

FLURADOSA

FLUDARABINA FOSFATO 50mg

INYECTABLE USO INTRAVENOSO SOLAMENTE

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

ADVERTENCIA: FLURADOSA INYECTABLE debe administrarse bajo supervisión de un profesional calificado con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas. FLURADOSA INYECTABLE puede ocasionar mielosupresión severa. Utilizado en dosis altas durante estudios de rangos de dosis en pacientes con leucemia aguda, FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE 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/m² 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.

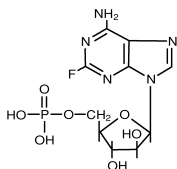
Se reportaron casos con riesgos de muerte y a veces anemia autoinmune hemolítica fatal durante uno o varios ciclos de tratamiento con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE. Se debería controlar a los pacientes en tratamiento con FLURADOSA INYECTABLE y monitorearlos por posibles hemólisis.

Durante un estudio clínico en el que se empleó FLUDARABINA FOSFATO 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 en combinación con pentostatin.

DESCRIPCION:

FLURADOSA INYECTABLE contiene Fludarabina fosfato, un nucleótido fluorinado análogo del agente antiviral vidarabina, 9- β -D-arabinofuranosiladenina (ara-A), relativamente resistente a la deaminación por deaminasa de adenosida. Cada vial con liofilizado estéril contiene 50 mg del principio activo Fludarabina 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 Fludarabina fosfato para administración intravenosa.

El nombre químico de Fludarabina fosfato es 9H-Purin-6-amina-, 2-fluoro-9-(5-o-fosfono- β -D-arabinofuranosil). La fórmula molecular de Fludarabina fosfato es C₁₀ H₁₃ F N₅ O₇ P (peso molecular: 365,2) y la fórmula gráfica



FARMACOLOGIA CLINICA:

La Fludarabina fosfato 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 ribonucleotídica 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/m² 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/m² y el volumen promedio de distribución de 98 L/m². Aproximadamente el 23 % de la dosis fue eliminada en la orina como 2-fluoro-ara-A sin cambio. La C_{max} promedio después de la dosis del Día 1 fue de 0,57 μ g/mL y después de la dosis del Día 5 fue de 0,54 μ g/mL. Además de la C_{max} promedio, no se dispone de otra información sobre los parámetros farmacocinéticos que siguieron a la dosis posterior del Día 5 de 0,25 μ g/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 FLUDARABINA FOSFATO 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/m² durante 5 días. Y otro estudio realizado con 31 pacientes tratados con una dosis diaria de 15 - 25mg/m² 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 pretratados. FLURADOSA INYECTABLE 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 FLUDARABINA FOSFATO 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 subgrupo de pacientes con trombocitopenia inicial se mejoró el recuento promedio de plaquetas de 63500/mm³ a 103300/mm³ en el momento de la respuesta.

INDICACIONES Y USO:

FLURADOSA INYECTABLE 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 eficacia de FLURADOSA INYECTABLE en pacientes con LLC sin tratamiento previo o no refractaria.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

(Ver cuadro ADVERTENCIAS)

Existen claros efectos tóxicos que dependen de la dosis de FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE. Los niveles de dosis (96 mg/m² diarios durante 5 días) aproximadamente 4 veces superiores a los recomendados para la LLC (25 mg/m² 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE en dosis altas (96 mg/m² 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/m² diarios durante 5 días cada 28 días. Se desconoce el efecto que la administración crónica de FLUDARABINA FOSFATO 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 FLUDARABINA FOSFATO 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 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE en pacientes con o sin antecedentes de anemia hemolítica autoinmune o test de Coombs 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 los que se hizo un nuevo intento con FLUDARABINA FOSFATO 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE.

En pocas ocasiones se observó enfermedad graft-versus-host(1) asociada con las transfusiones, después que se realizaron transfusiones de sangre de pacientes que habían sido tratados con FLUDARABINA FOSFATO INYECTA-

BLE. 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE.

En un ensayo clínico se utilizó FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE en combinación con pentostatín (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 en combinación con pentostatín.

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.

Embarazos, Categoría D: La administración de FLURADOSA INYECTABLE durante el embarazo puede causar daño al feto.

FLUDARABINA FOSFATO fue teratogénica en ratas y en conejos. Se administró FLUDARABINA FOSFATO 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 FLUDARABINA FOSFATO 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 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 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE fue reportado en pacientes con LLC que tenían tumores de gran peso. Debido a que FLUDARABINA FOSFATO 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 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.

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.

