



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

DISPOSICIÓN Nº

6322

BUENOS AIRES, 19 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021493-08-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

87



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

**DISPOSICIÓN Nº 6322**

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

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

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

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

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

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

Por ello;

U?  
A



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

DISPOSICIÓN N° 6322

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AGULE y nombre/s genérico/s FLUDARABINA FOSFATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I. 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 N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se

07,

8



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

DISPOSICIÓN Nº **6322**

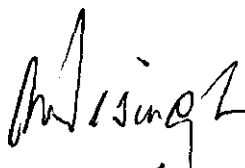
autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

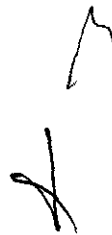
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-021493-08-8

DISPOSICIÓN Nº: **6322**

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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **6322**

Nombre comercial: AGULE

Nombre/s genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43 AVELLANEDA, PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DE LA FORMA COMPRIMIDOS), VILLEGAS 1320/1510 SAN JUSTO LA MATANZA, PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DE LA FORMA POLVO LIOFILIZADO) Y GARCÍA DE COSSIO 6160, CIUDAD DE BUENOS AIRES (ESTUCHADO ALTERNATIVO DE BLÍSTER Y DE LOS FRASCOS AMPOLLA).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AGULE.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

M,  
8



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

6322

(CLL) DE CELULAS B REFRACTARIAS A UN REGIMEN DE POR LO MENOS UN AGENTE ALQUILANTE ESTANDAR. LA EFECTIVIDAD DE FLUDARABINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA NO REFRACTARIA O NO TRATADA PREVIAMENTE NO HA SIDO ESTABLECIDA.

Concentración/es: 10.0 MG de FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 10.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 MG, CROSCARMELOSA SODICA 1.0 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.0 MG, CELLACTOSE 80 176.0 MG, OPADRY WHITE 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: POR 15, 20, 30, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 15, 20, 30, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

5,

g



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

6322

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: AGULE.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA DE CELULAS B (LLC) Y PARA PACIENTES CON LLC -B QUE NO HAYAN RESPONDIDO, O HAYAN EMPEORADO, DURANTE O DESPUES DE AL MENOS UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA UN AGENTE ALQUILANTE. ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE BAJO GRADO (LG-NHL) EN ESTADIOS 3 O 4 QUE NO HAYAN RESPONDIDO, O HAYAN EMPEORADO, DURANTE O DESPUES DE AL MENOS UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA UN AGENTE ALQUILANTE.

Concentración/es: 50.0 MG de FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 50.0 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. - PH, MANITOL 50.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV O POR INFUSIÓN.

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

Presentación: POR 1, 5, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA de 50 mg (LOS TRES

51

M

g



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

ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA de 50 mg  
(LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C PRESERVAR DE LA  
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

**6322**

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





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

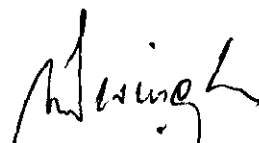
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**6 3 2 2**



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

6322 105

Proyecto de Rótulo:

**AGULE  
FOSFATO DE FLUDARABINA 10 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Fosfato de Fludarabina	10,00 mg
Celactose 80	176,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Croscarmelosa sódica	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Opadry White	10,00 mg

**PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.**

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:**

**LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.  
García de Cossío 6160. CABA.  
Director Técnico: Dr. Norberto Cassani – Farmacéutico.**

Rótulo válido para los envases conteniendo 15, 30 y 30 comprimidos recubiertos, y para los envases para uso hospitalario exclusivo conteniendo 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

  
Adrián Ariel Cabañas  
Aprobado  
García de Cossío 6160 - Cap.

  
Norberto Cassani  
Farmacéutico  
García de Cossío 6160 - C.I.S.A.

6322

Proyecto de Prospecto:

**AGULE  
FOSFATO DE FLUDARABINA 10 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Fosfato de Fludarabina	10,00 mg
Cellactose 80	176,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Croscarmelosa sódica	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Opadry White	10,00 mg

**ADVERTENCIA:**

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

La Fludarabina puede provocar una depresión severa de la función de la médula osea. Usada en altas dosis en pacientes con leucemia aguda estuvo asociada a 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 o mas ciclos de tratamiento, por lo cual los pacientes deben ser evaluados y monitoreados para descartar hemólisis.

La combinación de Fludarabina con Pentostatina (desoxicoformicina) en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica refractaria (LLC), provoco una alta incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Por ello, no se recomienda el uso de Fludarabina en combinación con pentostatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico.

Código ATC: L01BB05.

**INDICACIONES:**

Tratamiento de leucemia linfocítica crónica (CLL) de células B refractaria a un régimen de por lo menos un agente alquilante estandar. La efectividad de Fludarabina en pacientes con Leucemia linfocítica crónica no refractaria o no tratada previamente no ha sido establecida.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

AGULE contiene Fosfato de Fludarabina, un nucleótido fluorado soluble en agua que es relativamente resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa. El Fosfato de Fludarabina es desfosforilado rápidamente a 2F-ara-A que es captado por las células y luego fosforilado intracelularmente por la desoxicitidina quinasa al trifosfato activo, 2F-ara-ATP. Este metabolito es un inhibidor potente de la síntesis de ADN y también reduce la síntesis de proteínas y ARN. La inhibición de la síntesis de ADN conduce a una reducción en la división celular y a una inducción de la apoptosis. Se cree que este es el mecanismo de acción dominante del compuesto. Un ensayo randomizado de Fludarabina intravenosa vs. Ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (CAP) en 208 pacientes con CLL estadio B o C de Binet revelaron los siguientes resultados en el subgrupo de 103 pacientes previamente tratados: el porcentaje de respuesta general y el porcentaje de respuesta completa fueron mayores con Fludarabina en comparación con CAP (45% vs. 23% y 13% vs. 6%, respectivamente); la duración de la respuesta y la sobrevida general fue similar con Fludarabina y CAP. Dentro del periodo de tratamiento estipulado de 6 meses, el número de muertes fue 9 (Fludara) vs. 4 (CAP). El análisis post-hoc que usa solamente datos de hasta 6 meses después del inicio del tratamiento reveló una diferencia entre las curvas de sobrevida de Fludarabina y CAP a favor de CAP en el subgrupo de pacientes previamente tratados en estadio C de Binet.

