



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-55577398-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-55577398-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUDARABINA MICROSULES / FLUDARABINA FOSFATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 10 mg – 50 mg; aprobada por Certificado N° 51.909.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUDARABINA MICROSULES / FLUDARABINA FOSFATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - POLVO

LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 10 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-39503427-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-39502622-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.909, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-55577398-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.05.27 09:22:12 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.27 09:22:15 -0300'

Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

**FLUDARABINA MICROSULES**  
**FLUDARABINA FOSFATO 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**Venta Bajo Receta Archivada**

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Fludarabina fosfato 10 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Opadry II HP (Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Amarillo oca, laca, Lactosa anhidra

**Advertencia:**

*FLUDARABINA MICROSULES debe ser administrada por un médico experimentado en el uso de terapia antineoplásica. Fludarabina puede provocar una depresión severa de la función de la médula ósea.*

*Usado en altas dosis en pacientes con leucemia aguda Fludarabina estuvo asociada con efectos neurológicos severos incluyendo ceguera, coma y muerte.*

*Utilizando las dosis recomendadas para leucemia linfocítica crónica estos efectos tuvieron una incidencia rara ( $\leq 0,2\%$ ).*

*Se han reportado casos de anemia hemolítica autoinmune después de uno ó más ciclos de tratamiento, por lo cual los pacientes deben ser evaluados y monitoreados para descartar hemólisis.*

*La combinación de Fludarabina con pentostatina (deoxicoformicina) en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica refractaria provocó una alta incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Por lo tanto no se recomienda esta asociación.*

**Acción Terapéutica**

Antineoplásico. Código ATC: L01BB05.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

## **Indicaciones**

Tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) en pacientes con suficiente reserva medular.

El tratamiento en primera línea con fludarabina debe instaurarse sólo en pacientes con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C), o en estadios de Rai I/II (estadio de Binet A/B) si el paciente presenta síntomas relacionados con la enfermedad o evidencia de enfermedad progresiva.

## **Acción Farmacológica**

Fludarabina es un nucleótido fluorado análogo del agente antiviral vidarabina. El fosfato de fludarabina actúa principalmente por su metabolito el 2-fluoro-ara-A que se forma por defosforilación inmediatamente después de la infusión IV. Este metabolito inhibe la ADN alfa polimerasa, y la primasa del ADN. Por este mecanismo interferiría la síntesis de ADN.

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

Si bien el mecanismo de acción no está totalmente delucidado, es posible que sus efectos sobre el ADN, ARN y la síntesis de proteínas contribuye a frenar la división celular, sin bien la inhibición de la síntesis de ADN es el mecanismo dominante.

## **Farmacocinética**

El fosfato de fludarabina luego de la infusión intravenosa se transforma rápidamente, por defosforilación en su metabolito activo principal 2F-ara-A.

Su unión a proteínas plasmáticas está entre 19 y 29%,

Los niveles plasmáticos de 2F-ara-A se distribuyen en 3 fases de disposición: 1 vida media inicial de aproximadamente de 15 minutos, una vida media intermedia de aprox. 1-2 hs y una vida media de eliminación de aproximadamente 20 hs.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12819  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

Luego de la administración de una dosis de 25 mg de 2-fluoro-ara-A/m<sup>2</sup> durante 5 días se observa una moderada acumulación de las concentraciones. Se observó una correlación entre el nadir del recuento de granulocitos y la máxima concentración del área bajo la curva (ABC).

La eliminación por vía renal es del 40% - 60% de la dosis administrada por inyección.

### **Farmacocinética en situaciones clínicas particulares**

#### **Insuficiencia renal y hepática**

*Insuficiencia renal:* no hay suficientes datos sobre el uso de Fludarabina en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30-70 ml/min) se debe reducir la dosis en un 20% y monitorear cuidadosamente. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor a 30 ml/min) no se recomienda el uso de Fludarabina.

La mayor porción de la dosis es eliminada por vía renal. No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Posología - Modo de administración:**

Fludarabina debe ser administrada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento con antineoplásicos.

La dosificación debe adaptarse a las necesidades de cada paciente, según la respuesta clínica y el grado de depresión de la médula ósea.

