



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6 1 4 3**

BUENOS AIRES, 09 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010780-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto denominado FORCLINA / FOSFATO DE FLUDARABINA forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA USO INTRAVENOSO, concentración: FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg autorizado por el Certificado N° 45.496.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

V.

PA
CS

M



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6 1 4 3**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 26 a 27, 46 a 47, 66 a 67 de los proyectos de prospectos de fojas 8 a 25, 28 a 45, 48 a 65, corresponde desglosar de fojas 26 a 27 (rótulos) y 8 a 25 (prospectos) para la Especialidad Medicinal denominada FORCLINA / FOSFATO DE FLUDARABINA forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA USO INTRAVENOSO, concentración: FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.496 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de

S,
RAA
CU
D



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **6 1 4 3**

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese
PERMANENTE.

PA Expediente Nº 1-0047-0000-0010780-11-0

CR DISPOSICION Nº

W) mb

6 1 4 3

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



Absolutamente Confiable

PROYECTO DE PROSPECTO

FORCLINA

FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO

PARA USO INTRAVENOSO ÚNICAMENTE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

FORCLINA

Cada frasco-ampolla contiene:

- FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg
- MANITOL..... 50 mg
- HIDRÓXIDO DE SODIO csp pH 7,7

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

FORCLINA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) que no hayan respondido o empeorado luego de un tratamiento o más con un agente alquilante.

*pat
ch
D*

[Signature]
 LABORATORIO L.K.M. S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI Nº: 18.097.492

[Signature]
 LABORATORIO L.K.M. S.A
 FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230



6 1 4 3

*Absolutamente Confiable*

ADVERTENCIA: FORCLINA debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso del tratamiento antineoplásico. FORCLINA puede suprimir gravemente la función de la médula ósea.

Cuando se la utilizó en altas dosis en estudios de rango de dosis, en pacientes con leucemia aguda, FORCLINA estuvo relacionada con efectos neurológicos graves, incluyendo ceguera, coma y muerte. Esta toxicidad grave del sistema nervioso central ocurrió en 36% de los pacientes bajo tratamiento con dosis aproximadamente cuatro veces mayores ($96 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 5-7 días) que la dosis recomendada. Se informó en raras ocasiones toxicidad grave del SNC similar ($\leq 0.2\%$) en pacientes tratados con dosis dentro del rango de la dosis recomendado para la leucemia crónica linfocítica.

Se han informado ejemplos de anemia que ponen en riesgo la salud y a veces casos de anemia fatal autoinmune hemolítica, como que ocurrieron luego de uno o más ciclos de tratamiento con FORCLINA. Los pacientes bajo tratamiento con FORCLINA deberán ser evaluados y monitoreados con cuidado con relación a posibles signos de hemólisis.

En una investigación clínica donde se utilizó fosfato de fludarabina, en combinación con pentostatina (deoxicoformisina) para el tratamiento de la leucemia linfocítica refractaria crónica (LLRC), se registró una incidencia, inaceptablemente alta, de toxicidad pulmonar fatal. Por lo tanto, no se recomienda el uso de FORCLINA, en combinación con pentostatina.

ACCION FARMACOLOGICA

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

Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido reductasa, la ADN polimerasa alfa, la ADN-primasa, inhibiendo de este modo la síntesis del ADN.

El mecanismo de acción de este antimetabolito no está completamente caracterizado y puede ser multi-facético.

Los estudios de Etapa I en humanos demostraron que el fosfato de fludarabina se convierte rápidamente en el metabolito activo, 2- fluoro-ara-A, en minutos después de la

RA
LH
M

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Absolutamente Confiable
infusión intravenosa. Por consiguiente, los estudios de farmacología clínica se han concentrado en la farmacocinética de 2-fluoro-ara-A.

Luego de las cinco dosis diarias de 25 mg de 2-fluoro-ara-AMP/m² en pacientes con cáncer que recibieron infusión durante 30 minutos, las concentraciones de 2-fluoro-ara-A muestran una acumulación moderada. Durante un programa de tratamiento de cinco días, los niveles plasmáticos valle de 2-fluoro-ara-A aumentaron en un factor de alrededor de 2. La vida media terminal de 2-fluoro-ara-A se estimó como de aproximadamente 20 horas. In vitro, la unión plasmática a la proteína de fludarabina tuvo un rango entre 19% y 29%.

Se notó una correlación entre el grado de recuento absoluto del nadir de los granulocitos y aumentó el área bajo la curva (ABC).

