



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

DISPOSICIÓN N° 8 0 6 5

BUENOS AIRES, 25 JUL 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003587-13-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LANCASTER 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. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



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

DISPOSICIÓN N°

8 0 6 5

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 y Registro de Medicamentos dependiente del mencionado Instituto, 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 General 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.

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 del Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2016.



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

DISPOSICIÓN Nº

8 0 6 5

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 FADA 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 LANCASTER 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- Autorízase 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.



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

DISPOSICIÓN N° 8065

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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-003587-13-6

DISPOSICIÓN N°: **8065**

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

Dr. ROBERTO LEDER
Subadministrador Nacional
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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **8 0 6 5**

Nombre comercial: FLUDARABINA FADA.

Nombre/s genérico/s: FLUDARABINA.

Industria: ARGENTINA.

Nombre y/o razón social de los establecimientos elaborador/es: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. y LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Lugar/es de elaboración: CALLE Nº 8 ESQ. CALLE Nº 7, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES y LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FLUDARABINA FADA.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRÓNICA DE CELULAS B QUE NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN

AB 1



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

EMPEORADO, DURANTE O DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA UN AGENTE ALQUILANTE.

Concentración/es: 10 mg DE FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 mg, TALCO 0.73 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.23 mg, POLIETILENGLICOL 0.99 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 37 mg, AMARILLO OCASO, LACA 80 mcg, ALCOHOL POLIVINILICO 1.97 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 150 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C. CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: FLUDARABINA FADA.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRÓNICA DE CELULAS B QUE NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN EMPEORADO, DURANTE O DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA 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/PARENTERAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 5 FRASCOS AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 5 FRASCOS AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO SUPERIOR A 30°C.
CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

↖
g

8 0 6 5

Dr. ROBERTO LEDER
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

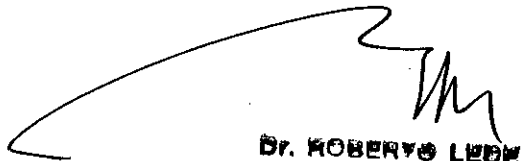


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

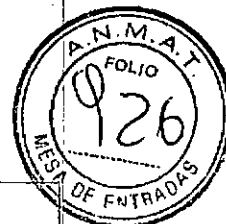
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM M MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº

8 0 6 5



DR. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE RÓTULO

FLUDARABINA FADA

FLUDARABINA

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 15 comprimidos

8065

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de Fludarabina	10mg
Celulosa Microcristalina	37mg
Croscaramelosa sódica	5.0mg
OPADRY HP II	4.92 mg
Estearato de magnesio	2.0mg
Laca amarillo ocaso	80ug
Lactosa anhidra c.s.p	150 mg

25 JUL 2016

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar al abrigo de la luz.

Almacenar en su envase original

Nota: El mismo diseño para envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....

Sebastián Leandro
Garante de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8065



PROYECTO DE RÓTULO

FLUDARABINA FADA
FLUDARABINA
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 500 comprimidos

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de Fludarabina	10mg
Celulosa Microcristalina	37mg
✓ Croscarmelosa sódica	5.0mg
OPADRY HP II	4.92 mg
Estearato de magnesio	2.0mg
Laca amarillo ocaso	80ug
Lactosa anhidra c.s.p	150 mg

USO HOSPITALARIO

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar al abrigo de la luz.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro


Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....

1


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8065



PROYECTO DE RÓTULO

FLUDARABINA FADA

FLUDARABINA

Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de Fludarabina (Equivalente a 39,05 mg de 2F-ara-A)	50 mg
Manitol	50 mg
HONa	Csp pH
Agua destilada	5 ml
Frascos	1

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar al abrigo de la luz.

Almacenar en su envase original

Director Técnico: Sebastián Leandro


Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

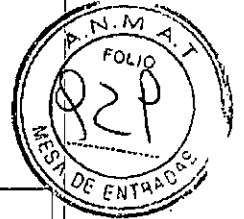
Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....

✓


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8.065



PROYECTO DE RÓTULO

FLUDARABINA FADA

FLUDARABINA

Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 5 frascos ampolla

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de Fludarabina (Equivalente a 39,05 mg de 2F-ara-A	50 mg
Manitol	50 mg
HONa	Csp pH
Agua destilada	5 ml
Fracos	1

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar al abrigo de la luz.

Almacenar en su envase original


Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8065



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUDARABINA FADA

FLUDARABINA

Polvo Liofilizado Inyectable

UNICAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

Venta bajo Receta Archivada

Industria

Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de fludarabina	50 mg
(Equivalente a 39,05 mg de 2F-ara-A)	
Manitol	50 mg
Hidroxido de sodio c.s.p.	pH 7.7

Acción terapéutica:

Antineoplásico

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Farmacodinamia:


Fludarabina Fada contiene fosfato de fludarabina, un nucleótido fluorado, análogo del agente anti-virico vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por adenosin-desaminasa.

El fosfato de fludarabina se desfosforila rápidamente a 2F-ara-A, que es captado por las células, en cuyo interior se fosforila por la acción de la desoxicitidina-cinasa, transformándose en el trifosfato activo, 2F-ara-ATP.

Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido - reductasa, la DNA-polimerasa α/β y ε, la DNA-primasa y la DNA-ligasa, inhibiendo de este modo la síntesis de DNA.

Adicionalmente también se produce una inhibición parcial de la RNA-polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis proteica. Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP no están aun completamente aclarados, se piensa que los efectos sobre las síntesis de DNA, RNA y proteínas, contribuyen conjuntamente a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis de DNA el factor dominante. Además,

Handwritten mark


 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

8065



los estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de linfocitos CLL a 2F-ara-A produce una amplia fragmentación DNA y muerte celular característica de apoptosis.

Farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) en plasma y orina:

Lafarmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) ha sido estudiada tras la administración intravenosa de fosfato de fludarabina, en inyección rápida en bolo, en infusión de corta duración y en infusión continua. 2F-ara-AMP es un pro fármaco de fludarabina (2F-ara-A) soluble en agua, que se desfosforila rápida y cuantitativamente en el organismo humano al nucleósido 2F-ara-A. Tras la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m² a pacientes con CLL durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó concentraciones plasmáticas máximas medias de 3.5-3.7 µM al final de la infusión. Los niveles correspondientes de 2F-ara-A después de la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con niveles máximos medios de 4.4-4.8 µM al final de la infusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, los niveles plasmáticos mínimos 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.

A continuación declinaron los niveles post máximos siguiendo una cinética de disposición trifásica con una semivida inicial de aproximadamente 5 minutos, intermedia de 1-2 horas y terminal de 20 horas, aproximadamente.

