



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-69617060-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-69617060-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLURADOSA / FLUDARABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / FLUDARABINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 50.978.

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 1º. – Autorízase a la firma GP PHARM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLURADOSA / FLUDARABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO /

FLUDARABINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-77827577-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-77827491-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.978, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-69617060-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.10.14 16:55:15 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.10.14 16:55:17 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**FLURADOSA®**  
**FLUDARABINA FOSFATO 50 mg**  
 Inyectable liofilizado  
**USO INTRAVENOSO SOLAMENTE**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**ADVERTENCIA:** FLURADOSA inyectable liofilizado debe administrarse bajo supervisión de un profesional calificado con experiencia en el uso de terapias anti-neoplásicas. FLURADOSA inyectable liofilizado, puede ocasionar mielosupresión severa. Utilizado en dosis altas durante estudios de rangos de dosis en pacientes con leucemia aguda, FLURADOSA fue asociado con severos trastornos neurológicos, incluso ceguera, coma y muerte. Esta severa toxicidad del sistema nervioso central se produjo en 36 % de los pacientes tratados con dosis aproximadamente cuatro veces más altas (96 mg/m<sup>2</sup> por día, durante 5 - 7 días) que la recomendada. Raramente ( $\leq 2$  %) se ha reportado toxicidad severa similar a la del sistema nervioso central en pacientes tratados con dosis que se encontraban dentro del rango de dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica. Se reportaron casos con riesgos de muerte y a veces anemia autoinmune hemolítica fatal durante uno o varios ciclos de tratamiento con FLURADOSA. Se debería controlar a los pacientes en tratamiento con FLURADOSA inyectable liofilizado y monitorearlos por posibles hemólisis. Durante un estudio clínico en el que se empleó FLURADOSA INYECTABLE en combinación con pentostatin (deoxicoformicina) para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC), hubo una toxicidad pulmonar fatal inaceptablemente alta. Por lo tanto, **no se recomienda el uso de FLURADOSA inyectable liofilizado en combinación con pentostatin.**


**COMPOSICIÓN:**Cada frasco ampolla de **FLURADOSA**, inyectable liofilizado contiene:

Fludarabina fosfato	50 mg,
Excipientes:	
Manitol	50 mg,
Hidróxido de sodio	c.s.p. pH 7.7

**CÓDIGO ATC: L01BB05****DESCRIPCIÓN:**

**FLURADOSA** inyectable liofilizado contiene Flurarabina fosfato, un nucleótido fluorinado análogo del agente antiviral vidarabina, 9- $\beta$ -D-arabinofuranosiladenina (ara-A), relativamente resistente a la deaminación por deaminasa de adenosida. Cada vial con liofilizado estéril contiene 50 mg del principio activo Flurarabina fosfato, 50 mg de manitol e hidróxido de sodio para ajustar a pH 7,7. El pH del producto terminado varía entre 7,2 y 8,2. La reconstitución con 2 ml de agua estéril para inyectables USP da como resultado una solución que contiene 25 mg/ml de Flurarabina para administración intravenosa.

1/11

  
 Juan Braver  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.

  
 Carlos Donolo  
 Farmacéutico - M.N. 8738  
 Director Técnico  
 GP Pharm S.A.


IF-2021-70618973-APN-DGA#ANMAT

El nombre químico de Flurarabina es 9H-Purin-6-amina-, 2-fluoro-9-(5-o-fosfono-β-D-arabinofuranosil).

#### FARMACOLOGIA CLINICA:

La Flurarabina se desfosforila rápidamente en 2-fluoro-ara-A y luego la quinasa deoxicitadina lo fosforila en trifosfato activo, 2-fluoro-ara-ATP, dentro de la misma célula. Este metabolito actúa inhibiendo la alfa polimerasa del ADN, la reductasa ribonucleótida y la primasa del ADN, inhibiendo de este modo la síntesis del ADN. El mecanismo de acción de este antimetabolito no está completamente caracterizado y puede llegar a incluir varios aspectos. Estudios en Fase I en humanos demostraron que minutos después de realizada la infusión, la fludarabina fosfato se convierte rápidamente en metabolito activo, 2-fluoro-ara-A. Por esta razón los estudios de farmacología clínica se concentraron en la farmacocinética del 2-fluoro-ara-A. En un estudio realizado en cuatro pacientes tratados con 25 mg/m<sup>2</sup> por día durante cinco días, la vida media del 2-fluoro-ara-A fue de aproximadamente 10 horas. La depuración promedio del plasma total fue de 8,9 L/hr/m<sup>2</sup> y el volumen promedio de distribución de 98 L/m<sup>2</sup>. Aproximadamente el 23 % de la dosis fue eliminada en la orina como 2-fluoro-ara-A sin cambio. La C<sub>max</sub> promedio después de la dosis del Día 1 fue de 0,57 µg/mL y después de la dosis del Día 5 fue de 0,54 µg/mL. Además de la C<sub>max</sub> promedio, no se dispone de otra información sobre los parámetros farmacocinéticos que siguieron a la dosis posterior del Día 5 de 0,25 µg/mL. Se demostró que la depuración total de la 2-fluoro-ara-A en el organismo se produce en relación inversa con la creatinina del plasma, lo que sugiere que la eliminación del compuesto se realiza por vía renal. Se evidenció relación entre el grado de recuento total de granulocitos al nadir y el área aumentada por debajo de la curva concentración/tiempo (AUC). Se realizaron dos estudios abiertos con FLURADOSA INYECTABLE en un solo brazo, en pacientes con leucemia linfocítica crónica refractaria en un régimen que contenía por lo menos un agente alquilante estándar anterior. En un estudio realizado con 48 pacientes fueron tratados con una dosis diaria de 22 - 40mg/m<sup>2</sup> durante 5 días. Y otro estudio realizado con 31 pacientes tratados con una dosis diaria de 15 - 25mg/m<sup>2</sup> durante 5 días cada 28 días. La relación de respuesta objetiva general fue de 48 % y 32 % respectivamente. La relación de respuesta total en ambos estudios fue de 13 %; la relación de respuesta parcial de los estudios realizados en el MDAH fue de 35 % y de los realizados en el SWOG 19 %. Estas relaciones de respuesta fueron obtenidas mediante el empleo de criterios de respuesta estandarizados desarrollados por el Grupo de Trabajo sobre la leucemia linfocítica crónica del Instituto Nacional del Cáncer, y se obtuvieron a partir del estudio en pacientes pre-tratados. FLURADOSA inyectable liofilizado logra inducir una relación de respuesta significativa en pacientes refractarios, y esto sugiere una mínima resistencia cruzada a los agentes anti LLC comúnmente usados. La duración media de respuesta en los estudios realizados en MDAH y SWOG fue de 7 semanas (rango de 1 a 68 semanas) y de 21 semanas (rango de 1 a 53 semanas), respectivamente. La duración media del control de la enfermedad fue de 91 semanas en MDAH y 65 semanas en SWOG. La supervivencia media de todos los pacientes con LLC refractaria tratados con FLURADOSA INYECTABLE fue de 43 semanas y de 52 semanas en los estudios realizados en MDAH y en SWOG respectivamente. Se evolucionó hacia la Etapa II o más en 7 pacientes con respuesta de un grupo de 12 en MDAH (57 %) y en 5 pacientes con respuesta de un grupo de 7 en SWOG (71 %) que se encontraban en el inicio de la Etapa III o IV. Durante estudios combinados que se llevaron a cabo con un subgrupo de pacientes anémicos, la concentración media de hemoglobina mejoró de 9,0 g/dL a 11,8 g/dL desde el inicio hasta el momento de la respuesta. Del mismo modo, en un

