiene cáncer de piel, las áreas dañadas de su piel pueden empeorar cuando usted use este medicamento. Puede que desarrolle cáncer de piel durante o después del tratamiento con fludarabina. Diga a su médico si usted nota cualquier cambio en su piel tanto mientras esté recibiendo este medicamento o incluso después de que haya finalizado el tratamiento con el mismo.

-con niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de fludarabina. Por tanto, no se recomienda su empleo en niños.

-con hombres y mujeres en edad fértil.

-si su hígado no trabaja adecuadamente, su médico puede decidir no darle este medicamento o dárselo con precaución.

-si usted tiene alguna enfermedad en los riñones o si tiene más de 70 años, la función de sus riñones debe ser comprobada regularmente. Si usted tiene 65 años ó más, la función de sus riñones deberá ser evaluada antes de comenzar el tratamiento. Si sus riñones no funcionan adecuadamente puede que le den fludarabina a una dosis más baja. Si el funcionamiento de sus riñones está muy deteriorado puede que no se le administre este medicamento.

-si tiene más de 75 años, le será dado fludarabina con precaución.

Consulte a su médico incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le son aplicables o le hubieran ocurrido alguna vez en el pasado.

Uso de otros medicamentos

1908

1679



Tenga en cuenta que estas instrucciones pueden ser también de aplicación a medicamentos que se hayan utilizado antes o puedan utilizarse después.

Los medicamentos mencionados en esta sección pueden ser conocidos por usted con otro nombre, frecuentemente con el nombre comercial. En esta sección sólo se menciona el nombre del principio activo o grupo de principios activos de los medicamentos y no el nombre comercial. Por lo tanto, compruebe en el estuche el nombre del principio activo del medicamento que está usando.

Una interacción significa que los medicamentos, cuando se usan a la vez, pueden influir unos en otros en su acción y/o en los efectos adversos. Puede que ocurra una interacción cuando este medicamento se usa junto con:

- Pentostatina (deoxicoformicina) (otro medicamento que detiene el crecimiento tumoral); usted no debe ser tratado con fludarabina.
- Algunos medicamentos anticoagulantes, como el dipiridamol, pueden reducir la eficacia de la fludarabina.
- Citarabina (Ara-C) que se usa para tratar la leucemia linfática crónica. Si se combina fludarabina con citarabina, los niveles de la forma activa de la fludarabina en las células puede incrementarse. Sin embargo, los niveles globales en la sangre y su eliminación de la sangre no mostraron alteración.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe usar fludarabina si está embarazada, porque los estudios en animales y la limitada experiencia en humanos han mostrado un posible riesgo de alteraciones en el desarrollo del feto. Su médico debe evaluar cuidadosamente el beneficio de su tratamiento frente al posible riesgo para un niño no nacido y, si está embarazada, sólo se prescribirá fludarabina si es estrictamente necesario.

Si usted es una mujer en edad fértil, debe evitar quedarse embarazada. Sin embargo, si se queda embarazada, informe a su médico inmediatamente.

Los hombres y las mujeres fértiles deben usar un método fiable anticonceptivo durante y hasta al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento.

No se conoce si la fludarabina se encuentra en la leche materna en mujeres tratadas con este medicamento. Sin embargo, en estudios en animales se ha encontrado fludarabina en la leche materna. Por lo tanto, no debería instaurarse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse cansadas, débiles, con alteraciones en la vista, sentirse confundidas, agitadas o tener convulsiones mientras estén siendo tratadas con fludarabina. No trate de conducir o manejar máquinas hasta que no esté seguro que no está afectado.

Información importante en relación a alguno de los ingredientes de fludarabina:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 1 ml (cuando el contenido de 1 vial se disuelve en 2 ml de agua), esto es, "esencialmente libre de sodio".

100



CÓMO USAR FLUDARABINA

Fludarabina debe ser usado bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de terapia anticancerosa.

Siga exactamente las instrucciones que le haya dado su médico cuando use fludarabina. Su médico le indicará el inicio y la duración de su tratamiento con fludarabina. Si estima que la acción de fludarabina es demasiado fuerte o débil comuníquesele a su médico.