Una comparación inter estudio de la farmacocinética del 2F-ara-A dio como resultado un aclaramiento plasmático total medio (CL) de 79 ml/min/m² (2.2 ml/min/kg) y un volumen medio de distribución en estado estable (Vss) de 83 l/m² (2m⁴ 1/kg). Los datos muestran una alta variabilidad interindividual. Los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de tiempo contra nivel plasmático aumentaron linealmente con la dosis; las semividas, el aclaramiento del plasma y los volúmenes de distribución fueron independientes de la dosis, lo que indica un comportamiento lineal.

No se halló una correlación clara entre la farmacocinética de 2F-ara-A y la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer. Sin embargo, la ocurrencia de neutropenia y cambios en el hematócrito indicaron que la citotoxicidad de fosfato de fludarabina reduce la hematopoyesis en dependencia con la dosis.

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


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico N. N. 14.749

8 0 6 5



Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito principal en el peróxido, fue detectado en humanos. Pacientes con restricción de la función renal mostraron una reducción del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en esos casos. Las investigaciones *in vitro* con proteínas plasmáticas humanas no revelaron que el 2F-ara-A tenga una tendencia pronunciada a unirse a proteínas.

Farmacocinética celular de fludarabinatrifosfato: 2F-ara-A es activamente transportada al interior de las células leucémicas donde es refosforilada formando el monofosfato y subsiguientemente, el di y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Los niveles máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con CLL se observaron en un tiempo medio de 4 horas y mostraron una considerable variación, siendo la concentración máxima media aproximadamente 20mm. 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 de 2 F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y tiempo de incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La mediana de la semivida de eliminación de 2 F-ara-ATP de las células diana presentó valores comprendidos entre 15 y 23 horas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Fludarabina Fada está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (CLL) que no hayan respondido o hayan empeorado, durante o después de, como mínimo, un tratamiento que contenga un agente alquilante.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

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

Se recomienda encarecidamente administrar exclusivamente por vía intravenosa. Aunque no se ha informado de ningún caso en el que la administración para-venosa de Fludarabina Fada haya dado lugar a efectos locales adversos graves, debe evitarse la administración paravenosa inintencionada del preparado.

Adultos: La dosis recomendada es de 25 mg de fosfato de fludarabina/m² de superficie corporal, administrada diariamente por vía intravenosa, durante 5 días consecutivos en cada período de 28 días. El contenido del vial se disuelve en 2 ml de agua para inyectables. Cada

A

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M. N. 14,749

8065



mi de la solución resultante, contiene 25 mg de fosfato de fludarabina. La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro sódico al 0.9%. Alternativamente, la dosis requerida aspirada en una jeringa puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico al 0.9% e infundirse durante aproximadamente 30 minutos. No existe una duración óptima fija de tratamiento. Se recomienda administrar fludarabina hasta conseguir una respuesta máxima (generalmente 6 ciclos) y después suspender la administración.

Niños: La inocuidad y efectividad de fludarabina en niños no ha sido establecida.

Instrucciones de uso/manipulación:

Fludarabina Fada 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 como máximo. Cada ml de la solución resultante contiene 25 mg de fosfato fludarabina, 25 mg de manitol e hidróxido sódico para ajustar el pH a 7.7. El rango de pH del producto final es 7.2-8.2. En estudios clínicos el producto ha sido diluido en 100 ó 125 ml de solución de dextrosa al 5% para inyección o de cloruro sódico al 0.9%.


PRECAUCIONES DE MANEJO/ELIMINACIÓN:

Fludarabina Fada no debe ser manipulado por personal gestante. Deben observarse los procedimientos y medidas pertinentes para el adecuado manejo y eliminación, que se efectuará de acuerdo con las pautas 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. Se recomienda el empleo de guantes de látex y gafas de seguridad, para evitar el riesgo de contacto en el caso de rotura del vial o de derramamiento accidental. Si la solución entrara en contacto con la piel o 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 exposición por inhalación.

CONTRAINDICACIONES:

Fludarabina Fada está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes y en pacientes con función renal restringida con aclaramiento de creatinina < 30 ml /min.

Fludarabina Fada está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

8065



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO: Durante los estudios de dosis/respuesta en pacientes afectos de leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de Fludarabina Fada se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Estos efectos neuro tóxicos graves se observaron en el 36% de los pacientes tratados con 96 mg/m²/día durante 5-7 días, dosis que corresponde aproximadamente a cuatro veces la recomendada para el tratamiento de la CLL. En los pacientes tratados con dosis dentro del rango de las recomendadas, la comunicación de estos fenómenos graves de neurotoxicidad ha sido muy infrecuente (< 0.2%). Los pacientes deberán ser estrechamente observados respecto a indicios de efectos secundarios neurológicos.

Se desconoce el efecto de la administración crónica de Fludarabina Fada sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, algunos pacientes han recibido hasta 15 ciclos de terapia con la dosis recomendada.

En los pacientes tratados se ha informado de 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 a 25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango de 2 a 32 días) para las plaquetas.

La mayoría de los pacientes ya tenían deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a 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.


Fludarabina Fada 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.

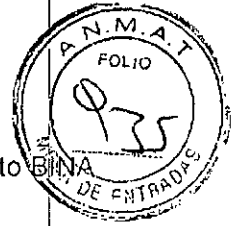
De forma excepcional (0.18% aproximadamente) se han observado casos de reacción de injerto contra huésped tras transfusión de sangre completa sin irradiar a pacientes tratados.

Dado que con mucha frecuencia se ha informado de casos de desenlace fatal a consecuencia de este proceso, en aquellos pacientes que precisen transfusiones y que estén siendo o hayan sido tratados, sólo se debe administrar sangre previamente irradiada.

A


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8065



Se ha informado de la aparición de síndrome de lisis tumoral, asociado al tratamiento en pacientes de CLL con gran carga tumoral.

Puesto que Fludarabina Fada puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación.

Durante o después del tratamiento e independientemente de la existencia o no de antecedentes de anemia hemolítica autoinmune o del resultado de la prueba de Coombs, se ha informado sobre la aparición de casos de anemia hemolítica autoinmune que han puesto en peligro la vida del paciente, con desenlace fatal en ocasiones.

La mayoría de estos pacientes reexpuestos al tratamiento volvieron a presentar el cuadro hemolítico.

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento deberán ser monitoreados cuidadosamente en relación con 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

En caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son transfusión de sangre irradiada (véase párrafo de reacción de injerto contra huésped) y la administración de corticoides.


El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-muestra correlación con el aclaramiento 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 (aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada.

Por ello, en pacientes con sospecha clínica de alteración renal o de edades superiores a 70 años, debe determinarse el aclaramiento de creatinina.