2/11

  
**Juan Braver**  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.

  
**Carlos Donolo**  
 Farmacéutico - M.N. 8738  
 Director Técnico  
 GP-Pharm S.A.  
 IF-2021-70618973-GP-Pharm S.A. ANMAT

subgrupo de pacientes con trombocitopenia inicial se mejoró el recuento promedio de plaquetas de 63500/mm<sup>3</sup> a 103300/mm<sup>3</sup> en el momento de la respuesta.

#### INDICACIONES Y USO:

FLURADOSA inyectable liofilizado está indicado para el tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B en los que no se obtuvo respuesta o bien cuya enfermedad progresó durante el tratamiento con un régimen que contenía por lo menos un agente alquilante estándar. Aún no han sido probadas la seguridad y la eficiencia de FLURADOSA inyectable liofilizado en pacientes con LLC sin tratamiento previo o no refractaria.

#### CONTRAINDICACIONES:

FLURADOSA inyectable liofilizado está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a alguno de sus componentes.

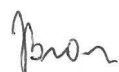
Insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min.


- Anemia hemolítica descompensada.
- Embarazo.
- Lactancia La fludarabina está contraindicada en madres en periodo de lactancia debido al potencial de reacciones adversas graves de la fludarabina en niños lactantes.

#### ADVERTENCIAS:

(Ver cuadro ADVERTENCIAS). Existen claros efectos tóxicos que dependen de la dosis de FLURADOSA INYECTABLE. Los niveles de dosis (96 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 5 días) aproximadamente 4 veces superiores a los recomendados para la LLC (25 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 5 días) fueron asociados con un síndrome que se caracteriza por la ceguera tardía, coma y muerte. Los síntomas aparecieron entre los 21 y 60 días siguientes a la última dosis. Trece pacientes (36 %) de los 36 que recibieron FLURADOSA INYECTABLE en dosis altas (96 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 5 días) desarrollaron esta severa toxicidad neuronal. Este síntoma se repitió en pocas ocasiones en pacientes tratados con la dosis dentro del rango recomendado para LLC 25 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 5 días cada 28 días. Se desconoce el efecto que la administración crónica de FLURADOSA INYECTABLE puede causar sobre el sistema nervioso central; sin embargo, los pacientes recibieron la dosis recomendada en terapias de hasta 5 cursos. Se reportó severa depresión de la médula ósea, anemia notable, trombocitopenia y neutropenia en pacientes tratados con FLURADOSA INYECTABLE. En un estudio en Fase I sobre pacientes con tumor sólido, el tiempo medio de recuento al nadir fue de 13 días (rango 3 - 25 días) para granulocitos y de 16 días (rango 2 - 32) plaquetas. La mayoría de los pacientes tenían principio de insuficiencia hematológica ya sea como resultado de la enfermedad o bien como resultado de una terapia previa que suprimía la médula ósea. Puede notarse supresión acumulativa de la médula ósea. A menudo esta supresión es reversible si ocurre durante la quimioterapia inducida, la administración de FLURADOSA inyectable liofilizado requiere un cuidadoso seguimiento hematológico. Se reportaron casos con riesgo de muerte y a veces anemia hemolítica autoinmune que sucedieron después de uno o varios ciclos de tratamiento con FLURADOSA INYECTABLE en pacientes con o sin antecedentes de anemia hemolítica autoinmune o test de Coom positivo, que pueden o no estar en remisión de la enfermedad. Los esteroides pueden o no ser efectivos para controlar estos episodios hemolíticos. La mayoría de los pacientes en

3/11

  
 Juan Braver  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.

  
 Carlos Donolo  
 Farmacéutico, M.N. 8738  
 Director Técnico  
 GP Pharm S.A.

IF-2021-70618973-APN-DICIA/ANMAT

los que se hizo un nuevo intento con FLURADOSA INYECTABLE desarrollaron recurrencia en el proceso hemolítico. Aún no ha sido identificado el o los mecanismos que predisponen al paciente a desarrollar esta complicación. Se deben realizar evaluaciones y cuidadosos seguimientos por hemólisis a los pacientes en tratamiento con FLURADOSA inyectable. En pocas ocasiones se observó enfermedad graft-versus-host<sup>(1)</sup> asociada con las transfusiones, después que se realizaron transfusiones de sangre de pacientes que habían sido tratados con FLURADOSA INYECTABLE. Por lo tanto, se deben realizar las consideraciones necesarias cuando se decida emplear productos de sangre irradiada en pacientes que necesitan transfusiones mientras están en tratamiento con FLURADOSA INYECTABLE. En un ensayo clínico se utilizó FLURADOSA INYECTABLE en combinación con pentostatin (deoxicoformicina) para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica refractaria (LLC), hubo una inaceptable gran incidencia de toxicidad pulmonar fatal. En consecuencia, no se recomienda el uso de FLURADOSA inyectable liofilizado en combinación con pentostatin. En dos ensayos clínicos sobre 133 pacientes con LLC se produjeron 29 muertes. Aproximadamente 50 % de las muertes se debieron a la infección y 25 % a la enfermedad progresiva.