La cantidad administrada (dosis) de fludarabina depende del tamaño de su cuerpo. Técnicamente se mide en metros cuadrados (m²), pero actualmente se calcula a partir de su altura y peso.

Guía general

La dosis recomendada es de 25 mg/m² de superficie corporal por día. Le será administrado bien mediante inyección o como una perfusión durante 5 días consecutivos. Este ciclo de tratamiento de 5 días se repite cada 28 días hasta que su médico considere que se ha alcanzado el mejor efecto. En general esto ocurre después de 6 ciclos, o en otras palabras después de aproximadamente 6 meses. Si los efectos adversos resultan significativos se puede reducir la dosis o retrasar el siguiente ciclo.

Durante el tratamiento se le efectuarán análisis de sangre regularmente. Su dosis individual será cuidadosamente ajustada de acuerdo con el número de sus células sanguíneas y su respuesta al tratamiento.

Si usted tiene alteraciones en el funcionamiento de los riñones o si tiene más de 70 años, se le realizarán controles regulares para comprobar el funcionamiento de sus riñones. Si sus riñones no funcionan correctamente, recibirá una dosis reducida

Si usa más fludarabina del que debe

Ya que este medicamento se administra en el hospital, es poco probable que reciba una dosis superior o inferior a la indicada, sin embargo informe al médico si tiene cualquier duda.

No hay ningún antídoto específico para la sobredosis con fludarabina. Si recibe más fludarabina, el médico dejará de administrar la terapia y tratará los síntomas asociados a la intoxicación.

Dosis altas de fludarabina se han asociado a efectos adversos irreversibles del sistema nervioso central, que se caracterizan por ceguera tardía, coma y muerte. Dosis altas también se han relacionado con una reducción grave del número de ciertos tipos de células sanguíneas, trombocitopenia grave (descenso del número de plaquetas que se relaciona con hematomas y hemorragias) y neutropenia (descenso del número de células blancas que se manifiesta como un aumento del riesgo de infección) debido al descenso de la actividad de la médula ósea (supresión de la médula ósea).

Si olvidó usar fludarabina.

Su médico fijará el tiempo en el cual recibirá este medicamento. Si piensa que se ha olvidado una dosis, contacte con su médico tan pronto como sea posible.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Fludarabina puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

100

Algunos efectos adversos pueden representar una amenaza vital.

-Si tiene dificultad para respirar, tos o tiene dolor de pecho con o sin fiebre. Estos pueden ser síntomas de infección en los pulmones.

-Si usted nota que le salen cardenales de forma no habitual, sangra más de lo normal cuando se hace una herida o si le parece que está teniendo muchas infecciones. Estos pueden ser causados por un número reducido de células de la sangre. Estos pueden resultar en un aumento del riesgo de infecciones (graves), causadas por organismos, que normalmente no provocan enfermedad en las personas sanas (*infecciones oportunistas*), incluyendo una reactivación tardía de los virus, por ejemplo, herpes zóster.

-Si tiene dolor en algún costado, sangre en la orina o menor cantidad de orina. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada *síndrome de lisis tumoral*.

-Si experimenta la aparición de ampollas en piel, boca, ojos o genitales, inflamación, ampollas o roturas de tejidos. Estos pueden ser signos de reacción grave (síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson).

-Si tiene palpitaciones (advertencia los latidos de su corazón) o dolor de pecho. Esto puede ser signo de problemas de corazón.

Comuníquese a su médico inmediatamente si tiene algunos de los efectos anteriormente mencionados.

En la siguiente sección se van a detallar una lista de los efectos secundarios según la frecuencia con la que se producen. Esta frecuencia se explica en la tabla inferior:

Muy frecuentes	Pueden afectar a más de 1 de cada 10
Frecuentes	Pueden afectar hasta 1 de cada 10
Poco frecuentes	Pueden afectar hasta 1 de cada 100
Raros	Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000
Muy raros	Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000
No conocidos	La frecuencia no puede ser estimada de los

Si no está seguro de algún efecto adverso de los que se citan a continuación, contacte con su médico para que se lo explique.