Si éste estuviera entre 30 y 70 ml/min debería reducirse la dosis hasta en 50% vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min.


Sebastian Leandro
Garante de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8065



Puesto que son limitados los datos de que se dispone sobre el empleo de Fludarabina Fada en personas de más de 75 años, la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución.

Tanto las mujeres en edad de concebir como los varones en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y los seis meses posteriores como mínimo. Durante y después del tratamiento debe evitarse la vacunación con organismos vivos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

No hay experiencia sobre el empleo de Fludarabina Fada durante el embarazo en seres humanos, este medicamento no debe emplearse durante el embarazo. Las mujeres con probabilidad de concebir deben ser prevenidas para que eviten el embarazo y para que, si esto ocurriera, informen inmediatamente de ello al médico que las está tratando.

Empleo durante la lactancia: Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. No obstante, los datos preclínicos ponen de manifiesto que el fosfato de fludarabina y/o sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche. Por lo tanto, deberá interrumpirse la lactancia durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos secundarios más comunes son: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre, escalofríos e infección.

Otros efectos secundarios frecuentes incluyen malestar, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos y debilidad.

En pacientes con CLL tratados se han observado infecciones oportunistas graves.

Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves.

Los efectos secundarios más frecuentes y las reacciones más claramente asociadas al medicamento pueden agruparse del modo siguiente, ordenados por sistemas corporales:

Sistema hematopoyético: En la mayoría de los pacientes con CLL tratados se han observado trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia). La supresión de la función medular puede ser grave y acumulativa. En raros casos se ha observado anemia hemolítica clínicamente significativa (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Metabolismo: En algunos pacientes con CLL tratados se ha observado síndrome de lisis tumoral. Esta complicación puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hematuria, cristaluria (uratos) e insuficiencia renal

↑

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



aguda. La aparición de este síndrome puede ser precedida por dolor de costado y hematuria. Pueden presentarse alteraciones de los enzimas hepáticos y pancreáticos.

Sistema nervioso: En raros casos se han presentado debilidad, agitación, confusión y trastornos visuales en pacientes con CLL. También se han observado casos de neuropatía periférica y coma.

Aparato respiratorio: Asociada al tratamiento se ha observado la aparición de neumonía. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad pulmonar, caracterizadas por disnea, tos e infiltrado pulmonar intersticial.

Tracto gastrointestinal: En pacientes tratados se han comunicado trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis y hemorragia gastrointestinal.

Aparato cardiovascular: Frecuentemente se ha comunicado edema.

Aparato genitourinario: En raras ocasiones se ha comunicado cistitis hemorrágica.

Piel: Se han observado erupciones cutáneas.

En casos extremadamente raros, puede desarrollarse una necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

INTERACCIONES:

Se desaconseja el empleo en combinación con pentostatina (desoxicoformicina), debido a que en los ensayos clínicos en los que se asociaron estas dos sustancias para el tratamiento de CLL refractaria, se observó una incidencia inaceptablemente alta de complicaciones pulmonares fatales. La eficacia terapéutica de Fludarabina Fada puede ser reducida por dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Los resultados de estudios de embriotoxicidad en animales revelaron un potencial teratogénico de fosfato de fludarabina. En vista del escaso margen de seguridad entre la dosis teratogénica en animales y la dosis terapéutica humana, así como por analogía con otros antimetabolitos que presuntamente interfieren con el proceso de diferenciación, el empleo terapéutico de Fludarabina Fada se asocia con un riesgo relevante de efectos teratogénicos en humanos. En un ensayo citogenético *in vitro* se ha observado que el fosfato de fludarabina induce aberraciones cromosómicas causando daños en el DNA, en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas y un aumento de la tasa de micronúcleos en la prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón. Sin embargo, las pruebas de mutación genética no han puesto de manifiesto resultados negativos.

Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico N.º 14.740

8085



En vista de estos resultados, la ya conocida actividad del compuesto a nivel de DNA y analogía con otros antimetabolitos, es previsible que el fosfato de fludarabina tenga potencial mutagénico.

La conocida actividad del fosfato de fludarabina sobre el DNA y los resultados del test de mutagénesis forman la base de la sospecha de un potencial tumorigeno. No se ha realizado ningún estudio en ani-males que investigue directamente la cuestión de tumorigénesis, puesto que la sospecha de un mayor riesgo de segundas neoplasias debidas al tratamiento puede verificarse exclusivamente por datos epidemiológicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247, Hospital A. Posadas: (01) 654-6658/658-7777.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 Y 5 frascos ampollas.

CONSERVACIÓN:

La estabilidad de Fludarabina Fada como sólido liofilizado, conservada en viales de vidrio, es de 24 meses a temperatura no superior a 30°C.

Después de la reconstitución, Fludarabina Fada deberá emplearse dentro de las 8 horas siguientes a la disolución. Fludarabina Fada no contiene ningún conservante antimicrobiano. Ha de observarse la precaución necesaria para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en : Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8 0 6 5



INFORMACION PARA EL PACIENTE

FLUDARABINA FADA
FOSFATO DE FLUDARABINA
Polvo Liofilizado Inyectable
UNICAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

ve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICION:

Cada frasco ampolla contiene:

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de fludarabina (Equivalente a 39,05 mg de 2F-ara-A)	50 mg
Manitol	50 mg
Hidroxido de sodio c.s.p.	pH 7.7

¿QUE ES FLUDARABINA FADA Y PARA QUE SE UTILIZA?

Fludarabina Fada es un Antineoplásico. Fludarabina Fada está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (CLL) que no hayan respondido o hayan empeorado, durante o después de, como mínimo, un tratamiento que contenga un agente alquilante.

¿QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FLUDARABINA FADA?

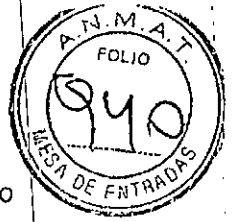
Fludarabina Fada está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes y en pacientes con función renal restringida con aclaramiento de creatinina < 30 ml /min.

Este medicamento contiene lactosa. Si padece una intolerancia a ciertos azúcares, como la lactosa, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Fludarabina Fada está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

8065



Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Ciertos medicamentos pueden interactuar con este medicamento. En estos casos puede resultar necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de los medicamentos.

Potenciación de los efectos sobre el sistema hematopoyético: pentostatina, desoxicoformicina, dipiridamol o Ara-C.

Precauciones y Advertencias

- Embarazo o periodo de lactancia.
- Alergia (hipersensible) a cualquiera de los componentes de
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min.).
- Anemia hemolítica descompensada

Las mujeres embarazadas no deben manipular este medicamento

La administración de dosis elevadas de fosfato de fludarabina, unas 4 veces la dosis recomendadas para la preparación de administración intravenosa, puede dar lugar a efectos neurológicos graves tales como ceguera, coma y muerte.