**Farmacocinética:**

Farmacocinética plasmática y urinaria de fludarabina: La farmacocinética de fludarabina ha sido estudiada tras administración intravenosa de Fosfato de Fludarabina, en inyección rápida por bolo, en infusión de corta duración, y después de infusión continua así como después de dosificación oral. No se encontró una clara correlación entre la farmacocinética y la eficacia terapéutica en pacientes con neoplasia. Sin embargo, la ocurrencia de neutropenia y cambios en el hematocrito indicaron que la citotoxicidad del fosfato de fludarabina inhibe la hematopoyesis de una manera dosis-dependiente.

*Adrian Arriola Cabañas*

Adrian Arriola Cabañas  
Apostrado  
García de Castejo 6160 - Cap.

**Distribución y metabolismo:** El Fosfato de Fludarabina (2F-ara-AMP) es la prodroga hidrosoluble de fludarabina la cual es rápida y cuantitativamente defosforilada en el organismo humano al nucleósido 2F-ara-A. Otro metabolito, la 2F-ara-A-hipoxantina, la cual representa el principal metabolito en el perro, se observó sólo en una pequeña proporción en humanos.

Tras la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m<sup>2</sup> a pacientes con LLC durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó concentraciones plasmáticas máximas promedio de 3,5-3,7 M hacia el final de la infusión. Los niveles correspondientes de 2F-ara-A después de la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con niveles máximos promedio de 4,4 - 4,8 M hacia el final de la infusión. Durante un esquema de tratamiento de 5 días los niveles plasmáticos de 2F-ara-A aumentaron en un factor de aproximadamente 2. Por lo tanto, tras varios ciclos de tratamiento, puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A. Los niveles posmáximos se redujeron en 3 fases de disposición con una vida media inicial de aproximadamente 5 minutos, una vida media intermedia de 1-2 horas y una vida media terminal de aproximadamente 20 horas.

Una comparación interestudios de la farmacocinética del 2F-ara-A mostró una depuración plasmática total promedio de  $79 \pm 40$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/Kg) y un volumen promedio de distribución (V<sub>ss</sub>) de  $83 \pm 55$  l/m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  l/kg). Los datos mostraron una alta variabilidad interindividual. Después de la administración i.v. y oral de Fosfato de Fludarabina, los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo las curvas de tiempo de los niveles plasmáticos aumentaron linealmente con la dosis; mientras que las vidas medias, la depuración plasmática y los volúmenes de distribución permanecieron constantes independientemente de la dosis, lo cual señala un comportamiento dosis lineal.

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

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

**Características en los pacientes:** Los individuos con alteración de la función renal mostraron una depuración corporal total reducida, lo cual señaló la necesidad de una reducción en la dosis. Las investigaciones in vitro con proteínas plasmáticas humanas no mostraron una tendencia pronunciada a la fijación proteica de 2F-ara-A. Farmacocinética celular del trifosfato de Fludarabina 2F-ara-A es activamente transportada al interior de las células leucémicas en donde es refosforilada a monofosfato y subsiguientemente, a di- y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Los niveles máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con LLC se observaron en un tiempo medio de 4 horas y mostraron una considerable variación, siendo la concentración máxima media de aproximadamente 20 µM. Los niveles de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a los niveles máximos de 2F-ara-A en plasma, lo que indica una acumulación en los lugares diana. La incubación in vitro de linfocitos leucémicos mostró una relación lineal entre la exposición extracelular a 2F-ara-A ( producto de la concentración de 2F-ara-A y el tiempo de incubación) y el aumento intracelular de 2F-ara-ATP. La eliminación de 2F-ara-ATP a partir de las células diana mostró valores promedio de vida media de 15 y 23 horas.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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

**Adultos:** La dosis recomendada es de 40 mg de Fosfato de Fludarabina /m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por vía oral diariamente durante 5 días consecutivos en cada período de 28 días. Esta dosis corresponde a 1,6 veces la dosis intravenosa recomendada de Fosfato de Fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día).

La siguiente tabla provee una guía para determinar el número de comprimidos de AGULE a ser administrados:

Adrián Ariel Caballero  
 Apodado  
 García de Cosío 6160 - Cap.

SECRETARÍA DE SALUD  
 INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIONES  
 EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y  
 NEUMATOLOGÍA

Área de Superficie Corporal (ASC) [m <sup>2</sup> ]	Dosis diaria total calculada en base a ASC (redondeada hacia arriba o hacia abajo a un número entero) [mg/día]	Número de comprimido por día (dosis diaria total)
0,75-0,88	30-35	3 (30 mg)
0,89-1,13	36-45	4 (40 mg)
1,14-1,38	46-55	5 (50 mg)
1,39-1,63	56-65	6 (60 mg)
1,64-1,88	66-75	7 (70 mg)
1,89-2,13	76-85	8 (80 mg)
2,14-2,38	86-95	9 (90 mg)
2,39-2,50	96-100	10 (100 mg)

AGULE comprimidos recubiertos puede ingerirse con el estomago vacío o con las comidas. Los comprimidos recubiertos deben ser tragados enteros con agua, no deben masticarse ni romperse.

La duración del tratamiento depende de la respuesta obtenida y la tolerancia al medicamento. En pacientes con LLC, se recomienda administrar el producto hasta que se obtenga la mayor respuesta (remisión parcial o completa, generalmente 6 ciclos) y después, suspender la administración.

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

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

Granulocitos y/o Plaquetas [ $10^9/L$ ]		Dosis de Fosfato de Fludarabina
0,5-1,0	50-100	30 mg/m <sup>2</sup> /día
<0,5	<50	20 mg/m <sup>2</sup> /día

No se debe reducir la dosis si la trombocitopenia está relacionada con la enfermedad.

Si un paciente no responde al tratamiento después de dos ciclos y no muestra o muestra poca toxicidad hematológica, se podrá considerar un ajuste cuidadoso de la dosis hacia dosis mayores de Fosfato de Fludarabina en ciclos de tratamiento subsiguientes.

**Pacientes con reducción de la función hepática o renal:** Las dosis deben ajustarse para los pacientes con reducción de la función renal. Si el clearance de creatinina está dentro de los 30 y 70 ml/min, la dosis se debe reducir hasta un 50% y se debe usar un control hematológico cuidadoso para evaluar la toxicidad. El tratamiento con este producto está contraindicado si el clearance de creatinina es  $< 30$  ml/min.

No hay datos disponibles acerca del uso de Fludarabina en pacientes con deterioro hepático. En este grupo de pacientes, el producto debe usarse con precaución y administrado sólo si los beneficios percibidos superan cualquier riesgo potencial.