Embarazo, Categoría D: La administración de FLURADOSA inyectable liofilizado durante el embarazo puede causar daño al feto. FLURADOSA fue teratogénica en ratas y en conejos. Se administró FLURADOSA INYECTABLE endovenosa a ratas que se encontraban entre el sexto y el decimoquinto día de gestación, en dosis de 0 mg/kg/día, 1 mg/kg/día, 10 mg/kg/día o 30 mg/kg/día. A los 10 y 30 mg/kg/día se observó una incrementada incidencia de varias malformaciones óseas en ratas. Se administró FLURADOSA endovenosa a conejos que se encontraban entre el sexto y el decimoquinto día de gestación, en dosis de 0 mg/kg/día, 1 mg/kg/día, 5 mg/kg/día o 8 mg/kg/día. Los efectos teratogénicos relacionados con la droga manifestados por deformaciones externas y malformaciones óseas fueron observados en los conejos a los 5 mg/kg/día y 8 mg/kg/día. No se observaron muertes o efectos tóxicos relacionados con la droga en los pesos de las madres o los fetos. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Si se empleara FLURADOSA inyectable liofilizado durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras recibe esta droga, debe ser informada del daño potencial en el feto. Las mujeres que pudieran quedar embarazadas deben ser prevenidas para evitar el embarazo.

(1) Enfermedad producida cuando tejidos o células trasplantadas atacan inmunológicamente las células o tejidos del receptor.

#### PRECAUCIONES:

**General:** FLURADOSA inyectable liofilizado es un potente agente antineoplásico con posibles efectos tóxicos laterales importantes. Los pacientes en tratamiento deben controlarse de cerca por signos de toxicidad hematológica o no hematológica. Se recomienda realizar recuentos periódicos de glóbulos periféricos para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia o trombocitopenia. El síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con FLURADOSA INYECTABLE fue reportado in pacientes con LLC que tenían tumores de gran peso. Debido a que FLURADOSA INYECTABLE puede inducir una respuesta hasta en la primer semana de tratamiento, se deben tomar las precauciones necesarias en los pacientes que pudieran desarrollar esta complicación.

No existe información apropiada sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal. FLURADOSA inyectable liofilizado debe ser administrada con precaución a pacientes con insuficiencia renal. Se observó que la eliminación total de 2-fluoro-ara-A en el organismo se produce en relación inversa con la creatinina del suero, lo que sugiere la eliminación del compuesto por vía renal.

4/11



Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
IF-2021-70618973-APD-GA-ANMAT  
Director de Área  
GP Pharm S.A.

**Pruebas de Laboratorio:** Se debe controlar en forma regular el perfil hematológico (neutrófilos y plaquetas particularmente) de los pacientes en tratamiento a los efectos de determinar el grado de supresión hemopoyética.

**Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

**Fluradosa** puede reducir la capacidad de conducir y utilizar maquinarias, dado que se ha observado que puede producir alteraciones visuales, convulsiones, agitación, debilidad, fatiga.

**Interacciones Medicamentosas:**

El empleo de FLURADOSA en combinación con pentostatin **no** está recomendado debido al riesgo de toxicidad pulmonar severa (ver ADVERTENCIAS). La eficacia terapéutica de Fluradosa puede ser reducida con Dipyridamol y otros inhibidores de la recepción de adenosina. Ensayos clínicos y pruebas *in vitro* mostraron que fludarabina en combinación con citarabina, aumentaron en células leucémicas la concentración máxima intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina).

**Carcinogénesis:** No se ha llevado a cabo ningún estudio de carcinogenicidad en animales tratados con FLURADOSA INYECTABLE.

**Mutagénesis:** Se ha observado que la FLURADOSA INYECTABLE no es mutagénica a varias cadenas de Salmonella typhimurium, incluyendo TA-98, TA-100, TA-1535 y TA-1537. También se observó que no es mutagénica a las células del ovario del hamster chino (CHO) en el locus hipoxantinaguaninafosforibosiltransferasa (HGPRT) con y sin activación metabólica. Se observaron aberraciones a nivel de cromosomas en un ensayo *in vitro* con células CHO con activación metabólica. Al realizar un ensayo de intercambio de par cromátide (SCE) *in vitro* con y sin activación metabólica, se determinó que FLURADOSA causa intercambios aumentados de par cromátide. También se observó que es mutagénica en dosis de hasta 1000 mg/kg, así lo indica el aumento en el número de eritrocitos micronucleados en el test de micronúcleo de ratón.

**Trastornos de la Fertilidad:** Mujeres en edad fértil, deben estar informadas sobre los posibles riesgos para el feto, ya que puede causar daño al mismo. Los estudios realizados en ratones, ratas y perros demostraron los efectos adversos en el sistema reproductor masculino relacionados con la dosis. En ratones y ratas se observó disminución del peso medio testicular; en perros, tendencia a la disminución de peso testicular; y en ratas, ratones y perros degeneración y necrosis del epitelio espermatogénico de los testes. Aún no se han evaluado los efectos adversos en la fertilidad en humanos.

Tanto mujeres como varones en edad fértil, sexualmente activos, deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas, desde el inicio del tratamiento y hasta 6 meses luego de haber finalizado y/o interrumpido el mismo.


**Embarazo:** Categoría D (ver ADVERTENCIAS).


**Lactancia:** Se desconoce si esta droga se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y a las potenciales reacciones adversas de FLURADOSA inyectable liofilizado en lactantes, se debería decidir entre discontinuar la lactancia o discontinuar la droga teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

**Uso Pediátrico:** La seguridad y la eficiencia de FLURADOSA INYECTABLE en niños aún no han sido probadas.

**REACCIONES ADVERSAS:**

5/11

  
**Juan Braver**  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.

  
**Carlos Donolo**  
 Farmacéutico - M.N. 8738  
 Director Técnico  
 GP-Pharm S.A. #ANMAT  
 IF-2021-70618973-APN-DGA

Los episodios adversos más comunes son mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), neumonía, tos, fiebre y escalofríos, infección, náuseas, diarrea y vómitos. También se han reportado episodios de malestar, fatiga, mucositis, estomatitis, edema, escalofríos, neuropatía periférica, alteraciones de la visión, erupciones cutáneas, anorexia y debilidad. Pacientes con LLC tratados con FLURADOSA INYECTABLE sufrieron infecciones serias. Los episodios adversos que se reportaron con mayor frecuencia y que se remiten más claramente a la droga se listan a continuación según el sistema al que afectan.