Interacciones Medicamentosas: El empleo de FLURADOSA INYECTABLE en combinación con pentostatín no está recomendado debido al riesgo de toxicidad pulmonar severa (ver ADVERTENCIAS).

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

Mutagénesis: Se ha observado que la FLUDARABINA FOSFATO 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 hipoxantínaguaninafosforibosiltransferasa (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 FLUDARABINA FOSFATO 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: 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 espermátogénico de los testes. Aún no se han evaluado los efectos adversos en la fertilidad en humanos.

Embarazos: 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 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 del FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE en niños aún no han sido probadas.

REACCIONES ADVERSAS:

Los episodios adversos más comunes son mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre y escalofríos, infección, náuseas y vómitos. También se han reportado episodios de malestar, fatiga, anorexia y debilidad. Pacientes con LLC tratados con FLUDARABINA FOSFATO 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE. Durante el tratamiento con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE de 133 pacientes con LLC. En 59 % de los pacientes el recuento total de neutrófilos disminuyó a menos de 500/mm³. 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE se reportó fibrosis de médula. Pacientes tratados con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE sufrieron riesgo de muerte y a veces anemia hemolítica fatal (ver ADVERTENCIAS). La mayoría de los pacientes que repitieron el tratamiento con FLURADOSA INYECTABLE desarrolló recurrencia en el proceso hemolítico.

Metabolismo: Se reportó síndrome de lisis tumoral en pacientes con LLC tratados con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE. 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 FLUDARABINA FOSFATO 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE en el MDAH y el SWOG respectivamente. Se observaron reacciones de hipersensibilidad pulmonar al FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE caracterizada por disnea, tos e intersticio en pulmón.

Sistema Digestivo: Pacientes tratados con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE 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 pericárdica posiblemente relacionada al tratamiento con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE. Ningún otro episodio cardiovascular fue relacionado con la droga.

Aparato Genitourinario: Se reportaron pocos casos de cistitis hemorrágica en pacientes tratados con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE.

Piel: Toxicidad en la piel, que consistió primeramente en erupciones cutáneas, se reportó en pacientes tratados con FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE.

La información presentada en el cuadro proviene de 133 pacientes con LLC que recibieron FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE durante los estudios realizados en el MDAH y el SWOG.

PORCENTAJE DE PACIENTES CON LLC QUE REPORTARON EVENTOS ADVERSOS NO HEMATOLÓGICOS

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
NEUMONITIS ALÉRGICA	0	6
EPISTASIS	1	0
HEMOPTISIS	1	6
BRONQUITIS	1	0
HIPOXIA	1	0
GASTROINTESTINAL	46	63
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
DERMATOLÓGICOS	17	18
ERUPCIONES CUTÁNEAS	15	15
PRURITO	1	3
SEBORREA	1	0
GENITOURINARIOS	12	22
DISURIA	4	3
INFECCIÓN URINARIA	2	15
HEMATURIA	2	3
INSUFICIENCIA RENAL	1	0
TEST FUNCIÓN RENAL ANORMAL	1	0
PROTEINURIA	1	0
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 FLUDARABINA FOSFATO 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 FLUDARABINA FOSFATO INYECTABLE (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. El tratamiento consiste en suspender la droga y realizar terapia de soporte.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**Dosis Usual:**

La dosis recomendada de FLURADOSA INYECTABLE es 25 mg/m² 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. 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 INYECTABLE después de haber logrado la respuesta máxima y recién entonces suspender la droga.

Preparación de las Soluciones:

FLURADOSA INYECTABLE debe prepararse para uso parenteral mediante el agregado aséptico de agua estéril para soluciones inyectables según USP. Reconstituida con 2mL 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 FLUDARABINA FOSFATO, 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 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. 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: estuche conteniendo 1 y 5 frascos ampolla de dosis única.

PRECAUCIÓN: Expendio bajo receta Archivada.

El frasco debe ser inspeccionado para observar si hay roturas o filtraciones de líquido antes de retirarlo de su soporte plástico. Si estuviera deteriorado, incinerar el envase sin abrirlo.

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente controlada (Menor a 30 grados C). Proteger de la luz.

Se recomienda que el frasco permanezca en su caja hasta su utilización.

"Mantener lejos del alcance de los niños".

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.978

Fecha de última actualización: 22 Julio del 2003

Elaborado en: Nazarre 3446/54 (C1417DXH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**LABORATORIO
DOSA S.A.**

Laboratorio DOSA S.A.
Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo. Farmacéutica.