**Niños:** No se ha establecido la seguridad y efectividad de Fludarabina en niños.

**Pacientes de edad avanzada:** Debido a que existen datos limitados para el uso de AGULE comprimidos recubiertos en personas de edad avanzada ( $>75$  años), se debe tener precaución con la administración en estos pacientes. En pacientes mayores a los 70 años de edad, se debe medir el clearance de creatinina. Si el clearance de creatinina está entre 30 y 70 ml/min, se debe reducir la dosis hasta un 50% y se deben emplear controles hematológicos cuidadosos para evaluar la toxicidad.

Adrián Ariel Cabañas

Apodado  
García de Cossio 6160 - Cap.

Adrián Ariel Cabañas  
Apodado  
García de Cossio 6160 - Cap.

6322

42

**CONTRAINDICACIONES:**

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

**ADVERTENCIAS:**

**Neurotoxicidad:** Durante los estudios de dosis/respuesta en pacientes afectados de leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de Fludarabina se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Estos efectos neurotóxicos graves se observaron en el 36% de los pacientes tratados vía intravenosa con  $96 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  durante 5-7 días, dosis que corresponde aproximadamente a cuatro veces la recomendada para el tratamiento de LLC.

En los pacientes tratados con dosis dentro del rango de las recomendadas para LLC, estos fenómenos graves de neurotoxicidad ocurrieron raramente (coma, convulsiones y agitación) o infrecuentemente (confusión). Los pacientes deberán ser estrechamente observados respecto a indicios de efectos secundarios neurológicos.

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

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

**Mielosupresión:** En los pacientes tratados con Fludarabina 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 3-25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango de 2-32 días) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes ya tenían deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a los tratamientos mielosupresivos anteriores. Puede observarse mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia sea reversible en muchos casos, la administración de Fosfato de Fludarabina requiere de una cuidadosa vigilancia hematológica.

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

Al igual que con otros citotóxicos, se debe tener precaución con el Fosfato de Fludarabina, cuando se considere el muestreo de células madres hematopoyéticas.

**Hepatotoxicidad:** No hay datos disponibles con respecto al uso de Fludarabina en pacientes con deterioro hepático. En este grupo de pacientes, El fosfato de Fludarabina se debe usar con precaución y administrar si el beneficio percibido es mayor a cualquier riesgo potencial.

**Transfusión de productos sanguíneos:** Se han observado casos de reacción injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos hacia el huésped) tras transfusión de sangre sin irradiar a pacientes tratados con Fludarabina. Dado que con mucha frecuencia se han informado casos de desenlace fatal a consecuencia de este proceso, en aquellos pacientes que precisen transfusiones y que estén o hayan sido tratados con Fludarabina, debe tomarse en consideración únicamente el empleo de sangre previamente irradiada.

**Lesiones tumorales de piel:** Se ha informado de la aparición, en algunos pacientes, de empeoramiento reversible o de exacerbación en lesiones preexistentes de cáncer de piel durante o después del tratamiento con Fludarabina.

**Síndrome de lisis tumoral:** Se ha informado de la aparición del síndrome de lisis tumoral, asociado al tratamiento con Fludarabina en pacientes con gran carga tumoral. Puesto que AGULE puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación y se podrá recomendar la hospitalización para estos pacientes durante el primer curso de tratamiento.

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

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con Fludarabina deberán ser monitorizados cuidadosamente en relación a posibles signos de anemia hemolítica autoinmune (descenso de

Adrián Ariza Cabañas  
 Agente de Salud Pública

Adrián Ariza Cabañas  
 Agente de Salud Pública  
 Calle de Casco 6160 - Cap.

Dr. [Firma]  
 Agente de Salud Pública  
 Calle de Casco 6160 - Cap.

la hemoglobina asociado a hemólisis y resultado positivo de la prueba de Coombs). En caso de hemólisis, se recomienda suspender el tratamiento con Fludarabina. En el caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son transfusión de sangre irradiada (ver párrafo de reacción de injerto contra huésped) y la administración de corticoides.

**Anticoncepción:** Tanto las mujeres en edad de concebir como los varones en edad fértil, deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Fludarabina y los 6 meses posteriores al cese de la terapia como mínimo.

**Inmunizaciones:** Durante y después del tratamiento con Fludarabina debe evitarse la vacunación con organismos vivos.

#### PRECAUCIONES:

**Manipulación y eliminación:** AGULE no debe ser manipulado por mujeres embarazadas. Se deben observar los procedimientos para una manipulación y eliminación apropiados. Estos deben regirse de acuerdo a las guías existentes para drogas citotóxicas. Cualquier material de desecho puede ser eliminado por medio de incineración.

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

Se debe evitar un cruce del tratamiento inicial con Fludarabina a clorambucilo para no responder a Fludarabina, debido a que la mayoría de los pacientes resistentes a este activo también mostraron resistencia al Clorambucilo.

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

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

En un estudio clínico no se observó afectación significativa de los parámetros farmacocinéticos después de la administración oral, con la ingestión concomitante de alimentos.

La incidencia informada de náuseas / vómitos fue superior con la formulación oral que con la I.V. Si esto presenta un problema clínico persistente se recomienda el cambio a la formulación I.V.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** Se ha demostrado que el Fosfato de Fludarabina ocasiona daños en el ADN en un test de recambio de cromátide hermana, aberraciones cromosomales en un ensayo citogenético in vitro y que aumenta la tasa de micronúcleos en el test in vivo de micronúcleos en ratas, pero se obtuvieron resultados negativos en las pruebas de mutación genética y en el test letal dominante en ratas macho. Así, el potencial mutagénico se demostró en células somáticas pero no en células germinales.

La conocida actividad del Fosfato de Fludarabina a nivel del ADN y los resultados de las pruebas de mutagenicidad conforman la base para la sospecha de un potencial tumorigeno. No se han realizado estudios en animales que directamente evalúen el problema de tumorigenicidad, ya que la sospecha de un riesgo aumentado de tumores secundarios debidos a la terapia con Fludara, puede verificarse exclusivamente a partir de datos epidemiológicos.