Eliminación

El riñón es la principal vía de eliminación. Un 40% a 60% de la dosis administrada por vía i.v. fue excretada con la orina. En animales de laboratorio, 3H-F-ara-AMP marcada radiactivamente fue recuperada totalmente en la orina.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se realizaron dos estudios abiertos con FORCLINA con un único grupo en pacientes adultos con leucemia linfocítica refractaria crónica (LLRC), al menos un regimen previo que contenga un agente alcalino. En un estudio llevado a cabo por el Centro de Cáncer (MDAH) Dr Anderson, se trataron 48 pacientes con una dosis de 22-40 mg/m² por día durante 5 días cada 28 días.

Otro estudio que se realizó por el Grupo Southwest de Oncología (SWOG) reclutó a 31 pacientes a los que se les administró una dosis de 15-25 mg/m² por día durante 5 días cada 28 días. Los índices de respuesta objetiva general fueron de 48% y 32% en los estudios del MDAH y del SWOG, respectivamente.

El índice de respuesta completa en ambos estudios fue del 13%; el índice de respuesta parcial fue del 35% en el estudio de MDAH y fue 19% en el estudio de SWOG. Estos índices de respuesta se obtuvieron usando criterios de respuesta estandarizados desarrollados por el LLRC Working Group del Instituto Nacional del Cáncer y se



Absolutamente Confiable
obtuvieron en pacientes con dosis altas. La habilidad de FORCLINA para inducir un índice significativo de respuesta en pacientes con leucemia refractaria sugiere resistencia cruzada mínima con agentes anti- LLRC que se usan comúnmente.

El tiempo promedio de respuesta en los estudios realizados por MDAH y SWOG fue de 7 semanas (en un rango de 1 a 68 semanas) y 21 semanas (en un rango de 1 a 53 semanas), respectivamente. La duración promedio del control de la enfermedad fue de 91 semanas (MDAH) y de 65 semanas (SWOG). La supervivencia promedio de todos los pacientes con LLRC refractaria bajo tratamiento con fludarabina fue de 43 semanas y 52 semanas en los estudios MDAH y SWOG, respectivamente.

El estado Rai mejoró y pasó a un Estado II o mejor en 7 de los 12 pacientes que respondieron en el grupo MDAH (58%) y en 5 de los 7 pacientes en el grupo SWOG (71%) que estaban en el Estado III ó IV en la línea basal.

En los estudios combinados, la concentración promedio de hemoglobina de mejoró de 9.0 g/dL en la línea basal a 11 .8 g/dL al momento de la respuesta en un subgrupo de pacientes anémicos. De igual manera, el recuento de plaqueta promedio mejoró de 63.500/mm³ a 103.300/mm³ al momento de la respuesta en un subgrupo de pacientes que sufrieron de trombocitopenia en la línea basal.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Los datos limitados farmacocinéticos para FORCLINA están disponibles a partir de un estudio publicado sobre niños (de 1 a 21 años) con leucemias agudas refractarias o tumores sólidos (Children's Cancer Group Study 097¹). Cuando FORCLINA se administró como una dosis de carga a lo largo de 10 minutos, inmediatamente seguida por una infusión continua de 5 días, las condiciones a estado constante se alcanzaron en una etapa temprana.

Pacientes con Disfunción renal

La depuración corporal total del principal metabolito plasmático 2Fluoro-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.

RA
CZ
D

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

La depuración renal representa aproximadamente un 40% de la depuración corporal total. Los pacientes con Disfunción renal moderada (17 -41 mL/min/m²) recibiendo una dosis de 20% de reducción de fludarabina tuvieron una exposición similar (ABC; 21 versus 20 nM h/mL), en comparación con los pacientes con la función renal normal que recibieron la dosis recomendada.

La depuración corporal total promedio fue de 172 mL/min para los pacientes normales y 124 mL/min para los pacientes con disfunción renal moderada.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis habitual:

La dosis recomendada de fosfato de fludarabina es de 25 mg/m², administrados por vía intravenosa por un período de aproximadamente 30 minutos diariamente durante 5 días consecutivos. Cada período de 5 días deberá comenzar cada 28 días. La dosificación puede reducirse o demorarse, en base a la evidencia de la toxicidad hematológica o no-hematológica. Los médicos deberán considerar demorar o discontinuar la administración de la droga en caso de registrarse neurotoxicidad.