Muy frecuentes:

- infecciones (algunas graves);
- infecciones debidas a la depresión del sistema inmune (*infecciones oportunistas*);
- infección de los pulmones (neumonía) con posibles síntomas como dificultad para respirar y/o tos con o sin fiebre;
- reducción el número de plaquetas de la sangre (*trombocitopenia*) con posibilidad de aparición de hematomas y sangrado;
- disminución del recuento de células blancas (*neutropenia*)
- disminución en el recuento de células rojas (*anemia*);
- tos;
- vómitos, diarrea, sensación de estar enfermo (náuseas)
- fiebre;
- sensación de cansancio (*fatiga*)
- debilidad.

Frecuentes:

- otros cánceres relacionados con la sangre (*síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda*). La mayoría de los pacientes con estas condiciones habían sido tratados previamente, estaban siendo tratados al mismo tiempo o posteriormente con otros medicamentos para el cáncer (*agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa*) o con terapia de radiación;
- depresión de la médula ósea (*mielosupresión*);
- perdida grave del apetito produciendo disminución de peso (*anorexia*);
- entumecimiento o debilidad en las extremidades (*neuropatía periférica*);
- trastornos de la visión;
- inflamación en la parte interna de la boca (*estomatitis*);
- erupción cutánea;
- inflamación debida a la excesiva retención de líquidos (*edema*);
- inflamación de la mucosa que recubre el sistema digestivo desde la boca hasta el ano (*mucositis*);
- escalofríos;
- sensación general de malestar.

Poco frecuentes:

- trastorno autoinmune;
- síndrome de lisis del tumor;
- confusión;
- toxicidad pulmonar; aparición de cicatrices en los pulmones (*fibrosis pulmonar*), inflamación de los pulmones (*neumonitis*), falta de respiración (*disnea*);
- sangrado del estómago o del intestino;
- niveles anormales de los enzima pancreáticos o hepáticos

Raros:

- trastornos del sistema linfático debido a una infección viral (*trastorno linfoproliferativo asociado con el virus de Epstein Barr*);
- coma;
- convulsiones;
- agitación;
- ceguera;
- inflamación o daño del nervio de los ojos (*neuritis óptica; neuropatía óptica*);
- fallo cardíaco;
- latidos de corazón irregulares (*arritmia*);
- cáncer de piel;
- reacción de la piel o del recubrimiento mucoso con enrojecimiento, inflamación, formación de ampollas y rotura de tejidos (*síndrome de Lyell, síndrome de Steven-Johnson*);

Desconocidos:

- hemorragia cerebral (*sangrado en el cerebro*);
- hemorragia pulmonar (*sangrado en los pulmones*).
- inflamación de la vejiga, que puede causar dolor cuando pase la orina, y puede llevar a aparición de sangre en la orina (*cistitis hemorrágica*).

Si cualquiera de los efectos adversos se agrava, o si experimenta efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte con su médico.

MOM

1679



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.

CONSERVACIÓN DE FLUDARABINA

-Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños. Envasado para la venta: Conservar entre 2°C y 8°C.

Para las condiciones de conservación tras reconstitución y dilución: ver sección Información destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario

No utilice fludarabina después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en la etiqueta del vial después de CAD: La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Cualquier vial dañado debe ser desechado.

La solución reconstituida es transparente e incolora, sólo se deben emplear soluciones transparentes e incoloras, sin partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 47.518

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

MA

1679



PROYECTO DE PROSPECTO FLUDARABINA IMA

FLUDARABINA IMA FLUDARABINA 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de contiene:

Fludarabina 50 mg

Excipientes:

Manitol

Hidróxido de Sodio

INDICACIONES

Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B en pacientes con reservas suficientes de médula ósea.

El tratamiento de primera línea con fludarabina sólo deberá iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada, estadios III/IV de Rai (estadio C de Binet), o estadios I/II de Rai (estadios A/B de Binet) en los que el paciente tiene síntomas relacionados con la enfermedad o indicios de enfermedad progresiva.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Fludarabina deberá administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Administración intravenosa

Fludarabina se destina exclusivamente al uso por vía intravenosa.