Cuando se administran dosis de fosfato de fludarabina dentro del rango recomendado, se puede sufrir efectos tóxicos neurológicos (coma, convulsiones, agitación, confusión). Prestar atención en caso de mal funcionamiento de la médula ósea o si el paciente presenta predisposiciones a padecer infecciones

Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente para detectar signos de toxicidad. Se recomienda la realización periódica de análisis de sangre.


Puede observarse una disminución acumulativa de la producción de células sanguíneas en la médula ósea.

Aunque la inhibición medular inducida por la quimioterapia suele ser reversible, la administración de este medicamento requiere una vigilancia hematológica cuidadosa.

La aparición de hemorragias, aparición no habitual de hematomas o infecciones, deben ser informadas al médico, el cual puede decidir suspender la medicación, o hacer un seguimiento cuidadoso de su situación.

En pacientes que padecen cáncer de piel, las áreas dañadas pueden empeorar. Informe a su médico si observa cualquier cambio en su piel bien durante o cuando haya terminado el tratamiento con este tratamiento

✓


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

806



Pacientes con leucemia linfocítica crónica con un número de linfocitos muy elevado, puede aparecer un cuadro denominado síndrome de lisis tumoral (cuando el organismo no puede eliminar todos los productos de desecho de las células destruidas por este medicamento).

Dado que este medicamento puede inducir una respuesta ya desde la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en los pacientes que estén en riesgo de sufrir esta complicación, y puede necesitar hospitalización durante el primer ciclo de tratamiento.

Consulte a su médico cualquier vacunación que pueda requerir, ya que deben evitarse las vacunas con microorganismos vivos durante el tratamiento con este medicamento y después del mismo.

Informe a su médico:

Si presenta náuseas y vómitos durante el tratamiento, su médico valorará la posible administración de este medicamento por vía intravenosa. >

¿COMO TOMAR FLUDARABINA FADA?

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

Se recomienda encarecidamente administrar exclusivamente por vía intravenosa.

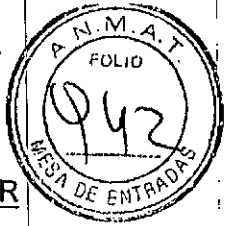
Adultos: La dosis recomendada es de 25 mg de fosfato de fludarabina/m² de superficie corporal, administrada diariamente por vía intravenosa, durante 5 días consecutivos en cada período de 28 días. El contenido del vial se disuelve en 2 ml de agua para inyectables. Cada ml de la solución resultante, contiene 25 mg de fosfato de fludarabina. La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro sódico al 0.9%. Alternativamente, la dosis requerida aspirada en una jeringa puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico al 0.9% e infundirse durante aproximadamente 30 minutos.

Niños: La inocuidad y efectividad de fludarabina en niños no ha sido establecida.

NO INTERRUPTA EL TRATAMIENTO CON FLUDARABINA FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéuticos M.N. 14.749



¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER FLUDARABINA FADA?

Como todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos secundarios. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de efectos adversos graves.

A continuación se exponen por sistemas corporales los síntomas descritos. La frecuencia reseñada se basa en datos de ensayos clínicos (frecuente: 1 %; poco frecuente: 0,1 % y < 1 %; rara: < 0,1 %).

• **Generales**

Frecuentes: fiebre, escalofríos, infección, sensación de malestar general, sensación de debilidad y sensación de cansancio.

• **Sistema de producción de la sangre (hematopoyético)**

En la mayoría de los pacientes tratados con este medicamento se produce una disminución en el número de células sanguíneas. Esta disminución (mielosupresión) puede ser grave y acumulativa. Dada la forma en la que actúa el medicamento, es posible sufrir más infecciones o que se reactiven infecciones víricas latentes, por ejemplo Herpes zóster, 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 al VEB.

Frecuentes: tumefacción en partes del organismo (edema).

Poco frecuentes: cambios en las proteínas (enzimas) encontradas en su hígado o páncreas.

• **Sistema nervioso**

Frecuente: entumecimiento o debilidad en extremidades (neuropatía periférica)

Poco frecuente: confusión.

Raros: coma, agitación y convulsiones.

• **Órganos de los sentidos**

Frecuentes: problemas con la vista.

Raros: neuritis óptica (inflamación dolorosa de los ojos), neuropatía óptica (patología de la vía nerviosa óptica) y ceguera.

• **Sistema cardiovascular**

Raros: insuficiencia cardíaca y alteraciones del ritmo del corazón (arritmias). Si percibe cualquier dificultad para respirar, presenta dolor en el tórax o palpitaciones, informe a su médico inmediatamente.

7

3 0 6 1 7



• Pulmones (aparato respiratorio)

Frecuentes: infección del pulmón (neumonía).

Poco frecuentes: otras reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad pulmonar). Si tiene cualquier dificultad para respirar o tiene tos, informe a su médico inmediatamente.

• Sistema digestivo

Frecuente: náuseas, vómitos, pérdida de apetito, diarrea e inflamación del revestimiento mucoso de la boca (estomatitis).

Poco frecuente: hemorragia gastrointestinal, debida principalmente a la disminución del número de plaquetas.

• Piel

Frecuentes: erupciones cutáneas.

Raros: piel roja, rota e inflamada (síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica síndrome de Lyell).

• Sistema urinario y reproductor

Raros: inflamación de la vejiga con hemorragias locales (cistitis hemorrágica). Si observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto consulte con su médico.

También debe informar a su médico sobre cualquier cambio en su salud o en su sensación de bienestar mientras tome este medicamento.

¿QUE DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACION?

Las posibles manifestaciones están relacionadas con una toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte; y con trombocitopenia (disminución del número de plaquetas) y neutropenia (disminución del número de granulocitos) graves, secundarias a la mielosupresión (descenso de la fabricación de células sanguíneas por la médula ósea).

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis La pauta terapéutica consiste en suspender el 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 Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.


Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

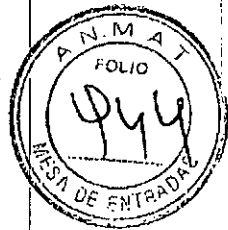
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE




Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

8065



UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 Y 5 frascos ampollas.

¿COMO DEBO CONSERVAR FLUDARABINA FADA?

La estabilidad de Fludarabina Fada como sólido liofilizado, conservada en viales de vidrio, es de 24 meses a temperatura no superior a 30°C.