**Embarazo y Lactancia:** AGULE no debe emplearse durante el embarazo.

Los resultados de los estudios de embriotoxicidad en animales demostraron un potencial embriotóxico o teratogénico colocando un riesgo pertinente a los humanos al contemplar las dosis terapéuticas previstas. Los resultados de los estudios de embriotoxicidad en animales indican un potencial teratogénico para el Fosfato de Fludarabina. En vista del pequeño margen de seguridad entre las dosis teratogénicas en animales y las dosis terapéuticas en humanos, así como en analogía con otros antimetabolitos que se presume interfieren con el proceso de diferenciación, el uso terapéutico de Fludarabina se asocia con un riesgo importante de efectos teratogénicos en humanos.

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 tratante.

Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso del Fosfato de Fludarabina y sus metabolitos a través de la barrera fetoplacentaria.

Se debe discontinuar la lactancia mientras dure la terapia con Fludarabina.

Se desconoce si este fármaco se excreta por la leche materna, sin embargo, existe evidencia a partir de los datos preclínicos que el Fosfato de Fludarabina y sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche. Por lo tanto, deberá interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Fludarabina.

**Empleo en pediatría:** La inocuidad y efectividad de la Fludarabina en niños no ha sido establecida.

*Adrián Ariel Cabañas*  
Adrián Ariel Cabañas  
Apoderado  
García de Cosío 6160 - Cap.

*Adrián Ariel Cabañas*  
Adrián Ariel Cabañas  
Apoderado  
García de Cosío 6160 - Cap.

**Empleo en ancianos:** Puesto que son limitados los datos que se disponen sobre el empleo de Fludarabina en personas de más de 75 años, la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución. En pacientes con edades superiores a 70 años debe determinarse la depuración de creatinina.

**Empleo en insuficiencia renal y hepática:** No existen datos disponibles con respecto al empleo de Fludarabina en pacientes con compromiso hepático. En este grupo de pacientes, AGULE debe emplearse con precaución y administrarse si el beneficio percibido supera cualquier riesgo potencial.

La depuración corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con la depuración de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con función renal disminuida mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco (AUC de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (depuración de creatinina menor de 70 ml/min.) es limitada. Por ello, en pacientes con sospecha clínica de alteración renal o con edades superiores a 70 años, debe determinarse la depuración de creatinina. Si esta estuviera entre 30 y 70 ml/min, debería reducirse la dosis hasta en un 50 % vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con Fludarabina está contraindicado si la depuración de creatinina es <30 ml/min.

**Tolerancia local:** De acuerdo a los resultados de experimentos en animales después de la administración intravenosa del Fosfato de Fludarabina, no se espera una irritación local destacada en el sitio de la inyección. Aún en el caso de inyecciones mal colocadas, no se observó irritación local relevante después de la administración paravenosa, intraarterial e intramuscular de una solución acuosa que contiene 7,5 mg de Fosfato de Fludarabina/ml.

La similitud en la naturaleza de las lesiones observadas en el tracto gastrointestinal después de los estudios de dosificación intravenosa o intragástrica en animales apoyan la presunción que la enteritis inducida por el Fosfato de Fludarabina representa un efecto sistémico.

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

#### **EFECTOS ADVERSOS:**

Con base en la experiencia del uso intravenoso de Fludara, los efectos secundarios más comunes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre, náuseas, vómitos y diarrea y escalofríos e infección, incluyendo neumonía. Otros efectos referidos frecuentemente son edema, malestar, fatiga, debilidad, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y rash cutáneos.

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

Los efectos secundarios referidos con mayor frecuencia y aquellas reacciones más claramente relacionadas con el preparado, se enuncian más abajo según los sistemas orgánicos afectados. Sus tasas de presentación (frecuentes > 1% e infrecuentes entre > 0,1% y < 1%) se basan en datos provenientes de ensayos clínicos, independientemente de la relación causal con Fludara. Los eventos adversos raros (<0,1%) se identificarán especialmente a partir de la experiencia de post-marketing.

**Trastornos generales:** Se ha informado frecuentemente fiebre, escalofríos, infección, malestar, debilidad y fatiga.

**Sistema hemático y linfático:** En la mayoría de los pacientes tratados con Fludarabina se ha observado trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia). La supresión de la función medular puede ser grave y acumulativa. El efecto prolongado de Fludarabina sobre la disminución en el número de linfocitos T, puede llevar a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo aquellas debidas a reactivación viral latente como p. ej.: Herpes Zoster, Virus Epstein -Barr (EBV) o leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se observó la evolución de la infección / reactivación de EBV en trastornos linfoproliferativos asociados con EBV en pacientes inmunocomprometidos.

En casos poco frecuentes, se describió la aparición del síndrome mielodisplásico (MDS) en pacientes tratados con Fludarabina. La mayoría de estos pacientes también recibieron tratamiento previo, concomitante o subsiguiente con agentes alquilantes o irradiación. La monoterapia con Fludarabina no se asoció con un mayor riesgo para el desarrollo de MDS.

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

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** En algunos pacientes tratados con Fludarabina se ha observado síndrome de lisis tumoral. Esta alteración puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hematuria, cristaluria debida a uratos e insuficiencia renal. La aparición de este síndrome puede ser precedida por dolor de costado y hematuria. Se ha reportado frecuentemente la presencia de edema.

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

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

Adrián Arias Cabañas

Adrián Arias Cabañas  
Medicador  
García de Cosío 0160 - Cap.

NIPO 111-111-111  
GARCÍA DE COSÍO  
0160 - CAP.



**Sentidos específicos:** Los trastornos visuales son eventos frecuentemente informados en pacientes tratados con Fludarabina. En casos raros, se ha presentado neuritis óptica, neuropatía óptica y ceguera.

**Aparato respiratorio:** Se registran frecuentemente casos de neumonía asociados al tratamiento con Fludarabina. Las reacciones de hipersensibilidad pulmonar con Fludarabina (infiltrados pulmonares / neumonitis / fibrosis) asociados con disnea, y tos son infrecuentes.

**Tracto gastrointestinal:** Trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos, anorexia, diarrea y estomatitis son eventos frecuentes. En pacientes tratados con Fludarabina se ha reportado con poca frecuencia, sangrado gastrointestinal, especialmente relacionado con trombocitopenia.

**Aparato cardiovascular:** Se ha reportado en casos raros insuficiencia cardíaca y arritmia en pacientes tratados con Fludarabina.

**Aparato genitourinario:** En raras ocasiones se ha comunicado cistitis hemorrágica en pacientes tratados con Fludarabina.

