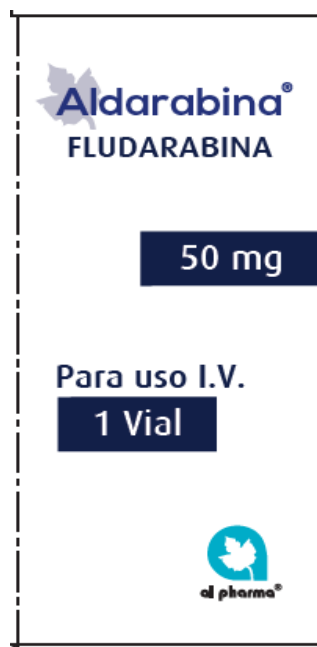


ALDARABINA®

1. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre del Producto ALDARABINA®

Imagen del Producto



Nombre Genérico Fludarabina Fosfato

Concentración 50 mg/ Vial

Forma Farmacéutica Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

No. Registro Sanitario INVIMA 2020M-0019731

Vigencia del Registro Sanitario 29-07-2025

Modalidad del Registro Importar y vender

Vida Útil 24 meses

Código de Barras 7707184310910

Código ATC L01BB05

Código CUM 020135288-01 Caja por 1 vial de vidrio silex tipo I de 5 mL con tapón de goma de bromobutilo con sello de aluminio y tapa flip off

Código IUM	1F1022621000100 Caja por 1 vial de vidrio silex tipo I de 5 mL con tapón de goma de bromobutilo con sello de aluminio y tapa flip off
Vía de Administración	Intravenosa
Grupo Farmacológico	Agentes antineoplásicos
Presentación Comercial	Caja por 1 vial de vidrio silex tipo I de 5 mL con tapón de goma de bromobutilo con sello de aluminio y tapa flip off
Fabricante	Naprod Life Sciences PVT. LTD.
Titular	AL Pharma S.A.
Importador	AL Pharma S.A.
País de Origen	India
Condición de Venta	Con fórmula médica
Medicamento Esencial	Si
PBS (Plan de Beneficios de Salud)	Si
Precio Regulado	Si

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Caja por un vial de vidrio que contiene Fludarabina Fosfato 50 mg.

3. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Características Farmacológicas

Farmacodinamia

El fosfato de fludarabina se desfosforila rápidamente a 2-fluoro-ara-A y luego se fosforila intracelularmente por la desoxicitidina quinasa al trifosfato activo, 2-fluoro-ara-ATP. Este metabolito parece actuar inhibiendo el ADN polimerasa alfa, ribonucleótido reductasa y ADN primasa, inhibiendo así la síntesis de ADN. El mecanismo de acción de este antimetabolito no está completamente caracterizado y puede ser multifacético. En la literatura, los estudios en fase I en seres humanos han demostrado que el fosfato de fludarabina se convierte rápidamente en el metabolito activo, 2-fluoro-ara-A, en cuestión de minutos después de la infusión intravenosa.

En consecuencia, los estudios de farmacocinética se han centrado en 2-fluoroara-A.

Después de las cinco dosis diarias de 25 mg 2-fluoro-ara-AMP / m² a pacientes con cáncer infundidos durante 30 minutos, las concentraciones de 2- fluoro-ara-A muestran una acumulación moderada. Durante un programa de tratamiento de 5 días, los niveles de plasma de 2-fluoro-ara-A prácticamente se duplicaron. La vida media terminal de 2-fluoro-ara-A se estimó en aproximadamente 20 horas. In vitro, la unión de la proteína plasmática de fludarabina osciló entre 19% y 29%. Se observó una correlación entre el grado de nadir absoluto del conteo de granulocitos y el área aumentada bajo la curva de concentración x tiempo (AUC).

Cuando fludarabina fosfato para inyección se administra como una dosis de carga a lo largo de 10 minutos seguido de una infusión continua de 5 días, se alcanzan las condiciones de estado estacionario.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total del metabolito principal 2-fluoro-ara-A se correlacionó con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del fármaco. La depuración renal representa aproximadamente el 40% de la depuración total del cuerpo. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (17-41 ml / min / m²) que recibieron un 20% de fosfato de fludarabina para inyección, presentaron una exposición similar (AUC; 21 versus 20 nMh / mL) en comparación con pacientes con función renal normal que recibieron la dosis recomendada. El aclaramiento corporal total medio normal fue de 172 ml / min y 124 ml / min para pacientes con insuficiencia renal moderada.