Después de la reconstitución, Fludarabina Fada deberá emplearse dentro de las 8 horas siguientes a la disolución. Fludarabina Fada no contiene ningún conservante antimicrobiano. Ha de observarse la precaución necesaria para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448 – Quilmes – Bs.As.- Rep. Argentina

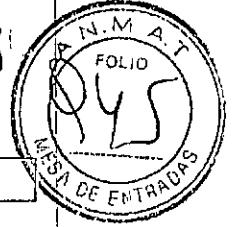
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado n°

Fecha de última revisión:/...../.....

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14 749

8065



PROYECTO DE PROSPECTO

**FLUDARABINA FADA
FOSFATO DE FLUDARABINA 10 MG
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Comprimidos Recubiertos 10 mg.

Ingrediente	Cantidad
Fosfato de Fludarabina	10mg
Celulosa Microcristalina	37mg
Croscaramelosa sódica	5.0mg
OPADRY HP II	4.92 mg
Estearato de magnesio	2.0mg
Laca amarillo ocaseo	80ug
Lactosa anhidra c.s.p	150 mg

Acción terapéutica

Antineoplásico

Acción Farmacológica:

Antimetabolito

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

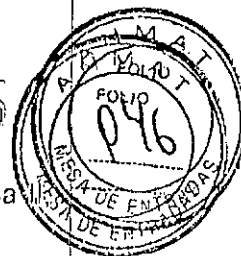
Farmacodinamia:

Fludarabina Fada contiene fosfato de fludarabina, un nucleótido fluorado, análogo del agente anti-vírico vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por adenosin-desaminasa. El fosfato de fludarabina se desfosforila rápidamente a 2F-ara-A, que es captado por las células, en cuyo interior se fosforila por la acción de la desoxicitidina-cinasa, transformándose en el trifosfato activo, 2F-ara-ATP.

Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido reductasa, la DNA-polimerasa α/β y ε, la DNA-primasa y la DNA-ligasa, inhibiendo de este modo la síntesis de DNA.

Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

13065



Adicionalmente también se produce una inhibición parcial de la RNA-polimerasa con la consiguiente reducción de la síntesis proteica.

Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP no están aun completamente aclarados, se piensa que los efectos sobre las síntesis de DNA, RNA y proteínas, contribuyen conjuntamente a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la (síntesis de DNA el factor dominante.

Además, los estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de linfocitos CLL a 2F-ara-A produce una amplia fragmentación DNA y muerte celular característica de apoptosis.

Farmacocinética:

Farmacocinética de Fludarabina Fada (2F-ara-A) en plasma y orina:

La farmacocinética de Fludarabina Fada (2F-ara-A) ha sido estudiada tras la administración intravenosa de fosfato de fludarabina, en inyección rápida en bolo, en infusión de corta duración y en infusión continua. 2F-ara-AMP es un profármaco de fludarabina (2F-ara-A) soluble en agua, que se desfosforila rápida y cuantitativamente en el organismo humano al nucleósido 2F-ara-A. Tras la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m^2 a pacientes con CLL durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó concentraciones plasmáticas máximas medias de 3.5-3.7 μM al final de la infusión. Los niveles correspondientes de 2F-ara-A después de la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con niveles máximos medios de 4.4-4.8 μM al final de la infusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, los niveles plasmáticos mínimos 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.

A continuación declinaron los niveles post máximos siguiendo una cinética de disposición trifásica con una semivida inicial de aproximadamente 5 minutos, intermedia de 1-2 horas y terminal de 20 horas, aproximadamente.

Una comparación interestudio de la farmacocinética del 2F-ara-A dio como resultado un aclaramiento plasmático total medio (CL) de 79 $ml/min/m^2$ (2.2 $ml/min/kg$) y un volumen medio de distribución en estado estable (V_{ss}) de 83 l/m^2 (2m⁴ 1/kg).

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Los datos muestran una alta variabilidad interindividual. Los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de tiempo contra nivel plasmático aumentaron linealmente con la dosis; las semividas, el aclaramiento del plasma y los volúmenes de distribución fueron independientes de la dosis, lo que indica un comportamiento lineal.

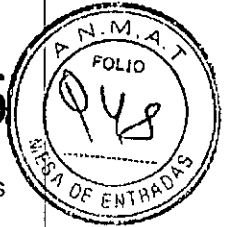
No se halló una correlación clara entre la farmacocinética de 2F-ara-A y la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer. Sin embargo, la ocurrencia de neutropenia y cambios en el hematocrito indicaron que la citotoxicidad de fosfato de fludarabina reduce la hematopoyesis en dependencia con la dosis. La eliminación de 2F-ara-A tiene lugar predominantemente por excreción renal. Del 40 al 60% de la dosis administrada por vía I.V. fue excretada con la orina. Estudios de balance de masas 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-hipoxanuna, que representa el metabolito principal en el perro, no fue detectado en humanos. Pacientes con restricción de la función renal mostraron una reducción del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en esos casos. Las investigaciones *in vitro* con proteínas plasmáticas humanas no revelaron que el 2F-ara-A tenga una tendencia pronunciada a unirse a proteínas.

Farmacocinética celular de fludarabina trifosfato: 2F-ara-A es activamente transportada al interior de las células leucémicas donde es refosforilada formando el monofosfato y subsiguientemente, el di y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Los niveles máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con CLL se observaron en un tiempo medio de 4 horas y mostraron una considerable variación, siendo la concentración máxima media aproximadamente 20 mM. 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 de 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y tiempo de incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La mediana

8065



de la semivida de eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana presentó valores comprendidos entre 15 y 23 horas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Fludarabina Fada está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (CLL) que no hayan respondido o hayan empeorado, durante o después de, como mínimo, un tratamiento que contenga un agente alquilante.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

La dosis de inicio recomendada es de 40 mg/m².

La dosis diaria puede variar entre 3 y 10 comprimidos al día.

Este ciclo de tratamiento de 5 días se repite cada 28 días hasta criterio médico

La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco.

La dosis se ajustara individualmente de forma cuidadosa de acuerdo con la situación de cada paciente y con la toxicidad hematológica observada.

Puede tomar este medicamento en ayunas o con alimentos.

Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, sin masticarlos ni romperlos.

La dosis se ajustará individualmente de forma cuidadosa de acuerdo con la situación de cada paciente y con la toxicidad hematológica observada.

- Pacientes con disminución de la función hepática o renal
- Niños
- Ancianos

Olvido de dosis

Su médico le indicará cuándo debe tomar la siguiente. Si piensa que se le ha olvidado una dosis, contacte con su médico lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas

CONTRAINDICACIONES:

Embarazo o periodo de lactancia.

Alergia (hipersensible) a cualquiera de los componentes de Fludarabina Fada.

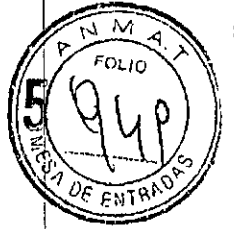
Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min.).

