

## FLUDARABINA IMA Fludarabina 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de contiene:

Fludarabina 50 mg

Excipientes: Manitol, Hidróxido de Sodio.

### INDICACIONES

Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B en pacientes con reservas suficientes de médula ósea.

El tratamiento de primera línea con fludarabina sólo deberá iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada, estadios III/IV de Rai (estadio C de Binet), o estadios I/II de Rai (estadios A/B de Binet) en los que el paciente tiene síntomas relacionados con la enfermedad o indicios de enfermedad progresiva.

Está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) que no hayan respondido, o hayan progresado durante o después de-como mínimo- un régimen standard que contenga un agente alquilante.

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Fludarabina deberá administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

### Dilución

En los estudios clínicos, el producto se ha diluido en 100 ml o 125 ml de dextrosa inyectable al 5% o cloruro de sodio al 0,9%.

### Administración intravenosa

Fludarabina se destina exclusivamente al uso por vía intravenosa.

### Adultos

La dosis recomendada de fludarabina es 25 mg/m2 de superficie corporal administrado diariamente durante 5 días consecutivos, cada 28 días por vía intravenosa.

Cada vial deberá reconstituirse en 2 ml de agua para inyectables. Cada ml de la solución resultante contendrá 25 mg de fludarabina.

La dosis requerida (calculada en función de la superficie corporal del paciente) de la solución reconstituída se extrae a una jeringa. Para la administración intravenosa en bolo, esta dosis deberá diluirse adicionalmente en 10 ml de cloruro sódico al 0,9%. Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) y se perfundirá durante aproximadamente 30 minutos.

No se ha establecido claramente la duración óptima del tratamiento. La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco.

Se recomienda administrar fludarabina hasta alcanzar una respuesta (remisión completa o parcial, normalmente 6 ciclos).Después el tratamiento debería ser suspendido.

#### Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en relación con el uso de fludarabina en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, fludarabina deberá utilizarse con precaución y administrarse únicamente si el beneficio previsto supera los posibles riesgos.

#### Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total del metabolito principal en plasma, fludarabina (2-F-ara-A), presenta una correlación con el aclaramiento de la creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. Los pacientes con insuficiencia renal presentaron un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2F-ara-A). Los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min) son limitados. Por lo tanto, en caso de sospecha clínica de insuficiencia renal, o en pacientes mayores de 70 años, deberá determinarse el aclaramiento de creatinina. Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 70 ml/min, la dosis deberá reducirse hasta en un 50% y deberá seguirse una monitorización hematológica estricta a fin de evaluar la toxicidad. El tratamiento con fludarabina está contraindicado en casos de aclaramiento de la creatinina <30 ml/min.

#### Niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de fludarabina en niños.

#### Ancianos

Se dispone de datos limitados sobre el uso de fludarabina en ancianos (mayores de 75 años), en este grupo de pacientes, fludarabina deberá administrarse con precaución.

En pacientes con más de 70 años, deberá determinarse el aclaramiento de creatinina.

### CONTRAINDICACIONES

Fludarabina está contraindicado

•En aquellos pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.
- En pacientes con anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### • Mielosupresión

En los pacientes tratados con fludarabina se han notificado casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia
En un estudio intravenoso de fase I en pacientes con tumores sólidos, la mediana del tiempo hasta que los recuentos alcanzaron los valores mínimos fue de 13 días (rango 3-25 días) para los granulocitos y 16 días (rango 2-32) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes presentaba insuficiencia hematológica previa al tratamiento, debido a la enfermedad o a tratamientos mielosupresores previos. Puede observarse mielosupresión acumulativa. Aunque la mielosupresión inducida por quimioterapia es frecuentemente reversible, la administración de fludarabina requiere una monitorización hematológica cuidadosa.

Fludarabina es un antineoplásico potente con efectos adversos tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes en tratamiento con fludarabina deben ser observados estrechamente para detectar signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda realizar periódicamente recuentos en sangre periférica para detectar la aparición de anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se han notificado casos de pacientes adultos con hipoplasia o aplasia de médula ósea trilineaje con resultado de pancitopenia, resultando a veces en muerte. La duración de la citopenia clínicamente significativa en los casos comunicados tuvo un intervalo desde aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente un año. Estos episodios han ocurrido tanto en pacientes previamente tratados como no tratados.

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, se debe prestar atención con fludarabina cuando se haya considerado la obtención de células madre hematopoyéticas.