Un número de escenarios clínicos pueden predisponer el aumento de toxicidad debido al uso de fosfato de fludarabina, incluyendo: edad avanzada, función renal disminuida y disfunción de la médula ósea. Se deberá monitorear a estos pacientes con cuidado a fin de vigilar la existencia de casos de toxicidad excesiva y modificar la dosificación como corresponde.

No se ha establecido con claridad la duración óptima del tratamiento. Se recomienda administrar tres ciclos adicionales de fosfato de fludarabina luego de haber alcanzado la mejor respuesta y después de ellos, se deberá discontinuar la droga.

Insuficiencia renal:

Se deberá reducir la dosis de fosfato de fludarabina en un 20% a los pacientes adultos con función renal disminuida moderada (depuración de creatinina 30-70 mL/min/1.73 m²). Fludarabina no deberá administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menos de 30 mL/min/1.73 m²).

RA
LZ
M

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

6143

Preparación de las Soluciones:

El fosfato de fludarabina debe prepararse para inyección parenteral añadiendo, en condiciones asépticas, agua estéril para inyectables USP. Al reconstituirse con 2 ml de agua estéril para inyectables, USP, el polvo sólido debe disolverse por completo 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 a 7,7. El rango del pH del producto final es 7,2-8,2. En ensayos clínicos el producto ha sido diluido en 100 ó 125 ml de solución de dextrosa USP al 5% o de cloruro de sodio USP al 0,9%.

La solución reconstituida de fosfato de fludarabina no contiene conservantes antimicrobianos y por lo tanto, debe utilizarse dentro de las 8 horas de su reconstitución. Se deberá proceder con precaución a fin de garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas. Antes de su administración, las drogas parenterales deberán inspeccionarse visualmente por partículas sólidas y decoloración.

Manejo y descarte:

Deberán considerarse los procedimientos para un manejo y descarte adecuado, de acuerdo con las pautas publicadas para las drogas citotóxicas. Se han publicado varias pautas sobre este tema 1-8. No se ha llegado a un consenso general en cuanto a si todos los procedimientos recomendados en dichas pautas son necesarios o adecuados.

La solución de fosfato de fludarabina deberá manejarse y prepararse con precaución.

Se recomienda utilizar guantes de látex y anteojos de seguridad para evitar la exposición con la droga en caso de que se rompiera el frasco ampolla o si hubiera derrame accidental del líquido. Si la solución entrara en contacto con la piel o la membrana mucosa, lavar profusamente con jabón y enjuagar; enjuague los ojos por completo solamente con agua. Evite la exposición por inhalación o por contacto directo con la piel o las membranas mucosas.

CONTRAINDICACIONES

El fosfato de fludarabina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes.

RA
CL
M

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUO
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

6143

ADVERTENCIAS

(Ver recuadro de Advertencias)

Se observan efectos tóxicos claramente dependientes de la dosis con fosfato de fludarabina. Los niveles de la dosis que corresponde, aproximadamente, a 4 veces (96 mg/m²/día durante 5 a 7 días) la recomendada para el tratamiento de LLC (25 mg/m²/día durante 5 días) se asociaron con efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron 21 a 60 días luego de la última dosis. Trece de los 36 pacientes (36%) que recibieron fosfato de fludarabina en dosis altas (96 mg/m²/día durante 5 a 7 días) desarrolló esta neurotoxicidad grave. Este síndrome se informó en muy raras ocasiones en pacientes que recibieron dosis en el rango de la dosis recomendada para LLC de 25 mg/m²/día durante 5 días cada 28 días. Se desconoce el efecto de la administración crónica de fosfato de fludarabina en el sistema nervioso central. No obstante, los pacientes recibieron la dosis recomendada por hasta 15 cursos del tratamiento.

Se informaron casos de mielosupresión grave de médula ósea, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia en pacientes bajo tratamiento con fosfato de fludarabina. En un estudio de Fase I en pacientes adultos con tumores sólidos, el tiempo promedio 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 en la línea basal, debido a la enfermedad o a los tratamientos mielosupresivos anteriores. Puede observarse mielosupresión acumulativa. Si bien la inhibición medular inducida por la quimioterapia es reversible en muchos casos, la administración de fosfato de fludarabina requiere de una cuidadosa vigilancia hematológica.

Se informaron en pacientes adultos varios casos de hipoplasia o aplasia medular, que concluyeron en pancitopenia, los cuales a veces terminaron con muerte de algunos pacientes.