No se ha comunicado ningún caso en el que el fludarabina administrado por vía paravenosa produjese reacciones adversas locales graves. Sin embargo, deberá evitarse la administración paravenosa.

Adultos

La dosis recomendada de fludarabina es 25 mg/m² de superficie corporal administrado diariamente durante 5 días consecutivos, cada 28 días por vía intravenosa.

Cada vial deberá reconstituirse en 2 ml de agua para inyectables. Cada ml de la solución resultante contendrá 25 mg de fludarabina.

La dosis requerida (calculada en función de la superficie corporal del paciente) de la solución reconstituida se extrae a una jeringa. Para la administración intravenosa en bolus, esta dosis deberá diluirse adicionalmente en 10 ml de cloruro sódico al 0,9%. Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) y se perfundirá durante aproximadamente 30 minutos.

No se ha establecido claramente la duración óptima del tratamiento. La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco.

Se recomienda administrar fludarabina hasta alcanzar una respuesta (remisión completa o

Mon.



parcial, normalmente 6 ciclos). Después el tratamiento debería ser suspendido.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en relación con el uso de fludarabina en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, fludarabina deberá utilizarse con precaución y administrarse únicamente si el beneficio previsto supera los posibles riesgos.

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total del metabolito principal en plasma, fludarabina (2-F-ara-A), presenta una correlación con el aclaramiento de la creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. Los pacientes con insuficiencia renal presentaron un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2F-ara-A). Los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min) son limitados. Por lo tanto, en caso de sospecha clínica de insuficiencia renal, o en pacientes mayores de 70 años, deberá determinarse el aclaramiento de creatinina. Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 70 ml/min, la dosis deberá reducirse hasta en un 50% y deberá seguirse una monitorización hematológica estricta a fin de evaluar la toxicidad. El tratamiento con fludarabina está contraindicado en casos de aclaramiento de la creatinina <30 ml/min.

Niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de fludarabina en niños.

Ancianos

Se dispone de datos limitados sobre el uso de fludarabina en ancianos (mayores de 75 años), en este grupo de pacientes, fludarabina deberá administrarse con precaución.

En pacientes con más de 70 años, deberá determinarse el aclaramiento de creatinina.

CONTRAINDICACIONES

Fludarabina está contraindicado

- En aquellos pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.
- En pacientes con anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia

Advertencias y precauciones especiales de empleo

• Mielosupresión

En los pacientes tratados con fludarabina se han notificado casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio intravenoso de fase I en pacientes con tumores sólidos, la mediana del tiempo hasta que los recuentos alcanzaron los valores mínimos fue de 13 días (rango 3-25 días) para los granulocitos y 16 días (rango 2-32) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes presentaba insuficiencia hematológica previa al tratamiento, debido a la enfermedad o a tratamientos mielosupresores previos.

Puede observarse mielosupresión acumulativa. Aunque la mielosupresión inducida por quimioterapia es frecuentemente reversible, la administración de fludarabina requiere una monitorización hematológica cuidadosa.

Fludarabina es un antineoplásico potente con efectos adversos tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes en tratamiento con fludarabina deben ser observados estrechamente para detectar signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda realizar periódicamente recuentos en sangre periférica para detectar la aparición de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Se han notificado casos de pacientes adultos con hipoplasia o aplasia de médula ósea trilineal con resultado de pancitopenia, resultando a veces en muerte. La duración de la citopenia clínicamente significativa en los casos comunicados tuvo un intervalo desde aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente un año. Estos episodios han ocurrido

17 (8)



tanto en pacientes previamente tratados como no tratados.

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, se debe prestar atención con el fludarabina cuando se haya considerado la obtención de células madre hematopoyéticas.

• **Enfermedades autoinmunes**

Durante o después del tratamiento con fludarabina, e independientemente de la existencia o no de antecedentes de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs, se han comunicado casos de fenómenos autoinmunes con riesgo para la vida y a veces mortales. La mayoría de estos pacientes con anemia hemolítica reexpuestos al fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes tratados con fludarabina por el riesgo de hemólisis.