#### • Enfermedades autoinmunes

Durante o después del tratamiento con fludarabina, e independientemente de la existencia o no de antecedentes de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs, se han comunicado casos de fenómenos autoinmunes con riesgo para la vida y a veces mortales. La mayoría de estos pacientes con anemia hemolítica reexpuestos a fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes tratados con fludarabina por el riesgo de hemólisis.

En caso de hemólisis, se recomienda la interrupción del tratamiento con fludarabina. Las medidas terapéuticas más habituales para la anemia hemolítica autoinmune son la transfusión de sangre (irradiada, véase abajo) y la administración de corticoides.

#### • Neurotoxicidad

Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes con leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de fludarabina por vía intravenosa se asoció con efectos neurológicos graves, entre los que se incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron desde los 21 a los 60 días después de la última dosis. Esta toxicidad grave en el sistema nervioso central se produjo en el 36% de los pacientes tratados con dosis intravenosas aproximadamente 4 veces mayores (96 mg/m2/día durante 5-7 días) a las dosis recomendadas. En los pacientes tratados con dosis dentro del intervalo de dosis recomendado para la leucemia linfocítica crónica, se produjo toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuente (confusión) Se desconoce el efecto de la administración crónica de fludarabina en el sistema nervioso central. Sin embargo, en algunos estudios en los que el fármaco fue administrado durante periodos relativamente largos, los pacientes toleraron la dosis recomendada, (hasta 26 ciclos de tratamiento). Se deberá vigilar estrechamente la aparición de efectos adversos neurológicos en todos los pacientes.

En la experiencia postcomercialización, se ha descrito neurotoxicidad antes o después que en los ensayos clínicos.

#### • Síndrome de lisis tumoral

Se ha comunicado la aparición del síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con fludarabina en pacientes con leucemia linfocítica crónica con gran carga tumoral. Puesto que fludarabina puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en los pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación.

#### • Transfusión asociada a enfermedad injerto contra huésped

Se han observado casos de enfermedad injerto contra huésped asociados a la transfusión (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) después de transfusiones de sangre no irradiada en pacientes tratados con fludarabina. Con alta frecuencia se ha comunicado un desenlace mortal a consecuencia de esta enfermedad. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de transfusión asociada a enfermedad injerto contra huésped, los pacientes que precisen una transfusión sanguínea y que estén recibiendo o hayan recibido tratamiento con fludarabina sólo deben recibir sangre previamente irradiada.

#### • Cáncer de piel

Se ha comunicado en algunos pacientes empeoramiento o exacerbación de cánceres de piel preexistentes así como nueva aparición de cáncer de piel durante o después del tratamiento con fludarabina.

#### • Deterioro del estado de salud

En pacientes con deterioro del estado de salud, se debe administrar fludarabina con precaución y después de una cuidadosa valoración del riesgo/beneficio. Esto se debe aplicar especialmente en pacientes con insuficiencia grave de médula ósea (trombocitopenia, anemia, y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infección oportunista.

### • Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total del metabolito principal de fludarabina (2-F-ara-A), presenta una correlación con el aclaramiento de la creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. Los pacientes con insuficiencia renal presentaron un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2F-ara-A). Los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min) son limitados.

Fludarabina debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min) la dosis debería reducirse hasta un 50 % y los pacientes deben ser monitorizados estrictamente (ver sección 4.2). El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min (ver sección 4.3).

• Pacientes de edad avanzada Se dispone de datos limitados sobre el uso de fludarabina en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), por tanto, en este grupo de pacientes, fludarabina deberá administrarse con precaución.

En pacientes con más de 65 años, deberá determinarse el aclaramiento de creatinina antes de comenzar el tratamiento.

#### • Embarazo

Fludarabina no debe ser usado durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario (por ejemplo, situación de peligro vital, no existe tratamiento alternativo más seguro sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no se puede evitar). Tiene el potencial de causar daño fetal. Los médicos solamente pueden considerar el uso de fludarabina si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con fludarabina. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo potencial para el feto.

#### • Contracepción

Tanto las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos hasta 6 meses después de su finalización.

Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deberían usar contracepción durante y al cesar el tratamiento con fludarabina ya que el fosfato de fludarabina puede producir daños en el tejido testicular y en los espermatozoides. Los posibles daños al DNA espermático podrían producir alteraciones genéticas y pérdida de fertilidad en los fetos. La duración de este efecto no se conoce.