La dosis media recomendada es de 40 mg de fludarabina fosfato por m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por vía oral durante 5 días consecutivos cada período de 28 días. Cada ciclo de tratamiento debe iniciarse cada 28 días. Los comprimidos recubiertos deben tomarse con agua, enteros, sin masticar ni romper, con el estómago vacío o junto con las comidas. La duración del tratamiento deberá ajustarse a la respuesta obtenida y a la tolerancia a la medicación.

 **GABRIEL SAEZ**  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12613  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

En pacientes con LLC se recomienda administrar el medicamento hasta la obtención de la mejor respuesta terapéutica (remisión completa o parcial), generalmente 6 ciclos de tratamiento, luego suspender la medicación..

Las mujeres embarazadas no deben manejar el producto.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a Fludarabina o a cualquier componente del producto.
- Insuficiencia renal con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min.
- Anemia hemolítica descompensada
- Embarazo.
- Lactancia.
- Empleo simultáneo con pentostatina.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Neurotoxicidad*

Se desconoce el efecto de la administración crónica de fludarabina sobre el sistema nervioso central. No obstante, en algunos estudios en los que el medicamento se administró en periodos de tiempo largos (hasta 26 ciclos de tratamiento), los pacientes toleraron la dosis recomendada. Debe vigilarse estrechamente la aparición de efectos adversos neurológicos en todos los pacientes. Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes con leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de fosfato de fludarabina se asoció con efectos neurológicos graves, que incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron entre 21 y 60 días después de la última dosis. Esta toxicidad grave sobre el sistema nervioso central se produjo en el 36% de los pacientes tratados con dosis intravenosas aproximadamente 4 veces superiores (96 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 5-7 días) a la dosis recomendada. En los pacientes tratados con dosis dentro del intervalo de dosis recomendado para la leucemia linfocítica crónica, se produjo toxicidad grave sobre el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentemente (confusión).

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICOS  
S.A.  
BUENOS AIRES  
M.N. 19813  
MICROBULLES ARGENTINA

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

En la experiencia post-comercialización se ha notificado la aparición de neurotoxicidad antes o después que en estudios clínicos.

#### *Deterioro del estado de salud*

En pacientes con deterioro del estado de salud, fludarabina debe administrarse con precaución y tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo. Esto es aplicable principalmente en pacientes con insuficiencia grave de médula ósea (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infección oportunista.

#### *Mielosupresión*

En los pacientes tratados con fosfato de fludarabina se han notificado casos de mielosupresión grave, especialmente anemia, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio de Fase I en pacientes con tumores sólidos, el tiempo medio transcurrido hasta que se produjeron los recuentos globulares mínimos fue de 13 días (rango de 3-25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango de 2-32 días) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes ya presentaban deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a tratamientos mielosupresores anteriores.

Puede observarse mielosupresión acumulativa. A pesar de que la mielosupresión inducida por quimioterapia es a menudo reversible, la administración de fosfato de fludarabina requiere una monitorización hematológica cuidadosa. Fludarabina es un potente agente antineoplásico con efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a tratamiento 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 varios casos de hipoplasia o aplasia de médula ósea trilineal con resultado de pancitopenia, a veces con resultado de muerte, en pacientes adultos. La duración de una citopenia clínicamente significativa en los casos comunicados varió desde aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente 1 año. Estos episodios han ocurrido tanto en pacientes previamente tratados como en no tratados.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECCION TECNICO  
19819  
S.A. de S.Q.I.A.  
IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

Al igual que ocurre con otros citotóxicos, debe tenerse precaución especial con fosfato de fludarabina cuando además se considere la obtención de células madre hematopoyéticas.

#### *Enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión*

Se han observado casos de enfermedad injerto contra huésped (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) tras una transfusión de sangre no irradiada, en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. Con alta frecuencia se ha comunicado un desenlace mortal como consecuencia de esta enfermedad. Por lo tanto, para minimizar el riesgo, aquellos pacientes que necesiten transfusiones sanguíneas y que estén siendo, o hayan sido tratados con fludarabina, sólo deben recibir sangre previamente irradiada.