Anemia hemolítica descompensada

1


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.746

806



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Las mujeres embarazadas no deben manipular este medicamento

La administración de dosis elevadas de fosfato de fludarabina, unas 4 veces la dosis recomendadas para la preparación de administración intravenosa, puede dar lugar a efectos neurológicos graves tales como ceguera, coma y muerte.

Cuando se administran dosis de fosfato de fludarabina dentro del rango recomendado, se puede sufrir efectos tóxicos neurológicos (coma, convulsiones, agitación, confusión).

Se desconoce el efecto de la administración crónica de este medicamento sobre el sistema nervioso central. No obstante, algunos pacientes han tolerado la dosis recomendada durante 26 ciclos de tratamiento.

Prestar atención en caso de mal funcionamiento de la médula ósea o si el paciente presenta predisposiciones a padecer infecciones

Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente para detectar signos de toxicidad. Se recomienda la realización periódica de análisis de sangre.

Puede observarse una disminución acumulativa de la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Aunque la inhibición medular inducida por la quimioterapia suele ser reversible, la administración de este medicamento requiere una vigilancia hematológica cuidadosa.

La aparición de hemorragias, aparición no habitual de hematomas o infecciones, deben ser informadas al médico, el cual puede decidir suspender la medicación, o hacer un seguimiento cuidadoso de su situación.

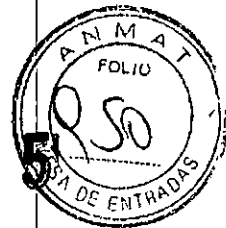
En pacientes que padecen cáncer de piel, las áreas dañadas pueden empeorar. Informe a su médico si observa cualquier cambio en su piel bien durante o cuando haya terminado el tratamiento con este tratamiento

Pacientes con leucemia linfocítica crónica con un número de linfocitos muy elevado, puede aparecer un cuadro denominado síndrome de lisis tumoral (cuando el

✓

Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

806



organismo no puede eliminar todos los productos de desecho de las células destruidas por este medicamento).

Dado que este medicamento puede inducir una respuesta ya desde la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en los pacientes que estén en riesgo de sufrir esta complicación, y puede necesitar hospitaliza durante el primer ciclo de tratamiento.

Consulte a su médico cualquier vacunación que pueda requerir, ya que deben evitarse las vacunas con microorganismos vivos durante el tratamiento con este medicamento y después del mismo.

Si presenta náuseas y vómitos durante el tratamiento, su médico valorará la posible administración de este medicamento por vía intravenosa. >

Embarazo Lactancia

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 conclusión.

Durante o después del tratamiento con este medicamento, e independientemente de la existencia o no de antecedentes de procesos autoinmunes, se han descrito casos de fenómenos autoinmunes con riesgo para la vida, a veces con desenlace fatal, por ejemplo anemia hemolítica autoinmune (descenso de hemoglobina asociado a destrucción de glóbulos rojos por el propio sistema de defensa), trombocitopenia autoinmune (destrucción de plaquetas por el propio sistema defensa), púrpura trombocitopénica (manchas rojas en la piel debidas al descenso del número de plaquetas), pénfigo (formación de vesículas en la piel), y síndrome de Evans (anemia hemolítica autoinmune más púrpura trombocitopénica). Informe a su médico inmediatamente si percibe aparición no habitual de hematomas, sangrado excesivo tras una lesión, si sufre infecciones, o si presenta una erupción o cualquier vesícula en su piel.

Debe vigilarse estrechamente a los pacientes sometidos a tratamiento con fosfato de fludarabina por la posible aparición de signos de anemia hemolítica autoinmune. La mayoría de los pacientes con anemia hemolítica (anemia por destrucción de



8065

glóbulos rojos) que recibieron de nuevo el medicamento, desarrollaron un nuevo episodio.

En estos casos se recomienda la suspensión del tratamiento. Las medidas terapéuticas habituales para la anemia hemolítica autoinmune son la transfusión de sangre (irradiada) y la administración de corticoides.

Pacientes con disminución de la función renal: en los pacientes con función renal disminuida y en pacientes mayores de 70 años se debe ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina.

Se reducirá hasta en un 50 % cuando el aclaramiento de creatinina esté entre 30 y 70 ml/min, controlando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con este medicamento está contraindicado cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min.

Pacientes con disminución de la función hepática: no se dispone de datos sobre la utilización de este medicamento en pacientes con función hepática disminuida. En este grupo de pacientes, Fludarabina Fada debe ser utilizado con precaución y administrarse sólo si el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencial.

En estos grupos de pacientes, su médico puede decidir no prescribir este medicamento o hacerlo con precaución.

Niños: la seguridad y la eficacia de este medicamento en niños no han sido establecidas.

Pacientes de edad avanzada: los datos sobre la utilización de este medicamento en pacientes de edad avanzada (>75 años) son limitados, por lo que se debe tener precaución con la administración de este medicamento.

En pacientes mayores de 70 años se debe realizar un seguimiento de la función renal ya que puede ser necesario hacer un ajuste de dosis. Los pacientes que responden primariamente a este medicamento es probable que respondan nuevamente a la monoterapia con este medicamento. Debe evitarse el cambio desde el tratamiento inicial con este medicamento a clorambucil si no existe respuesta a este medicamento, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a este medicamento han mostrado resistencia al clorambucil.

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico A.R. 14.749



8065

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Ciertos medicamentos pueden interaccionar con este medicamento. En estos casos puede resultar necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de los medicamentos.

Potenciación de los efectos sobre el sistema hematopoyético: pentostatina, desoxicoformicina, dipiridamol o Ara-C.

Efectos sobre la capacidad de conducción y manejo de maquinaria:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria, por tanto, procure no realizar tareas que requieran una atención especial hasta que sepa como tolera el medicamento.

No conduzca o maneje maquinaria si presenta fatiga o alteraciones de la visión.

Información importante sobre algunos de los componentes

Este medicamento contiene lactosa. Si padece una intolerancia a ciertos azúcares, como la lactosa, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

EFFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos secundarios. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de efectos adversos graves. A continuación se exponen por sistemas corporales los síntomas descritos. La frecuencia reseñada se basa en datos de ensayos clínicos (frecuente: 1 %; poco frecuente: 0,1 % y < 1 %; rara: < 0,1 %).

• Generales

Frecuentes: fiebre, escalofríos, infección, sensación de malestar general, sensación de debilidad y sensación de cansancio.

• Sistema de producción de la sangre (hematopoyético)


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



8065

En la mayoría de los pacientes tratados con este medicamento se produce una disminución en el número de células sanguíneas. Esta disminución (mielosupresión) puede ser grave y acumulativa. Dada la forma en la que actúa el medicamento, es posible sufrir más infecciones o que se reactiven infecciones víricas latentes, ejemplo Herpes zóster, 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 al VEB.