En caso de hemólisis, se recomienda la interrupción del tratamiento con fludarabina. Las medidas terapéuticas más habituales para la anemia hemolítica autoinmune son la transfusión de sangre (irradiada, véase arriba) y la administración de corticoides.

• **Neurotoxicidad**

Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes con leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de fludarabina por vía intravenosa se asoció con efectos neurológicos graves, entre los que se incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron desde los 21 a los 60 días después de la última dosis. Esta toxicidad grave en el sistema nervioso central se produjo en el 36% de los pacientes tratados con dosis intravenosas aproximadamente 4 veces mayores (96 mg/m²/día durante 5-7 días) a las dosis recomendadas. En los pacientes tratados con dosis dentro del intervalo de dosis recomendado para la leucemia linfocítica crónica, se produjo toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuente (confusión).

Se desconoce el efecto de la administración crónica de fludarabina en el sistema nervioso central. Sin embargo, en algunos estudios en los que el fármaco fue administrado durante periodos relativamente largos, los pacientes toleraron la dosis recomendada, (hasta 26 ciclos de tratamiento). Se deberá vigilar estrechamente la aparición de efectos adversos neurológicos en todos los pacientes.

En la experiencia postcomercialización, se ha descrito neurotoxicidad antes o después que en los ensayos clínicos.

• **Síndrome de lisis tumoral**

Se ha comunicado la aparición del síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con fludarabina en pacientes con leucemia linfocítica crónica con gran carga tumoral. Puesto que fludarabina puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en los pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación.

• **Transfusión asociada a enfermedad injerto contra huésped**

Se han observado casos de enfermedad injerto contra huésped asociados a la transfusión (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) después de transfusiones de sangre no irradiada en pacientes tratados con fludarabina. Con alta frecuencia se ha comunicado un desenlace mortal a consecuencia de esta enfermedad. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de transfusión asociada a enfermedad injerto contra huésped, los pacientes que precisen una transfusión sanguínea y que estén recibiendo o hayan recibido tratamiento con fludarabina sólo deben recibir sangre previamente irradiada.

• **Cáncer de piel**

Se ha comunicado en algunos pacientes empeoramiento o exacerbación de cánceres de piel preexistentes así como nueva aparición de cáncer de piel durante o después del tratamiento con fludarabina.

MOA

• Deterioro del estado de salud

En pacientes con deterioro del estado de salud, se debe administrar fludarabina con precaución y después de una cuidadosa valoración del riesgo/beneficio. Esto se debe aplicar especialmente en pacientes con insuficiencia grave de médula ósea (trombocitopenia, anemia, y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infección oportunista.

• Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total del metabolito principal de fludarabina (2-F-ara-A), presenta una correlación con el aclaramiento de la creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. Los pacientes con insuficiencia renal presentaron un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2F-ara-A). Los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min) son limitados.

Fludarabina debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min) la dosis debería reducirse hasta un 50 % y los pacientes deben ser monitorizados estrictamente (ver sección 4.2). El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min (ver sección 4.3).

• **Pacientes de edad avanzada** Se dispone de datos limitados sobre el uso de fludarabina en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), por tanto, en este grupo de pacientes, fludarabina deberá administrarse con precaución.

En pacientes con más de 65 años, deberá determinarse el aclaramiento de creatinina antes de comenzar el tratamiento.

• Embarazo

Fludarabina no debe ser usado durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario (por ejemplo, situación de peligro vital, no existe tratamiento alternativo más seguro sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no se puede evitar). Tiene el potencial de causar daño fetal. Los médicos solamente pueden considerar el uso de fludarabina si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con fludarabina.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo potencial para el feto.

• Contracepción

Tanto las mujeres en edad fértil como los hombres fértiles deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos hasta 6 meses después de su finalización.

• Vacunación

Durante y después del tratamiento con fludarabina debe evitarse la vacunación con vacunas con microorganismos vivos.

• Opciones de retratamiento después del tratamiento inicial con fludarabina

Debe evitarse el cambio del tratamiento inicial con fludarabina clorambucilo en no respondedores a fludarabina ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes al fludarabina han mostrado resistencia al clorambucilo.

