

FLUDARABINA MICROSULES FLUDARABINA FOSFATO

Polvo liofilizado para inyectable
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Fosfato de fludarabina 50 mg
Manitol 50 mg
Hidróxido de sodio c.s.p. pH 7,7
La reconstitución con 2 ml de agua estéril para inyectable permite obtener una solución de 25 mg/ml de fosfato de fludarabina para inyección intravenosa. Este medicamento debe ser usado dentro de las 8 horas de su reconstitución.

Advertencia:

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

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

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

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

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

Acción terapéutica: Antineoplásico.

Indicaciones:

Tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células "B" refractaria a un régimen de por lo menos un agente alquilante estándar. La efectividad de fludarabina en pacientes con leucemia linfocítica crónica no refractaria o no tratada previamente no ha sido establecida.

Acción farmacológica:

Fludarabina es un nucleótido fluorado análogo del agente antiviral vidarabina.

El fosfato de fludarabina actúa principalmente por su metabolito el 2-fluoro-ara-A que se forma por defosforilación inmediatamente después de la infusión IV.

Este metabolito inhibe la ADN alfa polimerasa, y la primasa del ADN. Por este mecanismo interferiría la síntesis de ADN.

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

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

Farmacocinética:

El fosfato de fludarabina luego de la infusión intravenosa se transforma rápidamente, por defosforilación en su metabolito activo principal 2F-ara-A. Su unión a proteínas plasmáticas está entre 19 y 29%.

Los niveles plasmáticos de 2F-ara-A se distribuyen en 3 fases de disposición: una vida media inicial de aproximadamente 15 minutos, una vida media intermedia de aproximadamente 1-2 hs y una vida media de eliminación de aproximadamente 20 hs. Luego de la administración de una dosis de 25 mg de 2-fluoro-ara-A/m² durante 5 días se observa una moderada acumulación de las concentraciones.

Se observó una correlación entre el nadir del recuento de granulocitos y la máxima concentración del área bajo la curva (ABC).

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

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares

Insuficiencia renal y hepática

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

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

Posología-Modo de administración:

La dosis recomendada es de 25 mg/m²/día administrada en forma intravenosa durante 30 minutos durante 5 días. Los cursos de 5 días se repiten cada 28 días. La dosis puede ser disminuída o postergada en caso de evidencia de toxicidad hematológica o no hematológica.

Si se presenta toxicidad neurológica el médico debe considerar la suspensión del tratamiento.

Algunas situaciones clínicas aumentan el riesgo de toxicidad: edad avanzada, insuficiencia renal y alteraciones de médula ósea.

La duración del tratamiento no está bien determi-

nada pero se recomiendan tres (3) ciclos de tratamiento.

Preparación de la solución: el polvo liofilizado se debe diluir en 2 ml de agua estéril para inyectable para la inyección en bolo o bien en solución fisiológica 0,9% o solución glucosada 5% para la infusión intravenosa.

La solución reconstituida debe ser usada dentro de las 8 hs de preparada pues no contiene sustancias antimicrobianas.

La manipulación durante la preparación de la solución debe ser cuidadosa y de preferencia se debe usar guantes y lentes para protección. Si la solución contacta con la piel o mucosas se debe lavar con agua y jabón; los ojos se deben lavar con abundante agua.

Las mujeres embarazadas no deben manejar el producto. La solución reconstituida no utilizada puede ser destruida por incineración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Fludarabina o a cualquier componente del producto.

Insuficiencia renal con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min.

Embarazo. Lactancia. Empleo simultáneo con pentostatina.

Advertencias:

Los efectos adversos neurológicos severos descritos se produjeron con dosis 4 veces mayores a las recomendadas. Con las dosis recomendadas en el tratamiento crónico y con más de 15 ciclos de terapia no se observaron estos efectos.

Fludarabina provoca supresión de la función de la médula ósea con anemia, trombocitopenia y neutropenia por lo cual se debe realizar un cuidadoso monitoreo hematológico.