Farmacocinética

Absorción, distribución y biotransformación

2F-ara-AMP es un profármaco soluble en agua, que se desfosforila rápida y cuantitativamente en el organismo humano al nucleósido fludarabina (2F-ara-A). Tras la perfusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m² a pacientes oncológicos durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,5-3,7 µM al final de la perfusión. Los niveles correspondientes a 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 tras varios ciclos de tratamiento. A continuación, los niveles máximos cayeron siguiendo una cinética de disposición trifásica con una semivida inicial de aproximadamente 5 minutos, una semivida intermedia de 1-2 horas y una semivida terminal de aproximadamente 20 horas.

Una comparación entre estudios de la farmacocinética de 2F-ara-A se tradujo en un aclaramiento plasmático total medio (CL) de 79±40 ml/min/m² (2,2 ±1,2 ml/min/kg) y un volumen de distribución medio (V_{ss}) de 83±55 l/m² (2,4±1,6 l/kg). Los datos mostraron una variabilidad interindividual alta. Los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumentaron linealmente con la dosis, mientras que las semividas, el aclaramiento plasmático y los volúmenes de distribución permanecieron constantes e independientes de la dosis, lo que indica un comportamiento lineal.

Eliminación

La eliminación de 2F-ara-A tiene lugar principalmente por excreción renal. Entre el 40 y el 60% de la dosis intravenosa administrada se excretó por la orina. Estudios de balance de masas en animales de laboratorio con 3H-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, se detectó en humanos sólo en pequeñas cantidades. Los pacientes con insuficiencia renal presentaron una reducción del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en ellos. Las investigaciones in vitro con proteínas plasmáticas humanas no han mostrado que 2F-ara-A tenga tendencia marcada a unirse a proteínas.

4. INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica, tratamiento del linfoma no Hodgking´s de bajo grado (LG-NHL).

5. CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia renal, hepática, anemia hemolítica, embarazo y lactancia.

Advertencias

Resultados de sobredosis en mielosupresión excesiva y neurotoxicidad (ceguera, coma y la muerte). Como neurotoxicidad con neuropatía periférica, confusión mental o rara vez se puede producir con coma durante el curso del tratamiento con dosis normales de fludarabina, los pacientes tienen que ser minuciosamente observada con respecto a tales síntomas.

Los pacientes con estado de rendimiento reducido, disminución de la función de la médula ósea, insuficiencia o infecciones oportunistas sólo deben ser tratados con fludarabina después de una cuidadosa evaluación del riesgo y el beneficio esperado. Grado 3 - 4 mielosupresión puede ocurrir durante el tratamiento con fludarabina. El recuento de glóbulos debe ser vigilado cuidadosamente. El nadir de granulocitos se puede esperar después de un tiempo medio de 13 días (3 a 25 días), y el punto más bajo de trombocitos tras un tiempo medio de 16 días (2 a 32 días). La mielosupresión por fludarabina puede ser acumulativa.

El tratamiento con fludarabina debe ser realizado con cuidado, si el recuento de células madre se ha previsto o se puede realizar.

Reacciones del injerto contra el huésped, es mortal, ya que se ha observado en pacientes tratados con fludarabina. Durante y después del tratamiento con fludarabina los pacientes deben contar únicamente con sangre irradiada si necesitan de una transfusión de sangre.

En segundo lugar, los tumores pueden ocurrir después del tratamiento con fludarabina. Si el LLC con grandes masas tumorales se trata con fludarabina, un síndrome de lisis tumoral aguda puede ocasionar insuficiencia renal. En estos casos, las contramedidas adecuadas, como el tratamiento con alopurinol y el líquido son necesarias.

Durante el tratamiento con fludarabina, pueden ocurrir reacciones autoinmunes (anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, púrpura trombocitopenia, pénfigo, síndrome de Evans). Los pacientes tratados con fludarabina se deben vigilar los signos de anemia y trombocitopenia. (SIC).