**Sistema Hematopoyético:** Se reportaron episodios hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y/o anemia) en la mayoría de los pacientes con LLC tratados con FLURADOSA INYECTABLE. Durante el tratamiento con FLURADOSA INYECTABLE de 133 pacientes con LLC. En 59 % de los pacientes el recuento total de neutrófilos disminuyó a menos de 500/mm<sup>3</sup>. En 60 % de los pacientes, la hemoglobina disminuyó por lo menos 2 g/100 de los valores previos al inicio del tratamiento. En 55 % de los pacientes, el recuento de plaquetas disminuyó por lo menos en 50 %. La mielosupresión puede ser severa y acumulativa. En un paciente con LLC tratado con FLURADOSA se reportó fibrosis de médula. Pacientes tratados con FLURADOSA sufrieron riesgo de muerte y a veces anemia hemolítica fatal (ver ADVERTENCIAS). La mayoría de los pacientes que repitieron el tratamiento con FLURADOSA inyectable liofilizado desarrolló recurrencia en el proceso hemolítico.

**Metabolismo:** Se reportó síndrome de lisis tumoral en pacientes con LLC tratados con FLURADOSA. Esta complicación puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hipercaliemia, hematuria, cristaluria de urato e insuficiencia renal. Las primeras manifestaciones de este síndrome pueden estar dadas por dolor en el costado y hematuria.

**Sistema Nervioso:** (ver ADVERTENCIAS) Debilidad objetiva, agitación, confusión, molestia visual y coma han sido reportados en pacientes con LLC tratados con FLURADOSA INYECTABLE en la dosis recomendada. Se observó neuropatía periférica y se reportó un caso de inhabilidad para flexionar la muñeca por parálisis del nervio flexor.

**Sistema Respiratorio:** Una manifestación frecuente de infección, neumonía, se observó en el 16 % y el 22 % de los pacientes con LLC tratados con FLURADOSA en el MDAH y el SWOG respectivamente. Se observaron reacciones de hipersensibilidad pulmonar al FLURADOSA INYECTABLE caracterizada por disnea, tos e intersticio en pulmón.

**Sistema Digestivo:** Pacientes tratados con FLURADOSA manifestaron molestias gastrointestinales tales como náusea y vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis y hemorragia intestinal.


**Sistema Circulatorio:** Se reportaron edemas con frecuencia. Un paciente desarrolló efusión pericardíaca posiblemente relacionada al tratamiento con FLURADOSA. Ningún otro episodio cardiovascular fue relacionado con la droga.


**Aparato Genitourinario:** Se reportaron pocos casos de cistitis hemorrágica en pacientes tratados con FLURADOSA.

**Piel:** Toxicidad en la piel, que consistió primeramente en erupciones cutáneas, se reportó en pacientes tratados con FLURADOSA. La información presentada en el cuadro proviene de 133 pacientes con LLC que recibieron FLURADOSA INYECTABLE durante los estudios realizados en el MDAH y el SWOG.

**PORCENTAJE DE PACIENTES CON LLC QUE REPORTARON EVENTOS ADVERSOS  
NO HEMATOLÓGICOS**

6/11

  
Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.


  
Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP-Pharm S.A.


IF-2021-70618973-APN-DCPA#ANMAT



EVENTOS ADVERSOS	MDAH (N = 101)	SWOG (N = 32)
CUALQUIER EVENTO ADVERSO	88 %	91 %
TODO EL CUERPO	72	84
FIEBRE	60	69
ESCALOFRÍOS	11	19
FATIGA	10	38
INFECCIONES	33	44
DOLOR	20	22
MALESTAR	8	6
ALOPECIA	1	13
DIAFORESIS	0	3
ANAFILAXIS	1	0
HEMORRAGIA	1	0
HIPERGLICEMIA	1	6
DESHIDRATACIÓN	1	0
NEUROLÓGICOS	21	69
DEBILIDAD	9	65
PARESTESIA	4	12
DOLOR DE CABEZA	3	0
MOLESTIA VISUAL	3	15
PÉRDIDA DE CABELLO	2	6
PROBLEMAS DE SUEÑO	1	3
DEPRESIÓN	1	0
SÍNDROME CEREBRAL	1	0
DISMINUCIÓN MENTAL	1	0
RESPIRATORIOS	35	69
TOS	10	44
NEUMONÍA	16	22
DISNEA	9	22
SINUCITIS	5	0
FARINGITIS	0	9
INFECCIÓN RESPIRATORIA SUPERIOR	2	16

7/11


  
**JUAN BRAVER**  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.


  
**Carlos Donolo**  
 Farmacéutico - M.N. 8738  
 Director Técnico  
 GP Pharm S.A.

IF-2021-70618973-APN-DIC/ANMAT

**PORCENTAJE DE PACIENTES CON LLC QUE REPORTARON EVENTOS ADVERSOS NO HEMATOLÓGICOS**

<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>MDAH (N = 101)</b>	<b>SWOG (N = 32)</b>
NEUMONITIS ALÉRGICA	0	6
EPISTASIS	1	0
HEMOPTISIS	1	6
BRONQUITIS	1	0
HIPOXIA	1	0
<b>GASTROINTESTINAL</b>	<b>46</b>	<b>63</b>
NAUSEA / VÓMITOS	36	31
DIARREA	15	13
ANOREXIA	7	34
ESTOMATITIS	9	0
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	3	13
ESOFAGUITIS	3	0
MUCOSITIS	2	0
INSUFICIENCIA HEPÁTICA	1	0
TEST FUNCIÓN HEPÁTICA ANORMAL	1	3
COLELITIASIS	0	3
CONSTIPACIÓN	1	3
DISFAGIA	1	0
<b>DERMATOLÓGICOS</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
ERUPCIONES CUTÁNEAS	15	15
PRURITO	1	3
SEBORREA	1	0
<b>GENITOURINARIOS</b>	<b>12</b>	<b>22</b>
DISURIA	4	3
INFECCIÓN URINARIA	2	15
HEMATURIA	2	3
INSUFICIENCIA RENAL	1	0
TEST FUNCIÓN RENAL ANORMAL	1	0
PROTEINURIA	1	0