#### *Cáncer de piel*

En algunos pacientes se ha notificado el empeoramiento o la reactivación de lesiones de un cáncer de piel preexistente, así como la nueva aparición de cáncer de piel, durante y después del tratamiento con fosfato de fludarabina.

#### *Síndrome de lisis tumoral*

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral en pacientes con grandes cargas tumorales. Como fosfato de fludarabina puede inducir una respuesta ya en la primera semana de tratamiento, se deben tomar precauciones con aquellos pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación.

#### *Trastorno autoinmune*

Durante o después del tratamiento con fosfato de fludarabina, e independientemente de cualquier antecedente previo de proceso autoinmune o del resultado de la prueba de Coombs, se ha notificado la aparición de casos de trastornos autoinmunes con riesgo vital y, a veces, mortales. La mayoría de los pacientes con anemia hemolítica desarrollaron una recurrencia del proceso hemolítico tras la re-exposición a fosfato de fludarabina. Los pacientes tratados con fludarabina deben ser monitorizados estrechamente para detectar la aparición de signos de hemólisis.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con fludarabina en caso de hemólisis. En caso de anemia hemolítica autoinmune, la pauta de tratamiento más



frecuente es el empleo de transfusiones de sangre (irradiada, ver más arriba) y la administración de corticoides.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática, fosfato de fludarabina se debe administrar con precaución porque puede producir toxicidad hepática. Fosfato de fludarabina sólo se debe administrar si el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencial.

Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes en caso de toxicidad excesiva y según corresponda, se debe modificar la dosis o suspender el medicamento.

#### *Insuficiencia renal*

El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático, 2-F-ara-A, se correlaciona con el clearance de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de este compuesto. Los pacientes con disminución de la función renal mostraron un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2-F-ara-A). Los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina inferior a 70 ml/min) son limitados.

Fludarabina se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 70 ml/min), la dosis debe reducirse en hasta un 50% y el paciente debe ser vigilado estrechamente. El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min.

#### *Personas de edad avanzada*

Como los datos sobre el uso de fosfato de fludarabina en ancianos mayores de 75 años son limitados, fludarabina se debe administrar con precaución en estos pacientes.

En pacientes de 65 años o mayores, se debe medir el clearance de creatinina antes de comenzar el tratamiento (ver Insuficiencia renal).

#### *Población pediátrica*

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
BIOTECNICO TECNICO  
M. N. 19818  
MICROBIOLOGIA Y QUÍMICA

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

No hay datos disponibles respecto al uso de fosfato de fludarabina en población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con fludarabina en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### *Vacunación*

Durante y después del tratamiento con fludarabina se debe evitar la vacunación con microorganismos vivos.

#### *Opciones de re-tratamiento tras el tratamiento inicial con fludarabina*

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

#### *Hipersensibilidad a la lactosa*

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

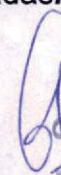
### **Interacciones Medicamentosas y otras formas de interacción**

En un ensayo clínico en el que se utilizó fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicoformicina) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria, se observó una incidencia de toxicidad pulmonar mortal inaceptablemente elevada. Por tanto, no se recomienda el uso de fludarabina en combinación con pentostatina.

La eficacia terapéutica de fosfato de fludarabina puede reducirse por dipiridamol y otros inhibidores de la recaptación de adenosina.

Ensayos clínicos y pruebas in vitro mostraron que durante el uso de fludarabina en combinación con citarabina, la concentración máxima intracelular y la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) aumentaron en células leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la velocidad de eliminación de Ara-CTP no se vieron afectadas.

### **Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:**

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 19813  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

Durante el tratamiento se debe monitorear periódicamente el perfil hematológico del paciente para determinar el grado de supresión hematopoyética.

### **Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la Fertilidad**

Fludarabina no fue mutagénica en estudios realizados en células bacterianas (test de Ames) o células de mamíferos.

Estudios en animales (ratas, ratones y perros) mostraron efectos adversos sobre el sistema reproductivo masculino que consistió en disminución del tamaño testicular y necrosis del epitelio espermatogénico. En humanos no se han evaluado estos efectos.