La duración de la citopenia clínicamente significativa en los casos informados ha variado de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 1 año. Ambos episodios tuvieron

PA
LZ
4

75

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

lugar en pacientes que habían recibido tratamiento previo o en pacientes que no habían recibido tratamiento.

Se informaron la ocurrencia de casos de anemia hemolítica autoinmune que han puesto en peligro la vida del paciente y han sido a veces fatales después de uno o más ciclos del tratamiento con fludarabina en pacientes con o sin historia previa de anemia hemolítica autoinmune o un resultado positivo de la prueba de Coombs o en quienes hayan tenido (o no) remisión de su enfermedad.

Los esteroides pueden o no ser efectivos al momento de controlar estos episodios hemolíticos. La mayoría de estos pacientes reexpuestos al tratamiento con fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. El/ los mecanismo/s que predisponen a los pacientes a desarrollar esta complicación no se ha/n identificado.

Los pacientes en tratamiento con fludarabina deberán ser monitorizados cuidadosamente con relación a posibles signos de hemólisis.

Se han observado pocos casos de transfusión relacionada con la enfermedad injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos hacia el huésped) tras transfusión de sangre sin irradiar a pacientes tratados con fludarabina. Por lo tanto, debe tomarse en consideración el empleo de productos de sangre previamente irradiada en aquellos pacientes que requieran transfusiones mientras reciben tratamiento con fosfato de fludarabina.

En una investigación clínica donde se utilizó fosfato de fludarabina, en combinación con pentostatina (deoxicoformisina) para el tratamiento de la leucemia linfocítica refractaria crónica (LLRC) en adultos, se registró una incidencia, inaceptablemente alta, de toxicidad pulmonar fatal. Por lo tanto, no se recomienda el uso de fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina.

De los 133 pacientes adultos con LLRC en los dos ensayos, se registraron 29 casos fatales durante el estudio. Aproximadamente 50% de estas fatalidades se debieron a infección y un 25% se debió a la progresión de la enfermedad.

Embarazo: Categoría D

FORCLINA puede causar daño fetal cuando se lo administra en mujeres embarazadas.

El fosfato de fludarabina fue teratogénico en ratas y en conejos. Se administró fosfato

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº. 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable
de fludarabina intravenosamente en dosis de 0, 1, 10 ó 30 mg/kg/día en ratas preñadas en los días 6 a 15 de la gestación. En ratas que recibieron 10 y 30 mg/kg/día en ratas, se registró un aumento de la incidencia de varias malformaciones esqueléticas. El fosfato de fludarabina se administró intravenosamente con dosis de 0, 1, 5 ó 8 mg/kg/day en conejas preñadas en los días 6 a 15 de la gestación. Los efectos teratogénicos relacionados con las dosis, manifestados por deformidades externas y esqueléticas, se observaron en las conejas a 5 y 8 mg/kg/día. No se observaron muertes relacionadas con la droga o los efectos tóxicos en los pesos maternos y fetales. No se registran estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Si el fosfato de fludarabina se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma la medicación, se le deberá avisar sobre el peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad de concebir, deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con fludarabina para evitar quedar embarazadas.

PRECAUCIONES

General: El fosfato de fludarabina es un agente potente antineoplásico con efectos adversos potencialmente tóxicos significantes. Se deberá observar detenidamente a los pacientes bajo tratamiento por signos de toxicidad hematológica y no-hematológica. Se recomienda la evaluación periódica de los recuentos sanguíneos periféricos para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Se ha informado la aparición del síndrome de lisis tumoral, asociado al tratamiento con fludarabina en pacientes con LLCR y con gran carga tumoral. Puesto que 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.

Se disponen de datos inadecuados en cuanto a las dosis en los pacientes con insuficiencia renal. El fosfato de fludarabina debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

RA
ES

M

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

6143

La depuración corporal total del 2fluoro-ara-A demostró tener correlación directa 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 una disminución moderada de la función renal (depuración de la creatinina, 30-70 mL/min/1.73 m²) deben tener una reducción de la dosis de fludarabina en un 20% y deben ser supervisados con detenimiento. No se recomienda fludarabina en los pacientes con alteración grave de la función renal (depuración de creatinina menor de 30 mL/min/1.73 m²).

Tests de laboratorio:

Durante el tratamiento, se deberá monitorear el perfil hematológico del paciente (particularmente los neutrófilos y plaquetas) con regularidad para determinar el grado de supresión hematopoyética.