  
**Juan Braver**  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.

  
**Carlos Donolo**  
 Farmacéutico - M.N. 8738  
 IF-2021-70618973-APN-Dirección de Medicamentos  
 GP Pharm S.A.

PORCENTAJE DE PACIENTES CON LLC QUE REPORTARON EVENTOS ADVERSOS NO HEMATOLÓGICOS		
EVENTOS ADVERSOS	MDAH (N = 101)	SWOG (N = 32)
INSEGURIDAD	0	3
CARDIOVASCULARES	12	38
EDEMA	8	19
ANGINA	0	6
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	0	3
ARRITMIA	0	3
TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR	0	3
INFRACCIÓN DE MIOCARDIO	0	3
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	1	3
FLEBITIS	1	3
ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO	1	0
ANEURISMA	1	0
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	0	3
OSEOS / MUSCULARES	7	16
MIALGIA	4	16
OSTEOPOROSIS	2	0
ARTRALGIA	1	0
SÍNDROME DE TUMOR LISIS	1	0


Más de 3000 pacientes recibieron FLURADOSA INYECTABLE en ensayos con otras leucemias, linfomas y otros tumores sólidos. El espectro de efectos adversos reportados durante estos ensayos fue consistente con la información detallada en el cuadro.

**SOBREDOSIS:**

Dosis altas de FLURADOSA inyectable liofilizado (ver ADVERTENCIAS) fueron asociadas a toxicidad irreversible en el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte. Las altas dosis también fueron asociadas a trombocitopenia y neutropenia severas debido a la supresión de médula ósea. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de FLURADOSA inyectable liofilizado. El tratamiento consiste en suspender la droga y realizar terapia de soporte.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

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

  
**Juan Braver**  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.

  
**Carlos Donolo**  
 Farmacéutico - M.N. 8738  
 IF-2021-7061897-B-AR-PT-DC-#ANMAT  
 GP Pharm S.A.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.  
 Oportativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

##### Dosis Usual:

La dosis recomendada de **FLURADOSA** inyectable liofilizado es 25 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en aproximadamente 30 minutos diarios durante 5 días consecutivos. Cada curso de 5 días de tratamiento debe comenzar cada 28 días. La dosificación puede disminuirse o demorarse según haya evidencia de toxicidad hematológica o no hematológica. El profesional debe considerar demorar o bien suspender la droga si hubiera toxicidad. Algunas condiciones clínicas pueden predisponer el aumento de toxicidad causada por **FLURADOSA** inyectable liofilizado. Estas condiciones incluyen edad avanzada, insuficiencia renal, mielosupresión. Se debe controlar cuidadosamente a este tipo de pacientes por toxicidad excesiva y modificar la dosis según corresponda. Aún no se ha establecido con claridad la duración óptima del tratamiento. Se recomienda administrar tres ciclos adicionales de **FLURADOSA** después de haber logrado la respuesta máxima y recién entonces suspender la droga.

##### Preparación de las Soluciones:

**FLURADOSA** inyectable liofilizado debe prepararse para uso parenteral mediante el agregado aséptico de agua estéril para soluciones inyectables según USP. Reconstituida con 2 ml de agua estéril para soluciones inyectables USP el liofilizado se debe disolver totalmente en no más de 15 segundos. Cada mililitro de la solución resultante contendrá 25 mg de **FLURADOSA**, 25mg de manitol e hidróxido de sodio para ajustar a pH 7,7. El rango de pH para el producto final es 7,2 - 8,2. En los ensayos clínicos el producto se diluyó en 100cc o 125cc de 0,5 % dextrosa inyectable USP o en 0,9 % cloruro de sodio USP.

**FLURADOSA** inyectable liofilizado reconstituido no contiene conservantes antimicrobianos y por lo tanto debe utilizarse dentro de las 8 horas de realizada la reconstitución. Se deben tener especial cuidado en preservar la esterilidad de las soluciones preparadas. Los productos con drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de ser administrados, por partículas extrañas y cambios de coloración.

##### Manejo y Disposición:

Se deben tener en cuenta los procedimientos para el correcto manejo y disposición. Se debe prestar atención a la reglamentación emitida para el manejo y disposición de drogas citotóxicas. Varias reglamentaciones al respecto ya han sido publicadas. No existe consenso general que recomiende que todos los procedimientos publicados son los adecuados. Se deben tomar las precauciones necesarias para el manejo y la preparación de la solución de **FLURADOSA** inyectable liofilizado. Se recomienda usar guantes de látex y protectores oculares para evitar la exposición en caso de rotura de un vial u otro derrame accidental. Si la solución entra en contacto con la piel o las membranas mucosas, lavar bien con agua y jabón; lavar los ojos con agua común. Evitar la inhalación y el contacto directo con la piel o las membranas mucosas.

##### Presentación:

**FLURADOSA** inyectable liofilizado se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla.

10/11



Juan Braver  
 Apoderado  
 GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo  
 Farmacéutico - M.N. 8738  
 IF-2021-70618973-APN-DIC-#AQM  
 GP Pharm S.A.

El frasco debe ser inspeccionado para observar si hay roturas o filtraciones de líquido antes de retirarlo de su soporte plástico.

Si el envase estuviera deteriorado, consulte con su médico tratante sin abrirlo para proceder a descartar el mismo de una manera correcta y segura.

**Conservación:** Almacenar en su envase original a temperatura ambiente controlada (Menor a 30°C). Protegido de la luz.

**Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños**

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

Ante cualquier duda llamar a 0800-777-0018

E.M.A.M.S. Certificado N°50.978


**GP PHARM S.A.**


Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

11/11

  
Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

  
Carlos Donolo  
IF-2021-70618973-APN-Farmacéutico  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-69617060 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.23 19:27:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.23 19:27:46 -03:00



GP Pharm

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**FLURADOSA®**

**FLUDARABINA FOSFATO 50 mg**

**Inyectable liofilizado**

**USO INTRAVENOSO SOLAMENTE**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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


- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que pueden perjudicarse.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no se encuentren en este prospecto.