### **Embarazo – Efectos Teratogénicos**

Fludarabina atraviesa la barrera placentaria y puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (malformaciones del esqueleto). Si se administra a una paciente embarazada esta deberá ser advertida de los riesgos fetales.

#### *Anticoncepción*

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones sexualmente activos deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento

### **Lactancia**

Se desconoce si Fludarabina pasa a la leche materna.

Se recomienda interrumpir la lactancia para prevenir posibles efectos tóxicos.

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

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

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSUL ES. ARGENTINA

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

## Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infección, incluyendo neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones notificadas frecuentemente incluyen estomatitis, mucositis, malestar, anorexia, edema, escalofríos, neuropatía periférica, alteraciones de la visión y erupciones cutáneas. En pacientes tratados con fosfato de fludarabina se han producido infecciones oportunistas graves. Se han comunicado casos de muerte como consecuencia de reacciones adversas graves.

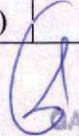
En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (MedDRA SOCs). Su frecuencia se basa en datos de ensayos clínicos independientemente de su relación causal con fludarabina. Las reacciones adversas raras se han identificado principalmente después de su comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones / infecciones oportunistas (como reactivaciones virales latentes, p.ej. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zóster, virus Epstein-Barr), neumonía			Trastornos linfoproliferativos (asociados al VEB)	

  
**GABRIEL SAEZ**  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 12813  
 MICROBIOLOGÍA Y QUÍMICA  
 S.A. de S.G.I.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>		Síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (asociada a un tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasas o irradiación)			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielosupresión			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Trastorno autoinmune (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evan, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria de uratos, hiperfosfatemia)		

  
**GABRIEL SAEZ**  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 S.A. de S.O.I.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Neuropatía periférica	Confusión	Coma, convulsiones, agitación	Hemorragia cerebral
<b>Trastornos oculares</b>		Trastornos visuales		Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica	
<b>Trastornos cardiacos</b>				Insuficiencia cardiaca, arritmia	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos		Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar, neumonitis, disnea)		Hemorragia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Vómitos, diarrea, náuseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Enzimas hepáticas anormales		
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		Erupción		Cáncer de piel, necrólisis epidérmica tóxica (tipo Lyell), síndrome de Stevens- Johnson	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					Cistitis hemorrágica
<b>General Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fiebre, fatiga, debilidad	Edema, mucositis, escalofríos, malestar general			

GABRIEL SAEZ  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 12813  
 MICROSUELOS ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.A.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

Se indica el término MedDRA más apropiado para describir una reacción determinada. No se indican sinónimos o enfermedades relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT.

**Sobredosis**

Dosis altas de fludarabina se asocian a toxicidad del sistema nervioso central irreversibles caracterizada por ceguera, coma y muerte.

También se asocian a trombocitopenia y neutropenia severas. No hay antídotos para fludarabina.

El tratamiento consistirá en discontinuación de la medicación y medidas de soporte clínico.

***“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 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777”

**“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”**

***“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.***

*Conservar preferentemente a temperatura inferior a 25°C*

**Presentaciones:**

Envases con 5, 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN TÉCNICO  
M. N. 10818  
MICROSULES ARGENTINA

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.596

**Dirección Técnico:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**


Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha de última revisión:



GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12819  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-55577398- prospecto FLUDARABINA MICROSULES.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.29 11:13:01 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.29 11:13:05 -0300'

## PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

**FLUDARABINA MICROSULES**  
**FLUDARABINA FOSFATO 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**Venta Bajo Receta Archivada**

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento**

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

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

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 o farmacéutico.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Fludarabina Microsules y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fludarabina Microsules
3. Cómo utilizar Fludarabina Microsules
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fludarabina Microsules
6. Información adicional de Fludarabina Microsules

#### **1. Qué es Fludarabina Microsules y para qué se utiliza**

Fludarabina es un medicamento contra el cáncer.

Fludarabina se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente producción de células sanguíneas sanas. Es un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos (llamados linfocitos).

Fludarabina como primera opción de tratamiento en la leucemia linfocítica crónica, sólo debe iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada que presentan síntomas relacionados con la

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

enfermedad o evidencia de progresión de la enfermedad.