#### • Vacunación

Durante y después del tratamiento con fludarabina debe evitarse la vacunación con vacunas con microorganismos vivos.

• **Opciones de retratamiento después del tratamiento inicial con fludarabina**
Debe evitarse el cambio del tratamiento inicial con fludarabina a clorambucilo en no respondedores a fludarabina ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a fludarabina han mostrado resistencia al clorambucilo.

## INTERACCIONES

En una investigación clínica en la que se utilizó fludarabina intravenoso junto con pentostatina (desoxicoformicina) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria, se observó una incidencia inaceptablemente alta de toxicidad pulmonar mortal. Por consiguiente, no se recomienda el uso de fludarabina en combinación con pentostatina. El dipiridamol y otros inhibidores de recaptación de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica de fludarabina.

Los estudios clínicos y experimentos in vitro demostraron que durante el uso de fludarabina en combinación con citarabina, la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) aumentó en células leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la tasa de eliminación de Ara-CTP no se vieron afectadas.

### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### EMBARAZO

Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso de Fludarabina y/o de sus metabolitos a través de la placenta. Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en ratas y conejos indican el potencial embrioletal y teratogénico a dosis terapéuticas.

Los datos del uso de fludarabina en mujeres embarazadas durante el primer trimestre son muy limitados.

Fludarabina no debe ser usada durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario (por ejemplo, situación de peligro vital, no existe tratamiento alternativo más seguro sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no se puede evitar). Fludarabina tiene el potencial de causar daño fetal. Los médicos solamente pueden considerar el uso de fludarabina si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo potencial para el feto.

Tanto los hombres como las mujeres en edad fértil sexualmente activos deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos hasta 6 meses después de su finalización.

### LACTANCIA

Se desconoce si el fármaco y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No obstante, los datos preclínicos ponen de manifiesto que fludarabina y/o sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche.

Fludarabina está contraindicada en madres en periodo de lactancia debido al potencial de reacciones adversas graves de fludarabina en niños lactantes.

### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones, incluyendo neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentemente comunicadas incluyen escalofríos, edema, malestar, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupciones cutáneas. Se han producido infecciones oportunistas graves en pacientes tratados con fludarabina. Se han comunicado casos de muerte como consecuencia de las reacciones adversas graves.

La tabla de abajo describe las reacciones adversas clasificadas por el sistema de órganos MedDRA (MedDRASOCs). Las frecuencias están basadas en los ensayos clínicos independientemente de la relación causal con fludarabina. Las reacciones adversas raras fueron identificadas, principalmente, de los estudios postcomercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuente ≥1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones / Infecciones oportunistas (como reactivación de virus latentes, p.e. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zoster virus Epstein-Barr), Neumonía				
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluistes y pólipos)</b>		Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (principalmente asociada con el tratamiento anterior, con comitante o siguiente, tratamiento con agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa o radiación)		Trastornos linfoproliferativos (asociados al Virus Epstein Barr)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia, Anemia, Trombocitopenia	Mielosupresión			

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Trastornos autoinmunes (incluyendo anemia hemolítica autoimmune, síndrome de Evans, Trombocitopenia hemofilia adquirida, péntigo)		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuente</b> ≥1/10	<b>Frecuentes</b> ≥ 1/100 a <1/10	<b>Poco frecuentes</b> ≥1/1000 a <1/100	<b>Raras</b> ≥1/10.000 a <1/1000	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, Hiperpotasemia, Hipocalcemia, Hiperuricemia, Hematuria, Cristales de urato en la orina, Hiperfosfatemia)		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Neuropatía periférica		Coma, Convulsiones	Hemorragia cerebral
<b>Trastornos oculares</b>		Alteraciones visuales		Ceguera, Neuritis óptica, Neuropatía óptica	
<b>Trastornos cardíacos</b>				Insuficiencia cardíaca, Arritmia	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos		Toxicidad pulmonar (incluyendo Fibrosis pulmonar, neumonitis, Disnea)		Hemorragia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Vómitos Diarrea Náuseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción		Cáncer de piel, Necrólisis epidérmica tóxica (Típo Lyell), síndrome de Stevens-Johnson	
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuente</b> ≥1/10	<b>Frecuentes</b> ≥ 1/100 a <1/10	<b>Poco frecuentes</b> ≥1/1000 a <1/100	<b>Raras</b> ≥1/10.000 a <1/1000	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					Cistitis hemorrágica