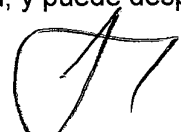
*Qué se informa en este folleto:*

1. Qué es **FLURADOSA** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **FLURADOSA**.
3. Cómo se administra **FLURADOSA**
4. Posibles efectos adversos de **FLURADOSA**
5. Como conservar **FLURADOSA**
6. Contenido del envase e información adicional de **FLURADOSA**

1. Qué es **FLURADOSA** y para qué se utiliza  
Fluradosa tiene como componente activo la fludarabina fosfato que detiene el crecimiento de nuevas células cancerosas. Todas las células del organismo producen nuevas células semejantes a ellas mismas mediante división. Fluradosa es incorporado por las células cancerosas e interrumpe su división. En los cánceres de glóbulos blancos (como leucemia linfocítica crónica), el cuerpo produce muchos glóbulos blancos anormales, y los nódulos linfáticos comienzan a crecer en varias partes del cuerpo. El crecimiento anormal de los glóbulos blancos impide llevar a cabo las funciones normales de lucha contra la enfermedad, y puede desplazar a las

1

  
JUAN BRAVER  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

  
Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



**GP Pharm**

células sanas de la sangre. Esto puede dar como resultado infecciones, disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), hematomas, hemorragias anormalmente graves o incluso fallo orgánico. Fludarabina se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC- B) en pacientes con una producción suficiente de células sanguíneas sanas. El primer tratamiento en la leucemia linfocítica crónica con Fludarabina solamente se debe iniciar en pacientes con enfermedad avanzada que presentan síntomas relacionados con la enfermedad o de evidencia de enfermedad progresiva.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **FLURADOSA**

No use Fluradosa:

- Si es alérgico al fosfato de fludarabina ó a cualquiera de los excipientes de este medicamento.
- Si está amamantando.
- Si tiene problemas graves en sus riñones.
- Si tiene número bajo de glóbulos rojos por ser paciente con anemia hemolítica descompensada. Su médico le habrá dicho si tiene este problema.
- Si piensa que Ud. puede estar incluido en alguno de ellos, informe a su médico.


### **Advertencias y precauciones**

**Informe a su médico antes de usar Fluradosa**

- Si su médula ósea no funciona adecuadamente o si su sistema inmune no funciona bien o está deprimido o tiene un historial de infecciones graves. Su médico decidirá si le prescribe Fluradosa, ó tomar algunas medidas preventivas.
- Si se siente muy desmejorado, observa hematomas no habituales, más hemorragias de lo usual tras una herida, o si le parece que padece infecciones frecuentes.
- Si durante el tratamiento su orina es roja o parduzca, o tiene una erupción o ampollas en la piel.

Estos síntomas pueden ser signos de disminución de la cantidad de células sanguíneas por causa de la enfermedad misma o motivados por el tratamiento. Puede durar hasta un año, independientemente si ha sido tratado previamente con este medicamento o no. Durante el tratamiento con Fluradosa su sistema inmune puede atacar también diferentes partes de su organismo, o a sus glóbulos rojos (llamado "trastornos autoinmunes"). Estos problemas pueden ser potencialmente mortales. Si esto ocurre su médico tratante, deberá interrumpir el tratamiento y usted puede recibir otros medicamentos tales como la transfusión de sangre irradiada (ver a continuación) y adrenocorticoides. Le serán practicados análisis de sangre regularmente durante el tratamiento y será controlado estrechamente mientras esté siendo tratado con este medicamento.

- **Si observa cualquier síntoma no habitual en su sistema nervioso como alteración de la visión, dolor de cabeza, confusión, convulsiones.**

  
Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

2

  
Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.





GP Pharm

Se desconocen los efectos de Fluradosa sobre el Sistema nervioso central si se emplea durante un periodo largo de tiempo. No obstante ello, los pacientes tratados con la dosis recomendada hasta 26 ciclos de tratamiento han presentado tolerancia al mismo.

Cuando Fluradosa se utiliza a la dosis recomendada, después del tratamiento con otros medicamentos o al mismo tiempo que algunos otros medicamentos, se han notificado los siguientes efectos adversos: trastornos neurológicos manifestado por dolor de cabeza, sensación de mareo (náuseas) y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales incluyendo pérdida de la visión, cambios en el estado mental (pensamiento anormal, confusión, alteración de la conciencia) y ocasionalmente los trastornos neuromusculares se manifiesta por debilidad muscular en las extremidades (incluyendo parálisis parcial o completa irreversible) (síntomas de leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

En pacientes con dosis cuatro veces mayores de lo recomendado se ha informado: ceguera, coma y muerte. Algunos de estos síntomas aparecieron aun transcurrido los 2 meses o más después de la interrupción del tratamiento. En algunos pacientes tratados con Fluradosa a dosis superiores a la recomendada, leucoencefalopatía (LE), leucoencefalopatía tóxica aguda (ATL) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) también han sido reportados. Los mismos síntomas de la LE, ATL o SLPR, descritos anteriormente, podrían producirse LE, ATL, y SLPR podrían ser irreversibles, potencialmente mortal o fatal.

Siempre que se sospeche LE, ATL O SLPR, el tratamiento con Fluradosa deberá ser detenido para investigaciones posteriores.

El médico tratante deberá interrumpir su tratamiento con Fluradosa, si se confirma el diagnóstico de LE, ATL o SLPR.

- **Si nota algún dolor en el costado, sangre en la orina o disminución de la cantidad de orina.**

Cuando su enfermedad es muy grave, su organismo puede no ser capaz de eliminar todos los productos de desecho provenientes de las células destruidas por Fludarabina. Esto se llama síndrome de lisis tumoral y puede causar insuficiencia renal y problemas cardiacos desde la primera semana de tratamiento. Su médico es consciente de esto y le podrá administrar otros medicamentos para evitar que esto ocurra.