INTERACCIONES

En una investigación clínica en la que se utilizó fludarabina intravenoso junto con pentostatina (desoxicoformicina) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria, se observó una incidencia inaceptablemente alta de toxicidad pulmonar mortal. Por consiguiente, no se recomienda el uso de fludarabina en combinación con pentostatina. El dipiridamol y otros inhibidores de recaptación de adenosina pueden reducir la eficacia

terapéutica de fludarabina.

Los estudios clínicos y experimentos in vitro demostraron que durante el uso de fludarabina en combinación con citarabina, la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) aumentó en células leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la tasa de eliminación de Ara-CTP no se vieron afectadas

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso del Fludarabina y/o de sus metabolitos a través de la placenta. Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en ratas y conejos indican el potencial embrioletal y teratogénico a dosis terapéuticas.

Los datos del uso de fludarabina en mujeres embarazadas durante el primer trimestre son muy limitados.

La fludarabina no debe ser usada durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario (por ejemplo, situación de peligro vital, no existe tratamiento alternativo más seguro sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no se puede evitar). Fludarabina tiene el potencial de causar daño fetal. Los médicos solamente pueden considerar el uso de fludarabina si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo potencial para el feto.

Tanto los hombres como las mujeres en edad fértil sexualmente activos deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos hasta 6 meses después de su finalización.

LACTANCIA

Se desconoce si el fármaco y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No obstante, los datos preclínicos ponen de manifiesto que el fludarabina y/o sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche.

La fludarabina está contraindicada en madres en periodo de lactancia debido al potencial de reacciones adversas graves de la fludarabina en niños lactantes

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Fludarabina puede reducir la capacidad para conducir y utilizar máquinas, se ha observado por ejemplo fatiga, debilidad, alteraciones visuales, confusión, agitación y convulsiones.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones, incluyendo neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentemente comunicadas incluyen escalofríos, edema, malestar, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupciones cutáneas. Se han producido infecciones oportunistas graves en pacientes tratados con fludarabina. Se han comunicado casos de muerte como consecuencia de las reacciones adversas graves.

La tabla de debajo describe las reacciones adversas clasificadas por el sistema de órganos MedDRA (MedDRASOCs). Las frecuencias están basadas en los ensayos clínicos independientemente de la relación causal con fludarabina. Las reacciones adversas raras fueron identificadas, principalmente, de los estudios postcomercialización.

1679





Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Raras $\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones / Infecciones oportunistas (como reactivación de virus latentes, p.e. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zoster virus Epstein-Barr), Pneumonia			Trastornos linfoproliferativos (asociados al VEB)	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (principalmente asociada con el tratamiento anterior, concomitante o siguiente, tratamiento con agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa o radiación)			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, Anemia, Trombocitopenia	Mielosupresión			
Trastornos del sistema inmunológico			Trastornos autoinmunes (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, Trombocitopenia púrpura, hemofilia adquirida, pénfigo)		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Raras $\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, Hiperpotasemia, Hipocalcemia, Hiperuricemia, Hematuria, Cristales de urato en la orina, Hiperfosfatemia)		



)		
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía periférica	Confusión	Coma, Convulsiones, Agitación	Hemorragia cerebral
Trastornos oculares		Alteraciones visuales		Ceguera, Neuritis óptica, Neuropatía óptica	
Trastornos cardiacos				Insuficiencia cardiaca, 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 hepatobiliares			Enzimas hepáticas anormales		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción		Cáncer de piel, Necrólisis epidermal tóxica (Tipo Lyell), síndrome de Stevens-Johnson	
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Raras $\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					Cistitis hemorrágica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, Fatiga, Debilidad	Edema, Mucositis, Escalofríos, Malestar			

SOBREDOSIS

Las dosis elevadas de fludarabina se han asociado con efectos tóxicos irreversibles sobre el sistema nervioso central, caracterizados por ceguera retardada, coma y muerte. Asimismo las dosis altas se han asociado a trombocitopenia y neutropenia graves, debido a la supresión de la médula ósea.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con fludarabina. El tratamiento consiste en suspender la administración del fármaco e instaurar un tratamiento de soporte.