**Piel y anexos:** Se ha reportado frecuentemente erupciones cutáneas en pacientes tratados con Fludarabina. En casos raros puede desarrollarse un síndrome de Stevens-Johnson o una necrosis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

#### **SOBREDOSIFICACION:**

En estudios de toxicidad aguda en animales, dosis únicas intravenosas de Fosfato de Fludarabina produjeron síntomas de intoxicación grave o muerte, con dosis superiores en aproximadamente dos órdenes de magnitud a la dosis terapéutica.

Como era de esperar para un compuesto citotóxico, fueron afectados la médula ósea, órganos linfoides, mucosa gastrointestinal, riñones y glándulas masculinas. En algunos pacientes se observaron severos efectos secundarios en niveles más cercanos a la dosis terapéutica recomendada (factor 3 a 4), los cuales incluyeron neurotoxicidad severa con desenlace fatal en algunas instancias.

Los estudios de toxicidad sistémica en animales después de la administración repetida de Fosfato de Fludarabina mostraron también los efectos previstos sobre los tejidos de proliferación rápida, por encima de una dosis umbral. La gravedad de las manifestaciones morfológicas aumentó con los niveles de dosis y con la duración del tratamiento, y los cambios observados fueron generalmente considerados reversibles. En principio, la experiencia disponible a partir del uso terapéutico de Fludarabina señala hacia un perfil toxicológico comparable en humanos, aunque en los pacientes se observaron efectos indeseables adicionales tales como neurotoxicidad (ver Efectos adversos)

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

**Tratamiento:** No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de Fludarabina. El tratamiento consiste en suprimir su administración e instaurar una terapia de mantenimiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666/2247.

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

#### **PRESENTACIONES:**

Envase conteniendo: 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos. Envases para uso hospitalario exclusivo conteniendo 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.**

García de Cossio 6160. CABA.

Director Técnico: Dr. Norberto Cassani - Farmacéutico.

  
Adnan Ariel Cabañas  
Apoderado  
García de Cossio 6160 - Cap.

  
García de Cossio 6160 - Cap.



6322

**Proyecto de Rótulo:**

**AGULE  
FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla contiene:

Fosfato de Fludarabina	50,00 mg
(equivalente a 39,05 mg de Fludarabina como polvo liofilizado).	
Manitol	50,00 mg
Hidróxido de sodio c.s.p. pH	

**PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 50 mg (\*).

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C**

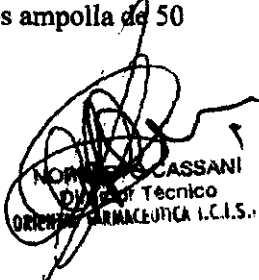
**Después de la reconstitución, AGULE deberá emplearse dentro de las siguientes 8 horas. Mantener el producto reconstituido a temperatura no mayor de 25°C.**

**Consérvese el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°**

**LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.  
García de Cossio 6160. CABA.  
Director Técnico: Dr. Norberto Cassani - Farmacéutico.**

(\* ) Rótulo válido para los envases conteniendo 1 y 5 frascos ampolla de 50 mg, y envases para uso hospitalario exclusivo conteniendo 25, 50 y 100 frascos ampolla de 50 mg.

  
NORBERTO CASSANI  
Director Técnico  
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

6322



**Proyecto de Prospecto:**

**AGULE  
FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla contiene:

Fosfato de Fludarabina	50,00 mg
(equivalente a 39,05 mg de Fludarabina como polvo liofilizado).	
Manitol	50,00 mg
Hidróxido de sodio c.s.p. pH	

La reconstitución con 2 ml de agua estéril para inyectable permite obtener una solución de 25 mg/ml de Fosfato de Fludarabina para inyección intravenosa.

**La solución obtenida debe ser usada dentro de las 8 horas a partir de su preparación.**

**ADVERTENCIA:**

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

La Fludarabina puede provocar una depresión severa de la función de la médula osea. Usada en altas dosis en pacientes con leucemia aguda estuvo asociada a 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 o más ciclos de tratamiento, por lo cual los pacientes deben ser evaluados y monitoreados para descartar hemólisis.

La combinación de Fludarabina con Pentostatina (desoxicoformicina) en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica refractaria (LLC), provocó una alta incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Por ello, no se recomienda el uso de Fludarabina en combinación con pentostatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico.

Clasificación ATC: L01BB05.

**INDICACIONES:**

AGULE está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) y para pacientes con LLC-B que no hayan respondido, o hayan empeorado, durante o después de al menos, un tratamiento que contenga un agente alquilante. AGULE está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado (Lg-NHL) en estadios 3 a 4, que no hayan respondido, o hayan empeorado, durante o después de, al menos, un tratamiento que contenga un agente alquilante.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

**FARMACODINAMIA:**

AGULE contiene fosfato de Fludarabina, un nucleótido fluorado análogo del agente antivírico vidarabina, 9-beta-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por adenosindesaminasa.

  
NORBERTO CASSANI  
Químico Técnico  
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.A.S.

El fosfato de Fludarabina se desfosforila rápidamente a 2-F-ara-A, que es captado por las células, en cuyo interior se fosforila por la acción de la desoxicitidinquinasa, transformándose en el trifosfato activo, 2 F-ara-ATP. Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido reductasa, la ADN polimerasa, la ADN-primasa y la ADN-ligasa, inhibiendo de este modo la síntesis de ADN. Adicionalmente también se produce una inhibición parcial de la ARN-polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis proteica.

Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP no están aún completamente aclarados, se piensa que los efectos sobre las síntesis de ADN; ARN y proteínas, contribuyen conjuntamente a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis del ADN el factor dominante. Además los estudios in vitro han demostrado que la exposición de linfocitos de LLC a 2 F-ara-A produce una amplia fragmentación del ADN y muerte celular característica de la apoptosis.

#### FARMACOCINÉTICA:

Farmacocinética plasmática y urinaria de Fludarabina (2F-ara-A): La farmacocinética de Fludarabina (2F-ara-A) ha sido estudiada tras administración intravenosa de fosfato de Fludarabina en inyección rápida por bolo, en infusión de corta duración, y después de infusión continua así como después de dosificación oral. La 2F-ara-A mostró un perfil farmacocinético similar en pacientes con LLC.

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

Distribución y metabolismo 2F-ara-AMP es la prodroga hidrosoluble de Fludarabina (2F-ara-A) la cual es rápida y cuantitativamente defosforilada en el organismo humano al nucleósido 2F-ara-A. Otro metabolito, la 2F-ara-A-hipoxantina, la cual representa el principal metabolito en el perro, se observó sólo en una pequeña proporción en humanos.