- **Si necesita que le extraigan células madre y está o ha estado en tratamiento con Fluradosa (Fludarabina).**

- **Si necesita una transfusión sanguínea y está siendo tratado o ha sido tratado con Fludarabina..**

En caso que necesite una transfusión de sangre su médico se asegurará de que usted reciba solamente sangre que ha sido tratada mediante irradiación. A partir de transfusiones de sangre no irradiada, se han producido complicaciones graves e incluso muerte.

- **Si observa cualquier cambio en la piel mientras está recibiendo este medicamento o luego de haber finalizado con el tratamiento.**

Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

3

Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



**GP Pharm**

Si tiene o ha tenido cáncer de piel, puede empeorar o reaparecer de nuevo durante el tratamiento o luego del tratamiento con Fluradosa. Puede desarrollar cáncer de piel durante o después del tratamiento con Fluradosa.

*Otros aspectos a considerar, mientras está en tratamiento con Fluradosa:*

- Los hombres y mujeres, que estén en edad fértil, deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después. No se puede descartar que Fluradosa pueda dañar a un bebé. Su médico valorará cuidadosamente los beneficios de su tratamiento frente al posible riesgo para el bebé recién nacido y, si usted está embarazada, sólo se le administrará Fluradosa en caso de que sea estrictamente necesario.
- Si tiene la intención de amamantar o está en período de lactancia no debe empezar o continuar mientras esté en tratamiento con Fluradosa.
- Si requiere alguna vacunación, consulte a su médico, ya que se deben evitar las vacunas con microorganismos vivos durante el tratamiento con Fluradosa y después del mismo.
- Si tiene problemas renales o si tiene más de 65 años, regularmente le realizarán análisis de sangre y/o pruebas de laboratorio para realizar un seguimiento de la función renal. Niños y adolescentes: La seguridad y la eficacia de Fluradosa en niños menores de 18 años no han sido establecidas. Por lo tanto, este medicamento no está recomendado en niños.

**Pacientes de edad avanzada**

Fluradosa: Si es mayor de 65 años, se le realizarán pruebas de su función renal.

Si es mayor de 75 años, deberá tener un control muy estrecho.

Otros medicamentos y Fluradosa: Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo cualquier medicamento de venta libre.

Es muy importante informar a su médico si está en tratamiento con:

- pentostatina (deoxicoformicina), también utilizada para tratar LLC-B. La toma de estos dos fármacos juntos puede conducir a graves complicaciones pulmonares.
- dipiridamol, utilizado para impedir la coagulación excesiva de la sangre u otros medicamentos similares. Pueden reducir la eficacia de Fluradosa.
- citarabina (Ara-C) utilizado para tratar la leucemia linfática crónica. Si Fluradosa se combina con citarabina, pueden aumentar los niveles de la forma activa de Fluradosa en células leucémicas. Sin embargo, no se ha demostrado que hayan cambiado los niveles globales en sangre y su eliminación de la sangre. Embarazo, lactancia y fertilidad

### **Embarazo**

Fluradosa no se debe administrar a mujeres embarazadas.

- Si está embarazada, cree que pudiera estar embarazada o está planeando quedarse embarazada, informe a su médico inmediatamente. Su médico valorará cuidadosamente los beneficios de su tratamiento frente al posible riesgo para el bebé nonato y, si usted está embarazada, sólo se le recetará Fluradosa en caso de que sea estrictamente necesario.

JUAN BRAVER  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



**GP Pharm**

**Lactancia:** mientras este en tratamiento con Fluradosa no se puede amamantar y/o continuar amamantado dado que es un riesgo para el bebe, ya que este medicamento puede interferir su crecimiento y/o desarrollo.

**Fertilidad:** Los hombres y las mujeres que son fértiles, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses luego de haber concluido con el tratamiento.

**Conducción y uso de máquinas:**

Algunas personas pueden cansarse, sentir debilidad, tener alteraciones de la visión, estar confusas, o agitadas o sufrir convulsiones mientras reciben tratamiento con Fluradosa. No intente conducir o manejar maquinaria hasta estar seguro de que no le afecta.

### 3. Cómo se administra **FLURADOSA**

Su médico le dará instrucciones precisas de la administración de Fluradosa.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Fluradosa, debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de terapia contra el cáncer.

**Cuánta Fludarabina se administra:** La dosis prescrita dependerá de su superficie corporal, que se mide en metros cuadrados ( $m^2$ ), y es determinada por su médico a partir de su altura y peso. La dosis recomendada es de 25 mg de fosfato de fludarabina/ $m^2$  de superficie corporal.


**Cómo se administra Fluradosa:**

Fludarabina se administra en forma de solución como inyección o, en la mayoría de los casos, como perfusión. Una perfusión significa que el medicamento se administra directamente en el torrente circulatorio mediante un goteo a través de una vena. Una perfusión dura aproximadamente 30 minutos.

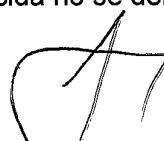
Su médico se asegurará de que Fludarabina no se le administre fuera de la vena (paravenosamente). Sin embargo, si esto sucede, no se han comunicado reacciones adversas locales graves.

**Durante cuánto tiempo se administra Fludarabina:** La dosis se administrará una vez al día durante 5 días consecutivos. Este ciclo de tratamiento de 5 días se repetirá cada 28 días hasta que su médico decida que se ha obtenido el mejor efecto (normalmente después de 6 ciclos).

**Cuánto dura el tratamiento:** depende de los resultados obtenidos y de la tolerancia a la Fludarabina. El siguiente ciclo se puede retrasar si se generaron efectos adversos serios. Le indicaran análisis de sangre periódicamente durante su tratamiento. Su dosis individual será ajustada de forma cuidadosa de acuerdo con el número de sus glóbulos y como Ud. responde al tratamiento. Se puede disminuir la dosificación si los efectos adversos son mayores. Si tiene problemas renales o es mayor de 65 años, le harán periódicos análisis para comprobar su función renal. Si sus riñones no funcionan adecuadamente se le puede administrar este medicamento a una dosis más baja. Cuando la función función renal está gravemente reducida no se debe indicar este medicamento.

  
JUAN BRAVER  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

5

  
Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



**GP Pharm**

Si algo de solución de Fluradosa se derrama accidentalmente: Si algo de la solución de Fluradosa entra en contacto con su piel o las mucosas de la nariz o la boca, lave la zona con abundante agua y jabón. Si la solución le entra en los ojos, lávelos con abundante agua corriente. Evite cualquier exposición por inhalación.