En raras ocasiones se ha descrito la aparición de síndromes mielodisplásicos (enfermedad caracterizada por una producción defectuosa de células sanguíneas en médula ósea) en pacientes tratados con este medicamento. No obstante eran pacientes que habían recibido además otros tratamientos de quimio y radioterapia, por lo que este medicamento como tratamiento único, no se ha relacionado con aumento del riesgo de sufrir síndromes mielodisplásicos.

Poco frecuentemente se han observado fenómenos autoinmunes clínicamente significativos (ver "Tenga especial cuidado con..."). En pacientes tratados con este medicamento se ha observado con poca frecuencia un cuadro denominado síndrome de lisis tumoral (cuando su organismo no puede eliminar todos los productos de desecho de las células destruidas por este medicamento).

Esto puede producir deshidratación, insuficiencia renal y problemas cardíacos. Su médico le podrá administrar otros medicamentos para evitar que esto ocurra. Si nota dolor en el costado u observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

Frecuentes: tumefacción en partes del organismo (edema).

Poco frecuentes: cambios en las proteínas (enzimas) encontradas en su hígado o páncreas.

• **Sistema nervioso**

Frecuente: entumecimiento o debilidad en extremidades (neuropatía periférica)

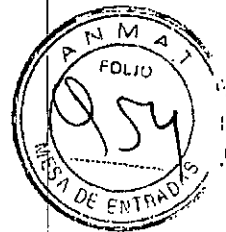
Poco frecuente: confusión.

Raros: coma, agitación y convulsiones.

• **Órganos de los sentidos**

A

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



8065

Frecuentes: problemas con la vista.

Raros: neuritis óptica (inflamación dolorosa de los ojos), neuropatía óptica (patología de la vía nerviosa óptica) y ceguera.

• **Sistema cardiovascular**

Raros: insuficiencia cardíaca y alteraciones del ritmo del corazón (arritmias). Si percibe cualquier dificultad para respirar, presenta dolor en el tórax o palpitaciones, informe a su médico inmediatamente.

• **Pulmones (aparato respiratorio)**

Frecuentes: infección del pulmón (neumonía).

Poco frecuentes: otras reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad pulmonar). Si tiene cualquier dificultad para respirar o tiene tos, informe a su médico inmediatamente.

• **Sistema digestivo**

Frecuente: náuseas, vómitos, pérdida de apetito, diarrea e inflamación del revestimiento mucoso de la boca (estomatitis).

Poco frecuente: hemorragia gastrointestinal, debida principalmente a la disminución del número de plaquetas.

• **Piel**

Frecuentes: erupciones cutáneas.

Raros: piel roja, rota e inflamada (síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica síndrome de Lyell).

• **Sistema urinario y reproductor**

Raros: inflamación de la vejiga con hemorragias locales (cistitis hemorrágica). Si observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto consulte con su médico o farmacéutico.

También debe informar a su médico sobre cualquier cambio en su salud o en su sensación de bienestar mientras tome este medicamento.

Sobredosis y tratamiento de la ingesta accidental

Las posibles manifestaciones están relacionadas con una toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte; y con trombocitopenia (disminución del número de plaquetas) y neutropenia (disminución



8065

del número de granulocitos) graves, secundarias a la mielosupresión (descenso de la fabricación de células sanguíneas por la médula ósea).

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis. La pauta terapéutica consiste en suspender el fármaco e instaurar un tratamiento de soporte.

Si ha tomado una sobredosis de este medicamento o más comprimidos de los que le ha indicado el médico, debe buscar ayuda médica inmediatamente, bien llamando a su médico o acudiendo al servicio de urgencias del hospital más cercano o consulte al Servicio de Información

Toxicológica lleve siempre el envase del medicamento consigo, queden comprimidos o no.

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) 4654-6658/4658-7777

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 15, 20 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último únicamente para uso hospitalario

CONSERVACION:

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar al abrigo de la luz.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en : Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....



INFORMACION PARA EL PACIENTE

FLUDARABINA FADA FOSFATO DE FLUDARABINA 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

8065

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICION:

Cada comprimidos Recubiertos de 10 mg. contiene:

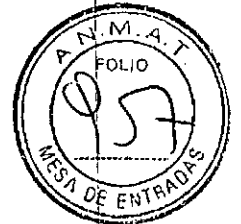
Ingrediente	Cantidad
Fosfato de Fludarabina	10 mg
Celulosa Microcristalina	37 mg
Croscaramelosa sódica	5.0 mg
OPADRY HP II	4.92 MG
Estearato de magnesio	2.0 mg
Laca amarillo ocaso	80 mg
Lactosa anhidra csp	150 mg

¿QUE ES FLUDARABINA FADA Y PARA QUE SE UTILIZA?

Fludarabina Fada es un Antineoplásico. Fludarabina Fada está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (CLL) que no hayan respondido o hayan empeorado, durante o después de, como mínimo, un tratamiento que contenga un agente alquilante.

↑


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



8065

¿QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FLUDARABINA FADA?

Fludarabina Fada está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes y en pacientes con función renal restringida con aclaramiento de creatinina < 30 ml /min.

Este medicamento contiene lactosa. Si padece una intolerancia a ciertos azúcares, como la lactosa, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Fludarabina Fada está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Ciertos medicamentos pueden interactuar con este medicamento. En estos casos puede resultar necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de los medicamentos.

Potenciación de los efectos sobre el sistema hematopoyético: pentostatina, desoxicoformicina, dipiridamol o Ara-C.

Precauciones y Advertencias

- Embarazo o periodo de lactancia.
- Alergia (hipersensible) a cualquiera de los componentes de
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.).
- Anemia hemolítica descompensada

Las mujeres embarazadas no deben manipular este medicamento

La administración de dosis elevadas de fosfato de fludárabina, unas 4 veces la dosis recomendadas para la preparación de administración intravenosa, puede dar lugar a efectos neurológicos graves tales como ceguera, coma y muerte.


Cuando se administran dosis de fosfato de fludarabina dentro del rango recomendado, se puede sufrir efectos tóxicos neurológicos (coma, convulsiones, agitación, confusión).

Prestar atención en caso de mal funcionamiento de la médula ósea o si el paciente presenta predisposiciones a padecer infecciones

Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente para detectar signos de toxicidad. Se recomienda la realización periódica de análisis de sangre.

Puede observarse una disminución acumulativa de la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Aunque la inhibición medular inducida por la quimioterapia suele ser

1


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



reversible, la administración de este medicamento requiere una vigilancia hematológica cuidadosa.