## **2. Que necesita saber antes de usar Fludarabina Microsules**

### **No use Fludarabina Microsules**

Si es alérgico a fosfato de fludarabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la composición del medicamento)

Si está en periodo de lactancia.

Si la función de sus riñones está gravemente reducida.

Si tiene un número bajo de glóbulos rojos debido a un cierto tipo de anemia (anemia hemolítica descompensada). Su médico le habrá informado si le ocurre esto.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar fosfato de fludarabina si:

Su hígado no funciona adecuadamente, su médico puede tener que administrarle este medicamento con precaución.

Tiene alguna enfermedad del riñón, se debe comprobar el funcionamiento de su riñón de forma regular. Si se encuentra que sus riñones no funcionan de forma adecuada, se le puede administrar este medicamento a una dosis menor. Si sus riñones funcionan a un nivel muy bajo no se le administrará este medicamento. Antes de empezar el tratamiento, se debe comprobar el funcionamiento de los riñones de los pacientes mayores de 65 años.


No se siente bien, ya que puede decidir no administrarle este medicamento o administrárselo con precaución. Es muy importante si su médula ósea no funciona adecuadamente o si es susceptible a las infecciones.

Aparece cualquier hematoma poco común, tiene un sangrado excesivo después de hacerse una herida o nota que sufre muchas infecciones. Puede reducirse el número de células sanguíneas normales, por lo que se le harán análisis de sangre con regularidad durante el tratamiento.

Tanto la misma enfermedad como el tratamiento, pueden producir una reducción del número de células de la sangre y su sistema inmunológico puede atacar diferentes partes de su cuerpo (trastorno autoinmune).

También puede atacar a sus glóbulos rojos (llamado "hemólisis autoinmune"). Esta enfermedad puede ser potencialmente mortal. Si se produce, le pueden administrar medicación adicional,

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.O.S.A.

como una transfusión de sangre (irradiada, ver a continuación) y corticosteroides. Si necesita una transfusión de sangre y está siendo (o ha sido) tratado con este medicamento, debe informar al médico. Su médico se asegurará de que sólo se le administre sangre que haya recibido un tratamiento especial (irradiación). Se han notificado complicaciones graves e incluso la muerte cuando se ha administrado sangre no irradiada.

Si necesita que le extraigan células madre y está siendo (o ha sido) tratado con este medicamento, debe informar al médico.

Hay poca información sobre los efectos de fludarabina en pacientes de 75 años o más. Si se encuentra en este grupo, su médico utilizará este medicamento con precaución.

Si padece leucemia linfocítica crónica muy grave, puede que su cuerpo no sea capaz de eliminar todos los productos de desecho de las células destruidas por fludarabina. Esto se llama síndrome de lisis tumoral y puede producir deshidratación, insuficiencia renal y problemas de corazón. Su médico lo sabe y puede darle otros medicamentos para evitar que esto ocurra.

Si experimenta algún síntoma poco común del sistema nervioso debe informar a su médico. Esto se debe a que cuando se utiliza en pacientes a dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada, se han notificado efectos graves sobre el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), que incluyen ceguera, coma y muerte.

Informe a su médico si nota cambios en la piel mientras se le está administrando este medicamento o después de la finalización del tratamiento. El médico deberá comprobar la gravedad de los cambios. Si tiene cáncer de piel, las zonas dañadas de su piel pueden empeorar cuando utilice este medicamento. Los hombres y mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo seguro, durante y al menos, hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento. Consulte con su médico si pudiera necesitar alguna vacunación, ya que deben evitarse las vacunas con microorganismos vivos durante y después del tratamiento con fludarabina.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de fludarabina en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos referentes al uso de fludarabina en población pediátrica.

### **Uso de Fludarabina Microsules con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ  
M.N. 12813  
MICROSULES S.A. de S.O.L.S.A.

que tomar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico sobre:

**Pentostatina** (*desoxicoformicina*), que también se utiliza para tratar la LLC-B. La toma de estos dos fármacos juntos puede conducir a graves complicaciones pulmonares (que pueden ser mortales), por lo que no se recomienda su combinación con fludarabina.