Interacción con otras sustancias

El uso de fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicoformicina), no se recomienda debido al riesgo de toxicidad pulmonar grave (Ver ADVERTENCIAS).

Carcinogénesis: No se realizaron estudios de carcinogenicidad animal con fosfato de fludarabina.

Mutagénesis: El fosfato de fludarabina no fue mutagénico en las bacterias (Ames test) o en células mamarias (del ensayo HGRPT en células de ovario de hámster chinos) ya sea en presencia o en ausencia de activación metabólica. El fosfato de fludarabina fue clastogénico *in vitro* en células de ovario de hámster chinos (aberraciones cromosomales en presencia de activación metabólica) e indujo intercambios en un test de recambio de cromátide hermana ambos con o sin activación metabólica. Además, el fosfato de fludarabina fue clastogénico *in vivo* (ensayo de micronúcleo de ratón) pero no fue mutagénico en las células germinales (test letal dominante en ratas macho).

Daño de la fertilidad

Estudios en ratones, ratas y perros han demostrado efectos adversos relacionados con la dosis en el sistema reproductor del macho. Las observaciones consistieron en una reducción en los pesos promedios de testículos en ratones y ratas con tendencia a pesos testiculares disminuidos en perros y degeneración y necrosis de epitelio

RA
CR
S

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. WEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

espermatogénico de los testículos en ratones, ratas y perros. Los posibles eventos adversos en la fertilidad en humanos no se han evaluado adecuadamente.

Embarazo: Categoría D: (Ver ADVERTENCIAS).

Lactancia: Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de graves reacciones adversas en los niños lactantes, se deberá tomar una decisión sobre discontinuar la lactancia o la administración de la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pacientes pediátricos: Los datos suministrados por la FDA fueron insuficientes para establecer la eficacia en cualquier malignidad pediátrica. Se evaluó fludarabina en 62 pacientes pediátricos (edad promedio 10, en un rango de 1-21) con leucemia aguda refractaria (45 pacientes) o tumores sólidos (17 pacientes). El régimen con fludarabina que se evaluó para los pacientes pediátricos con LLA fue un bolo de carga de 10.5 mg/m²/día, seguido de una infusión continua de 30.5 mg/m²/día durante 5 días. En 12 pacientes pediátricos con tumores sólidos, se observó mielosupresión limitada por la dosis con una dosis de carga de 8 mg/m²/día seguido de una infusión continua de 23.5 mg/m²/ día durante 5 días. La dosis máxima tolerada fue una dosis de carga de 7 mg/m²/día seguido de una infusión continua de 20 mg/m²/ día durante 5 días. La toxicidad del tratamiento incluyó supresión de la médula ósea. Los recuentos de plaquetas parecieron ser más sensibles a los efectos de fludarabina que los recuentos de hemoglobina y de glóbulos blancos. Otros eventos adversos incluyeron fiebre, escalofríos, astenia, rash, náusea, vómitos, diarrea e infección. No se informaron ocurrencias de neuropatía periférica o reacción pulmonar de hipersensibilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre y escalofríos, infección y náuseas y vómitos.

Otras reacciones reportadas frecuentemente son malestar, fatiga, anorexia y debilidad.

Se han registrado infecciones oportunistas graves en pacientes con LLC tratados con fludarabina. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia y aquellas

RA
CV
M

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Absolutamente Confiable
reacciones que están más claramente relacionadas con la droga, se enuncian más abajo según los sistemas orgánicos afectados.

Sistema hematopoyético: En la mayoría de los pacientes con LLC tratados con fosfato de fludarabina se ha observado trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y/o anemia). La supresión de la función medular puede ser grave y acumulativa y puede afectar las líneas celulares múltiples. Durante el tratamiento con fludarabina de 133 pacientes con LLC, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a menos de $500/\text{mm}^3$ en 59% de los pacientes, la hemoglobina disminuyó desde los valores previos al tratamiento en al menos 2% en 60%, y el recuento de plaquetas disminuyó desde los valores previos al tratamiento en al menos 50% en 55%.

Hubo un caso de fibrosis de la médula ósea en un paciente con LLC bajo tratamiento con fosfato de fludarabina.