Tras la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m<sup>2</sup> a pacientes con LLC durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó concentraciones plasmáticas máximas promedio de 2,5-3,7 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 promedio de 4,4-4,8 µM hacia el final de la infusión. Durante un esquema de tratamiento de 5 días los niveles plasmáticos de 2F-ara-A aumentaron en un factor de aproximadamente 2. Por lo tanto, tras varios ciclos de tratamiento, puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A. Los niveles postmáximos se redujeron en 3 fases de disposición con una vida media inicial de aproximadamente 5 minutos, una vida media intermedia de 1-2 horas y una vida media terminal de aproximadamente 20 horas.

Una comparación interestudios de la farmacocinética del 2F-ara-A mostró una depuración plasmática total promedio de 79 ml/min/m<sup>2</sup> y un volumen promedio de distribución (V<sub>ss</sub>) de 83 l/m<sup>2</sup> (2,4 l/kg). Los datos mostraron una alta variabilidad interindividual. Después de la administración i.v. y oral de fosfato de Fludarabina, los niveles plasmáticos de 2 F-ara-A y las áreas bajo las curvas de tiempo de los niveles plasmáticos aumentaron linealmente con la dosis; mientras que las vidas medias, la depuración plasmática y los volúmenes de distribución permanecieron constantes independientemente de la dosis, lo que indica un comportamiento dosis lineal.

Después de la administración de dosis orales de fosfato de Fludarabina, los niveles plasmáticos máximos de 2F-ara-A alcanzaron aproximadamente un 20% - 30% de los correspondientes niveles i.v. hacia el final de la infusión y se presentaron 1-2 horas después de la dosis. La disponibilidad sistémica promedio de 2F-ara-A estuvo en el rango de 50% - 65% después de dosis únicas y repetidas y fue similar después de la ingestión de una solución o de una formulación de tableta de liberación inmediata. Después de la administración de una dosis oral de 2F-ara-AMP con la administración concomitante de alimentos se observó un ligero aumento (< 10%) de la disponibilidad sistémica (AUC), una ligera reducción de los niveles plasmáticos

6322



máximos ( $C_{máx}$ ) de 2F-ara-A y un tiempo retardado de ocurrencia de  $C_{máx}$ ; las vidas medias terminales no se vieron afectadas.

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

**Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:** No existen datos disponibles con respecto al empleo de Fludarabina en pacientes con compromiso hepático. En este grupo de pacientes, la Fludarabina debe emplearse con precaución y administrarse si el beneficio percibido supera cualquier riesgo potencial.

La depuración corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con la depuración de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con función renal disminuida mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco (AUC de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (depuración de creatinina menor de 70 ml/min.) es limitada. Por ello, en pacientes con sospecha clínica de alteración renal o con edades superiores a 70 años, debe determinarse la depuración de creatinina.

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 del trifosfato de Fludarabina 2F-ara-A es activamente transportada al interior de las células leucémicas en donde es refosforilada a monofosfato y subsiguientemente, a di y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Los niveles máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con LLC se observaron en un tiempo medio de 4 horas y mostraron una considerable variación, siendo la concentración máxima media de aproximadamente 20  $\mu$ M. Los niveles de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a los niveles máximos de 2F-ara-A en plasma, lo que indica una acumulación en los lugares diana.

La incubación in vitro de linfocitos leucémicos mostró una relación lineal entre la exposición extracelular a 2F-ara-ATP ( producto de la concentración de 2F-ara-A y el tiempo de incubación) y el aumento intracelular de 2F-ara-ATP. La eliminación de 2F-ara-ATP a partir de las células diana mostró valores promedio de vida media de 15 y 23 horas.

#### DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD:

**Toxicidad sistémica:** En estudios de toxicidad aguda en animales, dosis únicas intravenosas de fosfato de Fludarabina produjeron síntomas de intoxicación grave o muerte, con dosis superiores en aproximadamente dos órdenes de magnitud a la dosis terapéutica. Como era de esperar para un compuesto citotóxico, fueron afectados la médula ósea, órganos linfoides, mucosa gastrointestinal, riñones y gónadas masculinas. En algunos pacientes se observaron severos efectos secundarios en niveles más cercanos a la dosis terapéutica recomendada (factor 3 a 4), los cuales incluyeron neurotoxicidad severa con desenlace fatal en algunas instancias (ver sobredosificación).

Los estudios de toxicidad sistémica en animales después de la administración repetida de fosfato de Fludarabina mostraron también los efectos previstos sobre los tejidos de proliferación rápida, por encima de una dosis umbral. La gravedad de las manifestaciones morfológicas aumentó con los niveles de dosis y con la duración del tratamiento, y los cambios observados fueron generalmente considerados reversibles. En principio, la experiencia disponible a partir del uso terapéutico de AGULE señala hacia un perfil toxicológico comparable en humanos, aunque en los pacientes se observaron efectos indeseables adicionales tales como neurotoxicidad (ver "Efectos secundarios").

Los resultados de los estudios de embriotoxicidad en animales demostraron un potencial teratogénico para el fosfato de Fludarabina. En vista del pequeño margen de seguridad entre las dosis teratogénicas en animales y las dosis terapéuticas en humanos, así como en analogía con otros antimetabolitos que se presume interfieren con el proceso de diferenciación, el uso

  
NORBERTO CASSANI  
Director Técnico  
ORIENTE FARMACÉUTICA S.C.L.S.

6322



terapéutico de AGULE se asocia con un riesgo importante de efectos teratogénicos en humanos. (ver "Embarazo y lactancia")

Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso del fosfato de Fludarabina y sus metabolitos a través de la barrera fetoplacentaria.

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

La similitud en la naturaleza de las lesiones observadas en el tracto gastrointestinal después de los estudios de dosificación intravenosa o intragástrica en animales apoyan la presunción que la enteritis inducida por el fosfato de Fludarabina representa un efecto sistémico.

#### **DOSIFICACIÓN Y FORMA DE EMPLEO:**

Instrucciones especiales para la preparación de uso intravenoso: AGULE debe prepararse para inyección parenteral añadiendo, en condiciones asépticas, agua estéril para inyectables. Al reconstituirse con 2 ml de agua estéril para inyectables, el polvo sólido debe disolverse totalmente en 15 segundos como máximo.

Cada ml de la solución resultante contiene 25 mg de fosfato de Fludarabina, 25 mg de manitol e hidróxido de sodio para ajustar el Ph. En ensayos clínicos el producto ha sido diluido en 100 ó 125 ml de solución de dextrosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9%.