**Dipiridamol** (u otras sustancias similares), que se utiliza para prevenir la coagulación excesiva de la sangre, ya que pueden reducir la eficacia de fludarabina.

**Citarabina** (*Ara-C*), que se utiliza para tratar la leucemia linfática crónica. Si se combina fludarabina con citarabina, los niveles de la forma activa decitarabina (*Ara-C*) en las células leucémicas puede incrementarse. Sin embargo, los niveles globales en la sangre de citarabina y su eliminación de la sangre no mostraron alteración.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

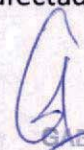
El tratamiento con fludarabina puede dañar al niño no nacido. No se le debe administrar fludarabina si está embarazada, a menos que sea estrictamente necesario y si los beneficios justifican los posibles riesgos para el niño no nacido. Si es una mujer en edad fértil, debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el mismo. No obstante, informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada.

Los hombres tratados con fludarabina y que puedan engendrar hijos, deben utilizar un método anticonceptivo seguro durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo.

Se desconoce si este medicamento aparece en la leche materna de mujeres tratadas con fludarabina. Sin embargo, en estudios en animales se ha encontrado este medicamento en la leche materna. Por tanto, no debe amamantar al niño durante el tratamiento con este 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 no estar seguro de que no está afectado.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
MICROSUSLEN ARGENTINA  
S.A. de S.O.L.I.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

Fludarabina Microsules, en comprimidos recubiertos, contiene lactosa anhidra

Lactosa es un tipo de azúcar. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo usar Fludarabina Microsules**

Fludarabina debe ser administrada bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en tratamientos anticancerosos.

La dosificación debe adaptarse a las necesidades de cada paciente, según la respuesta clínica y el grado de depresión de la médula ósea.

La dosis media recomendada es de 40 mg de fludarabina fosfato por m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por vía oral durante 5 días consecutivos cada período de 28 días. Cada ciclo de tratamiento debe iniciarse cada 28 días. Los comprimidos recubiertos deben tomarse con agua, enteros, sin masticar ni romper, con el estómago vacío o junto con las comidas. La duración del tratamiento deberá ajustarse a la respuesta obtenida y a la tolerancia a la medicación.

En pacientes con LLC se recomienda administrar el medicamento hasta la obtención de la mejor respuesta terapéutica (remisión completa o parcial), generalmente 6 ciclos de tratamiento, luego suspender la medicación.

Si los efectos adversos resultan un problema, se puede disminuirse la dosis o retrasar el siguiente ciclo.

Si tiene problemas de riñón o si tiene más de 65 años, se le harán análisis de sangre con regularidad para controlar el funcionamiento de sus riñones.

Si sus riñones no funcionan correctamente, le administrarán una dosis menor. Si la función de sus riñones está gravemente reducida no se le administrará este medicamento

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

#### **Si usa más Fludarabina Microsules del que debe**

En caso de sobredosis, su médico interrumpirá el tratamiento y tratará los síntomas.

Los síntomas de la sobredosis pueden ser ceguera, que puede aparecer con posterioridad, coma y muerte, debido a la toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central. Las dosis altas también

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

  
GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES FLUDARABINA  
S.A. de S.C.I.A.

pueden producir una disminución grave del número de células sanguíneas.

“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 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777”

#### **Si olvidó usar Fludarabina Microsules**

Su médico le establecerá los tiempos en los que se le administrará este medicamento. Si piensa que se ha olvidado una dosis, contacte con su médico tan pronto como sea posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si no está seguro de qué son las siguientes reacciones adversas, pida a su médico que se las explique.

Algunos efectos adversos graves pueden ser potencialmente mortales. **Si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos, debe contactar con su médico inmediatamente:**

**Dificultad para respirar, tos, o dolor en el pecho con o sin fiebre.** Éstos pueden ser signos de una infección pulmonar(*neumonía*).

**Hematomas no habituales, más hemorragia de lo normal después de una herida o si le parece que padece muchas infecciones.** Éstas pueden ser causadas por una disminución del número de células sanguíneas. Esto también puede conducir a un riesgo aumentado de infecciones (graves) causadas por organismos que normalmente no causan enfermedades en personas sanas (*infecciones oportunistas*) incluyendo una reactivación tardía de virus, p.ej. herpes zóster.