Se han informado en la vigilancia luego de la comercialización varios casos de hipoplasia trilineage de médula ósea o aplasia, que dio como resultado pancitopenia, lo que a veces desencadenó en muerte. La duración de citopenia clínicamente significativa en los casos reportados varió de aproximadamente 2 meses a 1 año. Estos episodios tuvieron lugar tanto en los pacientes bajo tratamiento previo, como en los pacientes sin tratamiento. Se informaron casos de anemia hemolítica autoinmune con riesgo a la vida y a veces fatal en pacientes bajo tratamiento con fosfato de fludarabina (ver sección de ADVERTENCIAS). La mayoría de los pacientes que tuvieron una re-exposición a fludarabina desarrollaron una recurrencia en el proceso hemolítico.

Metabólico: En algunos pacientes con LLC tratados con fosfato de fludarabina se ha observado síndrome de lisis tumoral. Esta alteración puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hipercalemia, hematuria, cristaluria (uratos) e insuficiencia renal aguda. La aparición de este síndrome puede ser precedida por dolor lumbar y hematuria.

Sistema nervioso: (ver sección de ADVERTENCIAS). Debilidad objetiva, agitación, confusión, complicaciones visuales y coma han tenido lugar en pacientes con LLC tratados con fludarabina con las dosis recomendadas. Se observó neuropatía periférica en pacientes tratados con fludarabina y se informó un caso de muñeca caída.

PA
CN
9

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

8143

Sistema pulmonar: Neumonía, una manifestación infecciosa frecuente en pacientes con LLC, se reportó en 16%, y 22% de aquellos bajo tratamiento con fosfato de fludarabina en los estudios MDAH y SWOG, respectivamente. Se observaron reacciones de hipersensibilidad pulmonar con fosfato de fludarabina, asociados con disnea, tos e infiltrados intersticiales pulmonares.

En la experiencia posterior a la comercialización, se observaron casos de toxicidad pulmonar grave con el uso de fosfato de fludarabina que dieron por resultado Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto, dificultad respiratoria, hemorragia pulmonar, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. Luego de que se haya descartado un origen infeccioso, algunos pacientes experimentaron una mejoría de los síntomas con corticosteroides.

Sistema gastrointestinal: Se han informado: malestar gastrointestinal tales como náuseas y vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis y hemorragia gastrointestinal en pacientes bajo tratamiento con fosfato de fludarabina.

Cardiovascular: Edema se informó con frecuencia. Un paciente desarrolló una efusión pericardial que se la relacionó, posiblemente, con el tratamiento con FORCLINA. No se consideró que otros eventos cardiovasculares podrían estar relacionados con la droga.

Sistema genitourinario: Se informaron escasos casos de cistitis hemorrágica en pacientes bajo tratamiento con fosfato de fludarabina.

Piel: Se informaron casos de toxicidad de la piel, principalmente con rashes cutáneos, en pacientes bajo tratamiento con fosfato de fludarabina. Los datos en la siguiente tabla se obtuvieron de 133 pacientes con LLC que recibieron fosfato de fludarabina en los estudios MDAH y SWOG.

RA
GC
D

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RÚTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confidencial

8143

PORCENTAJE DE LOS PACIENTES CON LLC QUE INFORMARON

EVENTOS ADVERSOS NO-HEMATOLÓGICOS

EVENTOS ADVERSOS	MDAH (N=101)	SWOG (N=32)
CUALQUIER EVENTO ADVERSO	88%	91%
CUERPO EN SU TOTALIDAD	72	84
FIEBRE	60	69
ESCALOFRÍOS	11	19
FATIGA	10	38
INFECCIÓN	33	44
DOLOR	20	22
MALESTAR	8	6
DIAFORESIS	1	13
ALOPECIA	0	3
ANAFILAXIS	1	0
HEMORRAGIA	1	0
HIPERGLUCEMIA	1	6

PA
dv
9

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

DESHIDRATACIÓN	1	0
NEUROLÓGICOS	21	69
DEBILIDAD	9	65
PARESTESIA	4	12
CEFALEA	3	0
ALTERACIÓN VISUAL	3	15
PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN	2	6
TRASTORNOS DEL SUEÑO	1	3
DEPRESIÓN	1	0
SÍNDROME DE CEREBELO	1	0
DETERIORO MENTAL	1	0
PULMONARES	35	69
TOS	10	44
PNEUMONIA	16	22
DISPNEA	9	22
SINUSITIS	5	0
FARINGITIS	0	9
INFECCIÓN RESPIRATORIA SUPERIOR	2	16
PNEUMONITIS ALÉRGICA	0	6
EPISTAXIS	1	0
HEMOPTISIS	1	6
BRONQUITIS	1	0
HIPOXIA	1	0
GASTROINTESTINALES	46	63
NÁUSEAS/VÓMITOS	36	31
DIARREA	15	13
ANOREXIA	7	34
ESTOMATITIS	9	0
HEMORRAGIA GI	3	13