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fiebre, Debilidad	Fatiga, Escalofríos, Malestar	Edema, Mucositis, Escalofríos, Malestar		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				Confusión	Agitación
<b>Exploraciones Complementarias</b>			Enzimas pancreáticas anormales, Enzimas hepáticas anormales		

#### SOBREDOSIS

Las dosis elevadas de fludarabina se han asociado con efectos tóxicos irreversibles sobre el sistema nervioso central, caracterizados por ceguera retardada, coma y muerte. Asimismo las dosis altas se han asociado a trombocitopenia y neutropenia graves, debido a la supresión de la médula ósea.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con fludarabina. El tratamiento consiste en suspender la administración del fármaco e instaurar un tratamiento de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

#### FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico. Antimetabolito análogo de purinas

Código ATC: L01B B05

Fludarabina es un nucleótido fluorado hidrosoluble, análogo del antiviral vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A) que es relativamente resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa.

El fosfato de Fludarabina se desfosforila rápidamente a 2F-ara-A, que es captado por las células, y a continuación se fosforila intracelularmente por la acción de la desoxicitidínacina, transformándose en el trifosfato activo, 2F-ara-ATP. Este metabolito ha mostrado inhibir la ribonucleótidoreductasa, ADN polimerasa *γ* y *δ*, ADN primasa y ADN ligasa, y por tanto inhibir la síntesis de ADN. Además, inhibe parcialmente el ARN polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.

Mientras que algunos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP siguen sin elucidar, se asume que los efectos en la síntesis del ADN, ARN y proteínas contribuyen a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis del ADN el factor dominante. Además, los estudios in vitro han demostrado que la exposición de los linfocitos de LLC a 2F-ara-A, desencadena una fragmentación extensa del ADN y la muerte celular característica de la apoptosis.

Un ensayo de fase III en pacientes con leucemia linfocítica crónica B sin tratamiento previo comparando el tratamiento con fludarabina frente a clorambucil (40 mg/m2 cada 4 semanas) en 195 y 199 pacientes respectivamente se observaron los siguientes resultados: incremento estadísticamente significativo de la tasa de respuesta global y en la tasa de respuesta completa después del tratamiento de 1ª línea con fludarabina en comparación con clorambucil (61,1% frente a 37,6% y 14,9% frente a 3,4%, respectivamente); mayor duración de la respuesta estadísticamente significativa (19 frente a 12,2 meses) y tiempo hasta la progresión (17 frente a 13,2 meses) para los pacientes en el grupo tratado con fludarabina. La media de supervivencia fue 56,1 meses para el grupo tratado con fludarabina y 55,1 meses para el grupo tratado con clorambucil, también se demostró una diferencia no significativa con el estado de rendimiento. La proporción de pacientes que desarrolló toxicidad fue similar en el grupo de fludarabina (89,7%) frente al grupo de clorambucil (89,9%). Aunque la diferencia en la incidencia global de toxicidad hematológica no fue significativa entre los dos grupos de tratamiento, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo tratado con fludarabina experimentó toxicidad leucocitaria (p=0,0054) y linfocitaria (p=0,0240) en comparación con los pacientes del grupo tratado con clorambucil. La proporción de pacientes que experimentaron náuseas, vómitos y diarrea fue significativamente inferior en los pacientes tratados con fludarabina (p<0,0001, p<0,0001 y p=0,0489, respectivamente) en comparación con los pacientes tratados con clorambucil. También el grupo tratado con fludarabina presentó una proporción significativamente menor de pacientes con toxicidad hepática en comparación con el grupo tratado con clorambucil (p=0,0487).

Los pacientes que inicialmente respondieron a fludarabina probablemente respondan de nuevo a fludarabina en monoterapia.

#### FARMACOCINÉTICA

Se ha estudiado la farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) tras la administración intravenosa de fludarabina (2F-ara-AMP) en inyección rápida en bolo, en perfusión de corta duración y en perfusión continua.