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 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

9727



FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico. Antimetabolito análogo de purinas
Código ATC: L01B B05

Fludarabina es un nucleótido fluorado hidrosoluble, análogo del antiviral vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A) que es relativamente resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa.

Fludarabina se desfosforila rápidamente a 2F-ara-A, que es captado por las células, y a continuación se fosforila intracelularmente por la acción de la desoxicitidinacinasas, transformándose en el trifosfato activo, 2F-ara-ATP. Este metabolito ha mostrado inhibir la ribonucleótido reductasa, ADN polimerasa α/δ y ε, ADN primasa y ADN ligasa, y por tanto inhibir la síntesis de ADN. Además, inhibe parcialmente el ARN polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.

Mientras que algunos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP siguen sin elucidar, se asume que los efectos en la síntesis del ADN, ARN y proteínas contribuyen a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis del ADN el factor dominante. Además, los estudios in vitro han demostrado que la exposición de los linfocitos de LLC a 2F-ara-A, desencadena una fragmentación extensa del ADN y la muerte celular característica de la apoptosis.

Un ensayo de fase III en pacientes con leucemia linfocítica crónica B sin tratamiento previo comparando el tratamiento con fludarabina frente a clorambucil (40 mg/m² cada 4 semanas) en 195 y 199 pacientes respectivamente se observaron los siguientes resultados: incremento estadísticamente significativo de la tasa de respuesta global y en la tasa de respuesta completa después del tratamiento de 1ª línea con fludarabina en comparación con clorambucil (61,1% frente a 37,6% y 14,9% frente a 3,4%, respectivamente); mayor duración de la respuesta estadísticamente significativa (19 frente a 12,2 meses) y tiempo hasta la progresión (17 frente a 13,2 meses) para los pacientes en el grupo tratado con fludarabina. La media de supervivencia fue 56,1 meses para el grupo tratado con fludarabina y 55,1 meses para el grupo tratado con clorambucil, también se demostró una diferencia no significativa con el estado de rendimiento. La proporción de pacientes que desarrolló toxicidad fue similar en el grupo de fludarabina (89,7%) frente al grupo de clorambucil (89,9%). Aunque la diferencia en la incidencia global de toxicidad hematológica no fue significativa entre los dos grupos de tratamiento, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo tratado con fludarabina experimentó toxicidad leucocitaria (p=0,0054) y linfocitaria (p=0,0240) en comparación con los pacientes del grupo tratado con clorambucil. La proporción de pacientes que experimentaron náuseas, vómitos y diarrea fue significativamente inferior en los pacientes tratados con fludarabina (p<0,0001, p<0,0001 y p=0,0489, respectivamente) en comparación con los pacientes tratados con clorambucil. También el grupo tratado con fludarabina presentó una proporción significativamente menor de pacientes con toxicidad hepática en comparación con el grupo tratado con clorambucil (p=0,0487).

Los pacientes que inicialmente respondieron a fludarabina probablemente respondan de nuevo a fludarabina en monoterapia.

FARMACOCINÉTICA

Se ha estudiado la farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) tras la administración intravenosa de fludarabina (2F-ara-AMP) en inyección rápida en bolus, en perfusión de corta duración y en perfusión continua.

2F-ara-AMP es un profármaco hidrosoluble que se desfosforila rápida y completamente en el organismo humano al nucleósido de fludarabina (2F-ara-A). Tras la perfusión de una sola dosis de 25 mg/m² de 2F-ara-AMP a pacientes con cáncer durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,5 - 3,7 μM al final de la infusión. Las concentraciones correspondientes de 2F-ara-A tras la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con concentraciones máximas medias de 4,4 - 4,8 μM al final de la perfusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, las concentraciones plasmáticas mínimas de 2Fara-A prácticamente se duplicaron. Por tanto, puede excluirse una

100

31879



acumulación de 2F-ara-A después de varios ciclos de tratamiento. Después de alcanzar las concentraciones máximas, éstas disminuyeron siguiendo una cinética de disposición trifásica, con una semivida inicial de unos 5 minutos, una semivida intermedia de 1 a 2 horas y una semivida final de unas 20 horas.