Si olvidó una dosis de Fluradosa: debe ser su médico quien determine cuando debe volver a recibir este medicamento. Si cree que puede haber olvidado una dosis, hable con su médico tan pronto como lo advirtió. Si interrumpe el tratamiento con Fluradosa antes de lo indicado: Usted y su médico pueden decidir interrumpir su tratamiento con Fluradosa inyectable, si los efectos adversos se están volviendo demasiado graves. Si tiene cualquier otra duda respecto al uso de este medicamento, siempre consulte a su médico.

### **Sobredosificación**

Si recibe más Fludarabina de la que debe: en caso de una sobredosis, su médico interrumpirá el tratamiento y tratará los síntomas. Dosis altas pueden conducir también a un número de células de la sangre gravemente reducido. Fluradosa, administrada por vía intravenosa, se ha notificado que la sobredosis puede causar ceguera tardía, coma e incluso la muerte.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación consulte a su médico, o concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247**


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

**Optativamente otros centros de Intoxicación.**

### **4. Posibles efectos adversos de Fluradosa**

Como todos los medicamentos, Fluradosa, puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas tengan las mismas respuestas. Si tien alguna duda respecto a las reacciones adversas descritas a continuación, pida a su médico que se las explique. Algunos efectos adversos graves pueden ser potencialmente mortales.

- Si tiene dificultad para respirar, esta constipado, o tiene dolor en el pecho con o sin fiebre. Éstos pueden ser signos de una infección pulmonar.
- Si observa hematomas no habituales, más sangrado de lo usual después de una herida o si le parece que se presentan infecciones frecuetnes. 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.
- Si nota cualquier dolor en el costado, sangre en la orina, o disminución de la cantidad de orina. Éstos pueden ser signos de síndrome de lisis tumoral.

  
Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

6

  
Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



**GP Pharm**

- Si observa una 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-Johnson).
- Si tiene palpitaciones (si de repente se da cuenta del latido de su corazón) o dolor en el pecho. Estos pueden ser signos de problemas cardíacos. Informe a su médico inmediatamente, si nota cualquiera de estos efectos.

A continuación se listan los posibles efectos adversos según como de frecuentes son. Los efectos adversos raros (menos de 1 en cada 1.000 pacientes) se identificaron principalmente a partir de la experiencia post-comercialización.

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

- Infecciones (algunas graves);
- Infecciones debidas a un sistema inmune deprimido (infecciones oportunistas);
- Infección de los pulmones (neumonía) con posibles síntomas como dificultades respiratorias y/o tos con o sin fiebre;
- Reducción del número de células sanguíneas en sangre (trombocitopenia) con posibilidad de hematomas y hemorragias;
- Reducción del número de glóbulos blancos (neutropenia);
- Reducción del número de glóbulos rojos (anemia);
- Tos;
- Vómito, diarrea, sensación de malestar general (nauseas);
- Fiebre;
- Sensación de cansancio (fatiga);
- Debilidad.

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

- Otros tipos de cáncer de la sangre (síndrome mielodisplástico, leucemia mieloide aguda). La mayoría de los pacientes con estas enfermedades fueron tratados previamente o al mismo tiempo o más tarde con otros medicamentos para el cáncer (agentes alquilantes, inhibidores de la 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 interior 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 (mucositis);
  - Escalofríos;
  - Sensación de malestar general. Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
  - Trastorno autoinmune

Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

7

Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



**GP Pharm**

- Síndrome de lisis tumoral
  - Confusión;
  - Toxicidad pulmonar; cicatrices en los pulmones (fibrosis pulmonar), inflamación de los pulmones (neumonitis), dificultad para respirar (disnea);
  - Sangrado en el estómago o en los intestinos;
  - Niveles anormales de las enzimas del hígado o del páncreas;
- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- Trastornos del sistema linfático debidos a una infección viral (trastorno linfoproliferativo asociado a VEB);
  - Coma; • Convulsiones
  - Agitación;
  - Ceguera;
  - Inflamación o daño del nervio óptico (neuritis óptica; neuropatía óptica);
  - Insuficiencia cardíaca; • Alteraciones del ritmo del corazón (arritmias). • Cáncer de piel
  - Reacción en la piel y/o membrana mucosa con enrojecimiento, inflamación, ampollas y rotura del tejido. (Síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson). No conocido (no puede calcularse 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).
  - Sangrado en el cerebro.
  - Sangrado en los pulmones
  - Los trastornos neurológicos manifestados por dolor de cabeza, sensación de mareo (náuseas) y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales incluyendo pérdida de la visión, cambios en el estado mental (pensamiento anormal, confusión, alteración de la conciencia), y ocasionalmente los trastornos neuromusculares se manifiestan por debilidad muscular en las extremidades (incluyendo parálisis irreversible parcial o completa) (síntomas de leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)).
- Comunicación de efectos adversos Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Comunicación de efectos adversos:**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no se han descrito en este prospecto.

*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"**

Juan Braver  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

8

Carlos Donolo  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
GP Pharm S.A.



**GP Pharm**

### **5- Cómo conservar FLURADOSA**

Almacenar en su envase original a temperatura ambiente controlada (Menor a 30°C). Protegido de la luz.

- 6- Contenido del envase e información adicional de FLURADOSA** inyectable liofilizado: se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla que no debe haber roturas en el envase ni filtraciones de líquido antes de retirarlo de su envase original, si las hubiera, consulte con su médico tratante sin abrirlo para proceder a descartar el mismo de una manera correcta y segura.

Fluradosa contiene: fludarabina acetato, como componente principal y manitol e hidróxido de sodio (para ajuste de pH) como excipientes.

**Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños**

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

Ante cualquier duda llamar a 0800-777-0018

E.M.A.M.S. Certificado N°50.978

**GP PHARM S.A.**

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

**Juan Braver**  
Apoderado  
GP-Pharm S.A.

9

**Carlos Donolo**  
Farmacéutico - M.N. 8738  
Director Técnico  
**GP Pharm S.A.**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-69617060 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.23 19:27:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.23 19:27:32 -03:00