La aparición de hemorragias, aparición no habitual de hematomas o infecciones, deben ser informadas al médico, el cual puede decidir suspender la medicación, o hacer un seguimiento cuidadoso de su situación.

En pacientes que padecen cáncer de piel, las áreas dañadas pueden empeorar. Informe a su médico si observa cualquier cambio en su piel bien durante o cuando haya terminado el tratamiento con este tratamiento

Pacientes con leucemia linfocítica crónica con un número de linfocitos muy elevado, puede aparecer un cuadro denominado síndrome de lisis tumoral (cuando el organismo no puede eliminar todos los productos de desecho de las células destruidas por este medicamento).

Dado que este medicamento puede inducir una respuesta ya desde la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en los pacientes que estén en riesgo de sufrir esta complicación, y puede necesitar hospitaliza durante el primer ciclo de tratamiento.

Consulte a su médico cualquier vacunación que pueda requerir, ya que deben evitarse las vacunas con microorganismos vivos durante el tratamiento con este medicamento y después del mismo.

Si presenta náuseas y vómitos durante el tratamiento, su médico valorará la posible administración de este medicamento por vía intravenosa. >

¿COMO TOMAR FLUDARABINA FADA?

La dosis diaria puede variar entre 3 y 10 comprimidos al día.

Este ciclo de tratamiento de 5 días se repite cada 28 días hasta criterio médico

La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco.

Puede tomar este medicamento en ayunas o con alimentos.

Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, sin masticarlos ni romperlos.

La dosis se ajustará individualmente de forma cuidadosa de acuerdo con la situación de cada paciente y con la toxicidad hematológica observada.

- Pacientes con disminución de la función hepática o renal
- Niños Ancianos



Olvido de dosis

Su médico le indicará cuándo debe tomar la siguiente. Si piensa que se le ha olvidado una dosis, contacte con su médico lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas

8065

NO ITERRUMPA EL TRATAMIENTO CON FLUDARABINA FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER FLUDARABINA FADA?

Como todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos secundarios. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de efectos adversos graves.

A continuación se exponen por sistemas corporales los síntomas descritos. La frecuencia reseñada se basa en datos de ensayos clínicos (frecuente: 1 %; poco frecuente: 0,1 % y < 1 %; rara: < 0,1 %).

• Generales

Frecuentes: fiebre, escalofríos, infección, sensación de malestar general, sensación de debilidad y sensación de cansancio.

• Sistema de producción de la sangre (hematopoyético)

En la mayoría de los pacientes tratados con este medicamento se produce una disminución en el número de células sanguíneas. Esta disminución (mielosupresión) puede ser grave y acumulativa. Dada la forma en la que actúa el medicamento, es posible sufrir más infecciones o que se reactiven infecciones víricas latentes, por ejemplo Herpes zóster, 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 al VEB.

Frecuentes: tumefacción en partes del organismo (edema).

Poco frecuentes: cambios en las proteínas (enzimas) encontradas en su hígado o páncreas.

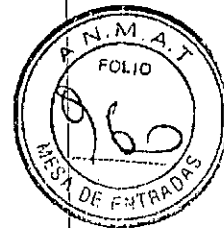
• Sistema nervioso

Frecuente: entumecimiento o debilidad en extremidades (neuropatía periférica)

Poco frecuente: confusión.

Raros: coma, agitación y convulsiones.

7



8065

• **Órganos de los sentidos**

Frecuentes: problemas con la vista.

Raros: neuritis óptica (inflamación dolorosa de los ojos), neuropatía óptica (patología de la vía nerviosa óptica) y ceguera.

• **Sistema cardiovascular**

Raros: insuficiencia cardiaca y alteraciones del ritmo del corazón (arritmias). Si percibe cualquier dificultad para respirar, presenta dolor en el tórax o palpitaciones, informe a su médico inmediatamente.

• **Pulmones (aparato respiratorio)**

Frecuentes: infección del pulmón (neumonía).

Poco frecuentes: otras reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad pulmonar). Si tiene cualquier dificultad para respirar o tiene tos, informe a su médico inmediatamente.

• **Sistema digestivo**

Frecuente: náuseas, vómitos, pérdida de apetito, diarrea e inflamación del revestimiento mucoso de la boca (estomatitis).

Poco frecuente: hemorragia gastrointestinal, debida principalmente a la disminución del número de plaquetas.

• **Piel**

Frecuentes: erupciones cutáneas.

Raros: piel roja, rota e inflamada (síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica síndrome de Lyell).

• **Sistema urinario y reproductor**

Raros: inflamación de la vejiga con hemorragias locales (cistitis hemorrágica). Si observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto consulte con su médico.

También debe informar a su médico sobre cualquier cambio en su salud o en su sensación de bienestar mientras tome este medicamento.

¿QUE DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACION?

Las posibles manifestaciones están relacionadas con una toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte; y con trombocitopenia (disminución del número de plaquetas) y neutropenia (disminución del número de granulocitos) graves, secundarias a la mielo supresión (descenso de la fabricación de células sanguíneas por la médula ósea).

✓



No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis. La pauta terapéutica consiste en suspender el 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:

8065

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.
Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 15, 20 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario.

¿COMO DEBO CONSERVAR FLUDARABINA FADA?

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar al abrigo de la luz.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448 – Quilmes – Bs.As.- Rep. Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado nº

Fecha de última revisión:/...../.....



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-003587-13-6

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **8 0 6 5**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LANCASTER 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 FADA.

Nombre/s genérico/s: FLUDARABINA.

Industria: ARGENTINA.

Nombre y/o razón social de los establecimientos elaborador/es: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. y LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Lugar/es de elaboración: CALLE N° 8 ESQ. CALLE N° 7, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES y LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FLUDARABINA FADA.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRÓNICA DE CELULAS B QUE NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN EMPEORADO, DURANTE O DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA UN AGENTE ALQUILANTE.

Concentración/es: 10 mg DE FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 mg, TALCO 0.73 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.23 mg, POLIETILENGLICOL 0.99 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 37 mg, AMARILLO OCASO, LACA 80 mcg, ALCOHOL POLIVINILICO 1.97 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 150 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO



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

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C. CONSERVAR
AL ABRIGO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: FLUDARABINA FADA.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOCITICA CRÓNICA DE CELULAS B QUE NO HAYAN RESPONDIDO O HAYAN
EMPEORADO, DURANTE O DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA 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/PARENTERAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 5 FRASCOS AMPOLLA.



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 5 FRASCOS
AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO SUPERIOR A 30°C.
CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LANCASTER PHARMA S.A. el Certificado N° **58015**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **25 JUL 2016** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **8065**

Dr. ROBERTO LEDER
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.