La eliminación de 2F-ara-A se produce predominantemente por vía renal. Del 40% al 60% de la dosis intravenosa administrada se excretó en la orina. Estudios de equilibrio de masa en animales de laboratorio con ^3H -2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa en la orina de las sustancias marcadas radiactivamente. Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito principal en el perro, fue detectado sólo en una pequeña cuantía en los seres humanos. Los pacientes con alteración de la función renal presentaron una disminución del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en tales casos. Las investigaciones in vitro con proteínas plasmáticas humanas no han mostrado que el 2F-ara-A tenga una tendencia marcada a unirse a proteínas.

• *Farmacocinética celular del triFludarabina*

2F-ara-A se transporta de forma activa a las células leucémicas, donde es refosforilado a monofosfato y, posteriormente, a difosfato y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP, es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Las concentraciones máximas de 2F-ara-ATP en los linfocitos leucémicos de los pacientes con LLC se observaron con una media de tiempo de 4 horas y mostraron una variación considerable, siendo la mediana de concentración máxima de aproximadamente 20 μM .

Las concentraciones de 2F-ara-ATP en las células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a las concentraciones máximas de 2F-ara-A en plasma, lo que indica una acumulación en los lugares diana. La incubación in vitro de linfocitos leucémicos demostró una relación lineal entre la exposición extracelular a 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y la duración de la incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La media de semivida de eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana presentó unos valores comprendidos entre 15 y 23 horas.

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

El aclaramiento total del principal metabolito en plasma 2-F-ara-A muestra correlación con el aclaramiento de creatinina, indicando la importancia de la vía de excreción renal en la eliminación de este compuesto. Pacientes con una función renal reducida demostraron un incremento en la exposición total (AUC de 2F-ara-A).

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

MODO DE PREPARACIÓN

Cada vial debe reconstituirse con 2 ml de agua para inyectables. La solución resultante es químicamente estable durante 8 hs, conservada en frío entre 2°C y 8° C o a temperatura ambiente

Inspección previa al uso

No debe utilizarse fludarabina si el envase está defectuoso.

La solución reconstituida es transparente e incolora. Deberá inspeccionarse visualmente antes del uso. Únicamente deben utilizarse las soluciones transparentes e incoloras sin partículas.

Manipulación y eliminación

MOM

97672



Fludarabina no deberá ser manipulado por el personal en estado de gestación.

Deberán seguirse los procedimientos para la manipulación correcta conforme a los requerimientos locales para los medicamentos citotóxicos. Habrá que tener precaución al manipular y preparar la solución de fosfato de fludarabina. Se recomienda el uso de guantes de látex y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial o derrame accidental.

En caso de que la solución entre en contacto con la piel o las membranas mucosas, se deberá lavar bien la zona con agua y jabón. En caso de que entre en contacto con los ojos, se deberán aclarar bien con mucho agua. Debe evitarse la exposición por inhalación. Este fármaco es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

PRESENTACIONES

Cada estuche conteniendo un frasco ampolla de FLUDARABINA 50 mg.

CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2° C y 8° C al abrigo de la luz.

Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 47.518

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

MOM

1679



**PROYECTO DE ETIQUETA
FLUDARABINA IMA
FLUDARABINA 50 MG**

**FLUDARABINA IMA
FLUDARABINA 50 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de fludarabina 50 mg contiene:
Fludarabina 50 mg
Excipientes: Manitol; Hidróxido de Sodio

Conservación: Entre 2°C y 8°C al abrigo de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 47.518

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes- M.N. 12674

Lote:

Venc:

1001

**PROYECTO DE ESTUCHE
FLUDARABINA IMA
FLUDARABINA 50 MG**

1 6 7 9



**FLUDARABINA IMA
FLUDARABINA 50 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de fludarabina 50 mg contiene:
Fludarabina 50 mg
Excipientes: Manitol; Hidróxido de Sodio

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 2° C y 8° C al abrigo de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 47.518

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

MA