Anemia hemolítica autoinmune con riesgo de vida o a veces fatal ha sido descrita después de uno ó más ciclos de tratamiento con Fludarabina, con o sin antecedentes de anemia hemolítica autoinmune previa. En estos casos se deben monitorear

estrictamente las funciones hematológicas para detectar hemólisis porque la recurrencia de anemia hemolítica autoinmune en los pacientes tratados con fludarabina es frecuente.

Fludarabina puede causar malformaciones fetales cuando se lo administra a mujeres embarazadas. En caso de utilizarse durante este período la paciente debe ser informada de los potenciales riesgos para el niño. Las mujeres en edad fértil bajo tratamiento con fludarabina deberían evitar el embarazo.

Fludarabina en combinación con pentostatina ha presentado alta incidencia de toxicidad pulmonar fatal. Su asociación no está recomendada.

Precauciones:

Se ha descrito síndrome de lisis tumoral en pacientes con LLC y tumores grandes durante el tratamiento con fludarabina. En los pacientes con este riesgo se deben tomar precauciones.

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

Interacciones medicamentosas:

Pentostatina (deoxicoformicina): la combinación con fludarabina no está recomendada debido al riesgo de toxicidad pulmonar severa.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:

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

Carcinogénesis-Mutagénesis-Trastornos de la fertilidad:

Fludarabina no fue mutagénica en estudios realiza-

dos en células bacterianas (test de Ames) o células de mamíferos.

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

Embarazo-Efectos teratogénicos:

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

Cuando se utilice en mujeres en edad fértil se advertirá de evitar el embarazo mientras dure el tratamiento.

Lactancia:

Se desconoce si Fludarabina pasa a la leche materna.

Se recomienda interrumpir la lactancia para prevenir posibles efectos tóxicos.

Pediatría:

La seguridad y efectividad de su uso en niños no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Sistema hematopoyético: mielosupresión con neutropenia, trombocitopenia y/o anemia se informó en más del 50% de los pacientes. Este efecto puede ser severo, acumulativo y afectar varias líneas celulares.

Hipoplasia o aplasia medular con resultados fatales han sido descritos tanto en pacientes previamente tratados como no tratados.

Anemia hemolítica con riesgo de vida o fatal ocurre en pacientes tratados con fludarabina ocasionalmente.

Endócrinas: Rara vez síndrome de lisis tumoral. Esta complicación incluye hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hi-

percalemia, hematuria y fallo renal. El comienzo se puede sospechar por la presencia de dolor en los flancos y hematuria.

Sistema nervioso:

Los más frecuentes son debilidad, agitación, confusión, trastornos visuales y coma.

Ocasionalmente neuropatía periférica, parestesias, cefaleas, alopecia.

Respiratorias: Frecuente neumonía. Reacciones de hipersensibilidad pulmonar a fludarabina que se manifiesta por disnea, tos e infiltrado pulmonar intersticial.

Ocasionalmente faringitis, sinusitis, hemoptisis.

Gastrointestinales: frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y diarrea.

Ocasionales: esofagitis, constipación, litiasis biliar.

Raras: daño hepático, disfagia.

Cardiovasculares: frecuentemente edema.

Ocasionalmente angina, fallo cardíaco congestivo, arritmia, taquicardia supraventricular, trombosis venosa, accidente cerebrovascular.

Genitourinarias: rara vez cistitis hemorrágica

Piel: toxicidad manifestada por rash.

Musculoesqueléticas: ocasionalmente mialgias.

Sobredosis:

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

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

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

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital

más cercano o comunicarse con los

Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247/6666

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648/4658-7777”

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

Conservar preferentemente a temperatura inferior a 25°C

La solución reconstituida puede conservarse durante 8 horas en la heladera.

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

Presentación:

Fludarabina Microsules: envases con 1 y 5 frascos ampolla

Especialidad medicinal autorizada

por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.569

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico.

Elaboración: Palpa 2870, CABA.

Fecha de última revisión: 30/7/2004

MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629

www.microsules.com.ar