Los datos sobre pacientes de edad avanzada (> 75 años) son limitados. La fludarabina debe, por tanto, ser utilizado con cuidado en los ancianos.

No hay suficiente experiencia con fludarabina en niños.

Las mujeres de edad fértil y los hombres deben utilizar medidas anticonceptivas durante y después de 6 meses del tratamiento con fludarabina.

La inmunización con vacunas vivas está contraindicada durante y después de 6 meses de tratamiento con fludarabina.

Los pacientes resistentes a fludarabina no deben ser tratados con clorambucilo ya que estos pacientes se esperan que también sean resistentes a clorabucil.

6. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

Fludarabina debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en oncología.

Se recomienda fuertemente que fludarabina sólo sea administrado por vía intravenosa. No han sido reportados casos en que se haya observado alguna irritación local relevante tras la administración por vía paravenosa. Sin embargo, la administración paravenosa no intencional de fludarabina debe ser evitada.

Adultos

La dosis inicial usual de fludarabina es de 25 mg/m²/día administrada por vía intravenosa durante 5 días (= un ciclo) a cada 28 días.

La dosis requerida (calculada con base en la superficie corporal del paciente) es colocada en una jeringa. Para inyecciones intravenosas de bolo, esta dosis es diluida adicionalmente en 10 mL de solución de cloruro de sodio 0.9%. Alternativamente la dosis requerida puede ser diluida en 100 mL de solución de cloruro de sodio 0.9% e infundida por vía intravenosa durante un período de aproximadamente de 30 minutos. La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida de manera clara. La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerabilidad al medicamento. Se recomienda administrar fludarabina hasta que se logre la respuesta (usualmente tras 6 ciclos) y luego se debe discontinuar el medicamento.

Pacientes con función hepática disminuida

No hay datos disponibles sobre el uso de fludarabina en pacientes con deterioro hepático. En este grupo de pacientes, fludarabina debe ser usado con cautela y administrado solamente si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Pacientes con función renal disminuida

La depuración total corporal del principal metabolito 2F-ara-A está correlacionada con la depuración de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. En pacientes con función renal reducida, se pudo observar una exposición incrementada (AUC de 2F-ara-A). Solamente hay disponibles datos clínicos limitados para pacientes con función renal reducida, se pudo observar una exposición incrementada (AUC DE 2Fara-A). Solamente hay disponibles datos clínicos limitados para pacientes con función renal deteriorada (depuración de creatinina inferior a 70 ml/min). Por consiguiente, para pacientes en quienes hay sospecha clínica de deterioro, o en pacientes mayores de 70 años, la depuración de creatinina debe ser medida. Si la depuración de creatinina entra entre 30 y 70 ml/min, la dosis debe ser reducida hasta por el 50% y se debe usar un monitoreo hematológico cercano para evaluar la toxicidad. El tratamiento con fludarabina está contraindicado si la depuración de creatinina es inferior a 30 mL/min.

Niños

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

7. INTERACCIONES

El uso de fludarabina fosfato para inyección en combinación con pentostatina no es recomendado debido al riesgo de toxicidad pulmonar severa.

8. REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más comunes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre, escalofríos, infección, náuseas y vómitos. Otros eventos comunes incluyen malestar, fatiga, anorexia y debilidad. Se han presentado infecciones oportunistas graves en pacientes con CLL tratados con fludarabina fosfato para inyección. Los eventos adversos

y aquellas reacciones que están más claramente relacionadas con el medicamento se organizan a continuación según el sistema corporal.

Sistemas hematopoyéticos: Se observaron eventos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y / o anemia) en la mayoría de los pacientes con CLL tratados con fludarabina fosfato para inyección. Durante el fosfato de fludarabina para el tratamiento de inyección de 133 pacientes con LLC, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a menos de 500 / mm³ en el 59% de los pacientes, la hemoglobina disminuyó del 55%. La mielosupresión puede ser severa, acumulativa y puede afectar múltiples líneas celulares. La fibrosis de la médula ósea ocurrió en un paciente con CLL tratado con fludarabina fosfato para inyección. Se han notificado fenómenos autoinmunes potencialmente mortales y algunas veces fatales como la anemia hemolítica, la trombocitopenia autoinmune / púrpura trombocitopenia (ITP), el síndrome de Evan y la hemofilia adquirida en pacientes que reciben fludarabina fosfato para inyección.