8 1 43

RA
CZ
9

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

ESOFAGITIS	3	0
MUCOSITIS	2	0
INSUFICIENCIA HEPÁTICA	1	0
TEST ANORMAL DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA	1	3
COLELITIASIS	0	3
CONSTIPACIÓN	1	3
DISFHAGIA	1	0
CUTÁNEOS	17	18
RASH	15	15
PRURITUS	1	3
SEBORREA	1	0
GENITOURINARIOS	12	22
DISURIA	4	3
INFECCIÓN URINARIA	2	155
HEMATURIA	2	3
INSUFICIENCIA RENAL	1	0
TEST ANORMAL DE LA FUNCIÓN RENAL	1	0
PROTEINURIA	1	0
VACILACIÓN	0	3
CARDIOVASCULARES	12	38
EDEMA	8	19
ANGINA	0	6
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	0	3
ARRITMIA	0	3
TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR	0	3
INFARTO DE MIOCARDIO	0	3

8147

RA
CR
7

LABORATORIO L.K.M. S.A
ORA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERAQA
DNI N.º 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. WEGIERSKI ZIGMUNO
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	1	3
FLEBITIS	1	3
ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO	1	0
ANEURISMA	1	0
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	0	3
MUSCULOESQUÉLETICOS	7	16
MIALGIA	4	16
OSTEOPOROSIS	1	0
ARTRALGIA	1	0
SÍNDROME DE TUMOR LISIS	1	0

Más de 3.000 pacientes adultos recibieron fosfato de fludarabina en estudios de otras leucemias, linfomas y otros tumores sólidos. El espectro de efectos adversos reportados en estos estudios fue consistente con los datos presentados previamente.

SOBREDOSIS

Se asociaron altas dosis de fosfato de fludarabina (ver sección ADVERTENCIAS) con una toxicidad irreversible del SNC, caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte. Asimismo, las altas dosis se relacionan con casos graves de trombocitopenia y neutropenia debido a mielosupresión. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de fosfato de fludarabina. El tratamiento consiste en discontinuar la administración de la droga e instaurar una terapia de mantenimiento.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

RA
02
9

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: TE (011) 4962-6666

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

6 1 4 3'

PRESENTACIÓN

FORCLINA se presenta en Caja con 1 frasco ampolla de 50 mg. Caja con 5 frascos ampolla de 50 mg

CONSERVACION

Almacenar en refrigerador, entre 2°-8°C (36°-46°F).

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° 45.496

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436/8 (C1428AUN) C.A.B.A.
Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1320 / 1510 – San Justo – Prov. Bs.As.

Lote:

Vencimiento:

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

RA
CS

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

7

CODIGO ATC: L01B B05

Fecha de última revisión: 06/2011

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable

6143

PROYECTO DE ROTULO

FORCLINA
FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg
INYECTABLE LIOFILIZADO
PARA USO INTRAVENOSO ÚNICAMENTE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

FORCLINA

Cada frasco-ampolla contiene:

- FOSFATO DE FLUDARABINA 50 mg
- MANITOL..... 50 mg
- HIDROXIDO DE SODIO csp..... pH 7,7

POSOLOGIA

Ver prospecto en el interior del envase

CONTENIDO

Caja con 1 frasco ampolla de 50mg.

CONSERVACION

Almacenar en heladera, entre 2°-8°C (36°-46°F).

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD

Certificado N° 45.496

LABORATORIO LKM S.A.
 Artilleros 2436/8 (C1428AUN) C.A.B.A.
 Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico.
 Elaborado en: Villegas 1320 / 1510 – San Justo – Prov. Bs.As.

Lote:

Vencimiento:

RA
L
9


 LABORATORIO L.K.M. S.A.
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI N°: 18.097.492


 LABORATORIO L.K.M. S.A.
 FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230



Absolutamente Confiable

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y **6143** puede repetirse sin una nueva receta”.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

CODIGO ATC: L01B B05

RA
CR
9

Nota :igual texto para Caja con 5 frascos ampolla de 50mg.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARM. VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230