**Dolor en el costado, sangre en la orina o disminución de la cantidad de orina.** Éstos pueden ser signos de *síndrome de lisis tumoral* (ver sección 2

**Reacción en la piel y/o membrana mucosa con rojez, inflamación, ampollas y rotura del tejido.** Éstos pueden ser signos de una reacción alérgica severa (*síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-*

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
MIOPOSIS S.A. de S.O.I.I.A.

Johnson).

**Tiene palpitaciones (si de repente se da cuenta del latido de su corazón) o dolor en el pecho.**

Éstos pueden ser signos de problemas cardíacos.

**A continuación se enumeran otros posibles efectos adversos según cómo son de frecuentes.** Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas) se identificaron principalmente a partir de la experiencia post-comercialización.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Infecciones (alguna graves).

Reducción del número de glóbulos blancos (*neutropenia*).

Reducción del número de glóbulos rojos (*anemia*).

Tos.

Vómitos, diarrea, sensación de malestar general (*náuseas*).

Fiebre.

Sensación de cansancio (*fatiga*).

Debilidad.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

Otros tipos de cáncer de la sangre (*síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda*). La mayoría de los pacientes con estas enfermedades fueron tratados previamente o al mismo tiempo o más tarde con otros fármacos para el cáncer (*agentes alquilantes, inhibidores de las topoisomerasa*) o radioterapia.

Depresión medular (*mielosupresión*).

Pérdida grave del apetito que conduce a pérdida de peso (*anorexia*).

Entumecimiento o debilidad en extremidades (*neuropatía periférica*).

Visión alterada.

Inflamación del revestimiento mucoso de la boca (*estomatitis*).

Erupciones cutáneas.

Hinchazón debida a la retención excesiva de fluidos (edema).

Inflamación de las membranas mucosas del sistema digestivo desde la boca hasta el ano

  
GABRIEL SAEZ

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

M.N. 12819  
MICROPOSUBSISTEMAS S.A. de S.C.I.A.A.



(mucositis).

Escalofríos.

Sensación de malestar general.

**Poco frecuentes** pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

Ataque del sistema inmunológico a partes del organismo o a los glóbulos rojos (*trastorno autoinmune*).

Confusión.

Toxicidad pulmonar; cicatrización de los pulmones (*fibrosis pulmonar*), inflamación de los pulmones (*neumonitis*), respiración entrecortada (*disnea*).

Hemorragia en el estómago o en los intestinos.

Niveles anormales de las enzimas del hígado o del páncreas.

**Raras** (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

Trastornos del sistema linfático debidos a una infección viral (*trastorno linfoproliferativo asociado a VEB*).

Coma.

Ataques.

Agitación.

Ceguera.

Inflamación o daño del nervio óptico (*neuritis óptica; neuropatía óptica*).

Insuficiencia cardíaca.

Alteraciones del ritmo del corazón (*arritmias*).

Cáncer de piel.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Inflamación de la vejiga, que puede ser dolorosa al pasar la orina, y puede conducir a sangre en la orina (*cistitis hemorrágica*).

Hemorragia en el tejido cerebral (*hemorragia cerebral*).

Hemorragia en los pulmones (*hemorragia pulmonar*).

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN GENERAL  
N.º 19813  
MICROSUBSISTEMAS S.A. de S.C.L.L.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT.

**“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”*** "Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

**5. Conservación de Fludarabina Microsules**

Conservar preferentemente a temperatura inferior a 25°C

**6. Información adicional de Fludarabina Microsules**

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Fludarabina fosfato 10 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Opadry II HP (Alcohol polivinílico /dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Amarillo ocaso, laca, Lactosa anhidra

**Presentaciones:**

Envases con 5, 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.596

**Dirección Técnico:** Gabriel Saez. Farmacéutico.



GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES FLUDARABINA  
S.A. de S.O.L.I.A.

IF-2019-11458357-APN-DGA#ANMAT

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Partido de Escobar) - Provincia de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha de última revisión:



GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-55577398- INF PAC FLUDARABINA MICROSULES.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.29 11:11:49 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.29 11:11:51 -0300'