La preparación para uso intravenoso de AGULE no debe mezclarse con otros medicamentos.

**Adultos:** AGULE debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado, con experiencia en el tratamiento antineoplásico.

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

La dosis recomendada es de 25 mg de fosfato de Fludarabina/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por vía intravenosa, diariamente durante 5 días consecutivos en cada período de 28 días. Esto constituye un ciclo de tratamiento. El contenido del vial se disuelve con 2 ml de agua para inyección.

La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira mediante una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9%. Alternativamente, la dosis requerida aspirada en una jeringa puede diluirse en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% e infundirse durante aproximadamente 30 minutos.

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

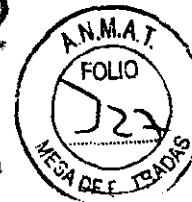
En pacientes con LLC, se recomienda administrar Fludarabina hasta que se obtenga la mejor respuesta (remisión parcial o completa, generalmente 6 ciclos) y después, suspender la administración.

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

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

Por ello, en pacientes con sospecha clínica de alteración renal o con edades superiores a 70 años, debe determinarse la depuración de creatinina. Si esta estuviera entre 30 y 70 ml/min, debería reducirse la dosis hasta en un 50% vigilando cuidadosamente los

**NORBERTO CASSANI**  
 Director Técnico  
 ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.I.S.



parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con Fludarabina está contraindicado si la depuración de creatinina es  $<30$  ml/min.

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

#### CONTRAINDICACIONES:

AGULE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes, en pacientes con función renal disminuida con depuración de creatinina  $<30$  ml/min y en pacientes con anemia hemolítica descompensada.

AGULE está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

#### ADVERTENCIAS:

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

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

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

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

Mielosupresión: En los pacientes tratados con Fludarabina 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 3-25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango de 2 - 32 días) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes ya tenían deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a los tratamientos mielosupresivos anteriores. Puede observarse mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia sea reversible en muchos casos, la administración de fosfato de Fludarabina requiere de una cuidadosa vigilancia hematológica.

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

Progresión de la enfermedad: Se ha informado frecuentemente de la progresión y transformación de la enfermedad (ej.: síndrome de Richter) en pacientes con LLC.

Transfusión de productos sanguíneos: Se han observado casos de reacción injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos hacia el huésped) tras transfusión de sangre sin irradiar a pacientes tratados con Fludarabina. Dado que con mucha frecuencia se han informado casos de desenlace fatal a consecuencia de este proceso, en aquellos pacientes que precisen transfusiones y que estén o hayan sido tratados con Fludarabina, debe tomarse en consideración únicamente el empleo de sangre previamente irradiada.

  
 NOBEN B. CASSANI  
 Director Técnico  
 ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.



**Lesiones tumorales de piel:** Se ha informado de la aparición, en algunos pacientes, de empeoramiento reversible o de exacerbación en lesiones preexistentes de cáncer de piel durante o después del tratamiento con Fludarabina.

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

**Fenómenos autoinmunes:** Se ha informado sobre la aparición durante o después del tratamiento con Fludarabina de fenómenos autoinmunes que han puesto en peligro la vida del paciente y han sido a veces fatales (p. ej. anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, púrpura trombocitopénica, pénfigo, síndrome de Evans) independientemente de la existencia o no de cualquier antecedente de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs. La mayoría de estos pacientes re-expuestos al tratamiento con Fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con Fludarabina deberán ser monitorizados cuidadosamente en relación a posibles signos de anemia hemolítica autoinmune (descenso de la hemoglobina asociado a hemólisis y resultado positivo de la prueba de Coombs). En caso de hemólisis, se recomienda suspender el tratamiento con Fludarabina. En el caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son transfusión de sangre irradiada (ver párrafo de reacción de injerto contra huésped) y la administración de corticoides.

**Anticoncepción:** Tanto las mujeres en edad de concebir como los varones en edad fértil, deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Fludarabina y los 6 meses posteriores al cese de la terapia.

**Inmunizaciones:** Durante y después del tratamiento con Fludarabina debe evitarse la vacunación con organismos vivos.

#### PRECAUCIONES:

**Manipulación y eliminación:** AGULE no debe ser manipulado por mujeres embarazadas. 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 de AGULE. 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 derrame accidental. Si la solución entrara en contacto con la piel y las mucosas, se lavará a fondo el área afectada con agua y jabón. En el caso de contacto con los ojos, se lavarán con abundante cantidad de agua. Debe evitarse también la posibilidad de inhalación.

**Interacción con otras sustancias:** En un estudio clínico en el cual se empleó Fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicoformicina), para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica refractaria (LLC), se observó una incidencia inaceptablemente alta de toxicidad pulmonar fatal. Por ello, no se recomienda el uso de AGULE en combinación con pentostatina. La eficacia terapéutica de La Fludarabina puede ser reducida por el dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina.

En un estudio clínico no se observó afectación significativa de los parámetros farmacocinéticos después de la administración oral, con la ingestión concomitante de alimentos.

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

La conocida actividad del fosfato de Fludarabina a nivel del ADN y los resultados de las pruebas de mutagenicidad conforman la base para la sospecha de un potencial tumorigeno. No se han realizado estudios en animales que directamente estudien el problema de





tumorigenicidad, ya que la sospecha de un riesgo aumentado de tumores secundarios debidos a la terapia con Fludarabina, puede verificarse exclusivamente a partir de datos epidemiológicos.

**Embarazo y Lactancia:** Se ha informado sobre un caso de empleo de fosfato de Fludarabina al principio del embarazo que provocó malformaciones óseas y cardíacas en el neonato.

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

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

**Empleo en pediatría:** La inocuidad y efectividad de AGULE en niños no ha sido establecida.

**Empleo en ancianos:** Puesto que son limitados los datos que se disponen sobre el empleo de Fludarabina en personas de más de 75 años, la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución. En pacientes con edades superiores a 70 años debe determinarse la depuración de creatinina.

**Empleo en insuficiencia renal y hepática:** No existen datos disponibles con respecto al empleo de Fludarabina en pacientes con compromiso hepático. En este grupo de pacientes, AGULE debe emplearse con precaución y administrarse si el beneficio percibido supera cualquier riesgo potencial.

La depuración corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con la depuración de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con función renal disminuida mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco (AUC de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (depuración de creatinina menor de 70 ml/min.) es limitada.