2F-ara-AMP es un profármaco hidrosoluble que se desfosforila rápida y completamente en el organismo humano al nucleósido de fludarabina (2F-ara-A). Tras la perfusión de una sola dosis de 25 mg/m2 de 2F-ara-AMP a pacientes con cáncer durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,5 - 3,7 µM al final de la infusión. Las concentraciones correspondientes de 2F-ara-A tras la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con concentraciones máximas medias de 4,4 - 4,8 µM al final de la perfusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, las concentraciones plasmáticas mínimas de 2F-ara-A prácticamente se duplicaron. Por tanto, puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A después de varios ciclos de tratamiento. Después de alcanzar las concentraciones máximas, éstas disminuyeron siguiendo una cinética de disposición trifásica, con una semivida inicial de unos 5 minutos, una semivida intermedia de 1 a 2 horas y una semivida final de unas 20 horas. La aparición de neutropenia y de modificaciones en el hematocrito indicó que la citotoxicidad de fludarabina deprime la hematopoyesis de un modo dosis dependiente.

La eliminación de 2F-ara-A se produce predominantemente por vía renal. Del 40% al 60% de la dosis intravenosa administrada se excretó en la orina. Estudios de equilibrio de masa en animales de laboratorio con <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa en la orina de las sustancias marcadas radiactivamente. Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito principal en el perro, fue detectado sólo en una pequeña cuantía en los seres humanos. Los pacientes con alteración de la función renal presentaron una disminución del aclaramiento corporal total. lo que indica la necesidad de reducir la dosis en tales casos. Las investigaciones in vitro con proteínas plasmáticas humanas no han mostrado que el 2F-ara-A tenga una tendencia marcada a unirse a proteínas.

- Farmacocinética celular del triFludarabina 2F-ara-A se transporta de forma activa a las células leucémicas, donde es refosforilado a monofosfato y, posteriormente, a difosfato y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP, es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Las concentraciones máximas de 2F-ara-ATP en los linfocitos leucémicos de los pacientes con LLC se observaron con una media de tiempo de 4 horas y mostraron una variación considerable, siendo la mediana de concentración máxima de aproximadamente 20 µM. Las concentraciones de 2F-ara-ATP en las células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a las concentraciones máximas de 2F-ara-A en plasma. lo que indica una acumulación en los lugares “blanco”. La incubación in vitro de linfocitos leucémicos demostró una relación lineal entre la exposición extracelular a 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y la duración de la incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La media de semivida de eliminación de 2F-ara-ATP de las células “blanco” presentó unos valores comprendidos entre 15 y 23 horas. No se encontró una correlación clara entre la farmacocinética de 2F-ara A y la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer.

El aclaramiento total del principal metabolito en plasma 2-F-ara-A muestra correlación con el aclaramiento de creatinina, indicando la importancia de la vía de excreción renal en la eliminación de este compuesto. Pacientes con una función renal reducida demostraron un incremento en la exposición total (AUC de 2F-ara-A).

#### INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

#### MODO DE PREPARACIÓN

Cada vial debe reconstituirse con 2 ml de agua para inyectables. Tras la reconstitución con agua para inyectables hasta 25 mg/ml es estable hasta 8 horas tanto si se conserva a 2º-8ºC protegido de la luz o a 25°C en condiciones de luz normales. La solución es químicamente estable si se conserva en las bolsas de perfusión de PVC. Al reconstituirse con 2 ml de agua estéril para inyectables, el polvo debe disolverse totalmente en 15 segundos como máximo.

#### Inspección previa al uso

No debe utilizarse fludarabina si el envase está defectuoso. La solución reconstituida es transparente e incolora. Deberá inspeccionarse visualmente antes del uso. Únicamente deben utilizarse las soluciones transparentes e incoloras sin partículas.

#### Manipulación y eliminación

Fludarabina no deberá ser manipulado por el personal en estado de gestación. Deberán seguirse los procedimientos para la manipulación correcta conforme a los requerimientos locales para los medicamentos citotóxicos. Habrá que tener precaución al

manipular y preparar la solución de fosfato de fludarabina. Se recomienda el uso de guantes de látex y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial o derrame accidental.

En caso de que la solución entre en contacto con la piel o las membranas mucosas, se deberá lavar bien la zona con agua y jabón. En caso de que entre en contacto con los ojos, se deberán aclarar bien con mucho agua. Debe evitarse la exposición por inhalación. Este fármaco es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

#### PRESENTACIONES

Cada estuche conteniendo un frasco ampolla de FLUDARABINA 50 mg.

#### CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2º C y 8º C al abrigo de la luz.

#### Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°: 47.518

Fecha de la última revisión: Mayo 2017

	Laboratorios IMA S.A.I.C. Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires República Argentina (54-11) 4551-5109	Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674
---	---	--