Infecciones: Se han observado casos raros de trastornos linfoproliferativos asociados con el virus de Epstein Barr (EBV) en pacientes tratados con fludarabina fosfato para inyección.

Metabólico: Se ha observado síndrome de lisis tumoral en pacientes con CLL tratados con fludarabina fosfato para inyección. Esta complicación puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hematuria, cristaluria de urato e insuficiencia renal. La aparición de este síndrome puede ser anunciada por dolor de flanco y hematuria.

Sistema Nervioso: Sistema Nervioso: Debilidad, agitación, confusión, visión visual.

Se han producido alteraciones, neuritis óptica, neuropatía óptica, ceguera y coma en pacientes con CLL tratados con fludarabina fosfato para inyección a la dosis recomendada.

La mayoría de los casos tuvieron un resultado fatal. Muchos de estos casos fueron confundidos por quimioterapia previa y / o simultánea. El tiempo de aparición ha oscilado entre algunas semanas y aproximadamente un año después de iniciar el tratamiento.

Sistema Pulmonar: Se han observado reacciones de hipersensibilidad pulmonar a fludarabina fosfato para inyección caracterizada por disnea, tos e infiltración pulmonar intersticial. Se han observado casos de toxicidad pulmonar severa con fludarabina fosfato para el uso de inyección, lo que resultó en ARDS, dificultad respiratoria, hemorragia pulmonar, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. Después de que se excluyó un origen infeccioso, algunos pacientes experimentaron mejoría de los síntomas con corticosteroides.

Sistema gastrointestinal: Se han observado trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis y hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con fludarabina fosfato para inyección.

Cardiovascular: El edema se ha observado con frecuencia. Un paciente desarrolló un derrame pericárdico posiblemente relacionado con el tratamiento con fludarabina fosfato para inyección.

Sistema genitourinario: Se han observado casos raros de cistitis hemorrágica en pacientes tratados con fludarabina fosfato para inyección.

Piel: Se ha observado toxicidad en la piel, que consiste principalmente en erupciones cutáneas, en pacientes tratados con fludarabina fosfato para inyección.

Se han observado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y pénfigo, con resultados fatales en algunos casos.

Se ha observado un empeoramiento o brote de lesiones de cáncer de piel preexistentes, así como una nueva aparición de cáncer de piel, en pacientes durante o después del tratamiento con fludarabina fosfato para inyección.

9. SOBREDOSIFICACIÓN

Las altas dosis de fludarabina fosfato para inyección se han asociado con una toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizada por retraso en la ceguera, coma y muerte. Las altas dosis también se asocian con trombocitopenia severa y neutropenia debido a la supresión de la médula ósea. No se conoce un antídoto específico para el fosfato de fludarabina para la sobredosis de inyección. El tratamiento consiste en la suspensión del medicamento y la terapia de apoyo.

10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacenar a una temperatura entre 2°C a 8°C en su envase y empaque original. Proteger de la luz.

Estabilidad después de Reconstitución		
Concentración	Volumen	Vehiculo/Diluyente
25 mg/ mL	2 mL	Agua esteril para inyección
Estabilidad	Temperatura	Protección de la Luz
8 horas	2°C - 8°C	Si

Estabilidad después de dilución		
Concentración	Volumen	Vehiculo/Diluyente
2.5 mg/ mL	10 mL	Cloruro de Sodio al 0.9%
0.25 mg / mL	100 mL	Cloruro de Sodio al 0.9%
Estabilidad	Temperatura	Protección de la Luz
8 horas	2°C - 8°C	Si

11. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Se debe tener precaución en la manipulación y preparación de la solución inyectable 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 u otro derrame accidental. Si la solución entra en contacto con la piel o las membranas mucosas, lávese bien con agua y jabón; enjuague bien los ojos con agua corriente. Evite la exposición por inhalación o por contacto directo de la piel o membranas mucosas. El fosfato de fludarabina inyectable no debe ser manipulado por personal embarazada.