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

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS:**

Con base en la experiencia del uso intravenoso de Fludarabina, los efectos secundarios más comunes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre y escalofríos e infección, incluyendo neumonía. Otros efectos referidos frecuentemente son edema, malestar, fatiga, debilidad, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y rash cutáneos.

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

Los efectos secundarios referidos con mayor frecuencia y aquellas reacciones más claramente relacionadas con el preparado, se enuncian más abajo según los sistemas orgánicos afectados. Sus tasas de presentación (frecuentes  $\geq 1\%$ , infrecuentes  $\geq 0,1\%$  y  $\leq 1\%$ ) se basan en datos provenientes de ensayos clínicos, independientemente de la relación causal con Fludarabina. Los eventos adversos raros (<0,1%) se identificaron especialmente a partir de la experiencia de post-marketing.

**Trastornos generales:** Se ha informado frecuentemente fiebre, escalofríos, infección, malestar, debilidad y fatiga.

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

ROBERTO MASSANI  
Director Técnico  
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.



En casos raros se ha descrito la ocurrencia de síndrome mielodisplásico (SMD) en pacientes tratados con Fludarabina. La mayoría de estos pacientes también había recibido de manera previa, concomitante o subsecuente tratamiento con agentes alquilantes o irradiación. La monoterapia con Fludarabina no se ha asociado con un riesgo aumentado de desarrollar SMD. En casos aislados se ha observado fenómenos autoinmunes clínicamente significativos (ver Advertencias).

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** En algunos pacientes con LLC tratados con Fludarabina se ha observado síndrome de lisis tumoral. Esta alteración puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hematuria, cristaluria (uratos) e insuficiencia renal aguda. La aparición de este síndrome puede ser precedida por dolor lumbar y hematuria. Se ha reportado frecuentemente la presencia de edema. Son infrecuentes los cambios en los niveles las enzimas hepáticas y pancreáticas.

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

**Sentidos específicos:** Los trastornos visuales son eventos frecuentemente informados en pacientes tratados con Fludarabina. En casos raros, se ha presentado neuritis óptica, neuropatía óptica y ceguera.

**Aparato respiratorio:** Se registran frecuentemente casos de neumonía asociados al tratamiento con Fludarabina. Las reacciones de hipersensibilidad pulmonar con Fludarabina (infiltrados pulmonares / neumonitis / fibrosis) asociados con disnea, y tos son infrecuentes.

**Tracto gastrointestinal:** Trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos, anorexia, diarrea y estomatitis son eventos frecuentes. En pacientes tratados con Fludarabina se ha reportado, infrecuentemente, sangrado gastrointestinal, especialmente relacionado con trombocitopenia.

**Aparato cardiovascular:** Se ha reportado en casos raros insuficiencia cardíaca y arritmia en pacientes tratados con Fludarabina.

**Aparato genitourinario:** En raras ocasiones se ha comunicado cistitis hemorrágica en pacientes tratados con Fludarabina.

**Piel y anexos:** Se ha reportado frecuentemente erupciones cutáneas en pacientes tratados con Fludarabina. En casos raros puede desarrollarse un síndrome de Stevens-Johnson o una necrosis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

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

**Tratamiento:** No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de Fludarabina. El tratamiento consiste en suprimir su administración e instaurar una terapia de mantenimiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del :

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666.

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

**MORBERTO CASSANI**  
 Director Técnico  
 ORIENTA FARMACÉUTICA S.C.S.A.

6322



**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

La estabilidad del producto como polvo liofilizado sólido, conservado en viales de vidrio, es de 24 meses a temperaturas no superiores a 30°C.

**Después de la reconstitución, AGULE deberá emplearse dentro de las siguientes 8 horas. Mantener el producto reconstituido a temperatura no mayor de 25°C.**

AGULE no contiene ningún conservante antimicrobiano.

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

Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Consérvese el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°**

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 1 y 5 frascos ampolla de 50 mg.

Envases para uso hospitalario exclusivo conteniendo 25, 50 y 100 frascos ampolla de 50 mg.

**LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.**

**García de Cossio 6160. CABA.**

**Director Técnico: Dr. Norberto Cassani - Farmacéutico.**

  
NORBERTO CASSANI  
Director Técnico  
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021493-08-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **6322**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I. 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: AGULE

Nombre/s genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43 AVELLANEDA, PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DE LA FORMA COMPRIMIDOS), VILLEGAS 1320/1510 SAN JUSTO LA MATANZA, PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DE LA FORMA POLVO LIOFILIZADO) Y GARCÍA DE COSSIO 6160, CIUDAD DE BUENOS AIRES (ESTUCHADO ALTERNATIVO DE BLÍSTER Y DE LOS FRASCOS AMPOLLA).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: AGULE.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) DE CELULAS B REFRACTARIAS A UN REGIMEN DE POR LO MENOS UN AGENTE ALQUILANTE ESTANDAR. LA EFECTIVIDAD DE FLUDARABINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA NO REFRACTARIA O NO TRATADA PREVIAMENTE NO HA SIDO ESTABLECIDA.

Concentración/es: 10.0 MG de FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 10.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.0 MG, CROSCARMELOSA SODICA 1.0 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.0 MG, CELLACTOSE 80 176.0 MG, OPADRY WHITE 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: POR 15, 20, 30, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 15, 20, 30, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: AGULE.

Clasificación ATC: L01BB05.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA DE CELULAS B (LLC) Y PARA PACIENTES CON LLC -B QUE NO HAYAN RESPONDIDO, O HAYAN EMPEORADO, DURANTE O DESPUES DE AL MENOS UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA UN AGENTE ALQUILANTE. ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE BAJO GRADO (LG-NHL) EN ESTADIOS 3 O 4 QUE NO HAYAN RESPONDIDO, O HAYAN EMPEORADO, DURANTE O DESPUES DE AL MENOS UN TRATAMIENTO QUE CONTENGA UN AGENTE ALQUILANTE.

Concentración/es: 50.0 MG de FLUDARABINA FOSFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUDARABINA FOSFATO 50.0 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. - PH, MANITOL 50.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

59



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

Vía/s de administración: IV O POR INFUSIÓN.

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

Presentación: POR 1, 5, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA de 50 mg (LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 1, 5, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA de 50 mg (LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses

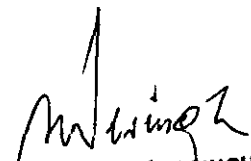
Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I. S.A. el Certificado N° **55828**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de **19** **OCT** **2010** de \_\_\_\_ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**6322**

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