

**DAFLUBYN**  
**Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.**  
**Pó liofilizado para solução injetável**  
**50 mg**

**DAFLUBYN**  
fosfato de fludarabina

## APRESENTAÇÕES

**PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**  
Daflubyn 50 mg - Embalagens contendo 1, 5 ou 20 frascos-ampola.

**USO INTRAVENOSO**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**  
Cada frasco-ampola contém:

	<b>50 mg</b>
fosfato de fludarabina.....	50 mg
Excipientes: manitol, hidróxido de sódio (ajuste de pH) e água para injetáveis.....	q.s.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Daflubyn (fosfato de fludarabina) é indicado para o tratamento inicial de pacientes com leucemia linfocítica crônica das células B (LLC), e para pacientes que não tenham respondido, ou cuja doença tenha progredido durante, ou após, pelo menos um tratamento padrão contendo um agente alquilante.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

Foram realizados estudos randomizados comparativos sobre o uso de fosfato de fludarabina injetável com esquema de tratamento de 25 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, por cinco dias, a cada quatro semanas, devendo atingir seis ciclos. (Tabela 1)

**Tabela 1: Comparação dos índices de remissão completa e resposta global dos 4 estudos randomizados**

Referência	Tratamento (número de pacientes <sup>1</sup> )	Resposta completa	Resposta global
French Cooperative Group on CLL, Johnson S, Smith AG, Löffler H, Julliusson G, et al. 1996 [Inveresk Clinical Study Report 11220 (Study Report A03156 e AD86)]	F (n=53) vs CAP (n=52)	17,0% vs 7,7% p = 0,30	66% vs 51,9% p = 0,24
Rai KR. 2000. (Study Report A03105/2001)	F (n=175) vs Clb (n=178)	14,9% vs 3,4% p = 0,0002	61,1% vs 37,6% p < 0,0001
Spriano M. 1999 (Study Report A00545/2001)	F (n=69) vs Clb (n=73) <sup>2</sup>	19% vs 11% p = 0,24	74% vs 74% p = 1,0
	F (n=69) vs Clb (n=73) <sup>3, 5</sup>	28% vs 22% p = 0,56	75% vs 74% p = 1,0
Leporrier M. 2001.	F (n=336) vs CAP (n=237)	40,1% vs 15,2% <sup>4</sup> p < 0,0001	71,1% vs 58,2% n. f.
	F (n=336) vs CHOP (n=351)	40,1% vs 29,6% p = 0,004	71,1% vs 71,5% n. f.

1 = população de eficácia: pacientes que receberam tratamento

2 = avaliação após 6 ciclos

3 = melhor resposta alcançada durante o tratamento [para Remissão completa]

4 = remissão clínica sem resposta de medula óssea [para remissão completa]

5 = avaliação no final do tratamento [para Resposta Global]

F = fosfato de fludarabina

Clb = clorambucila  
CAP = ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona  
CHOP = ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona  
n.f. = não fornecido

Para avaliação de eficácia do fosfato de fludarabina comprimidos, foram realizados 5 estudos (incluindo comparação da biodisponibilidade i.v./oral e um estudo de Fase II de segurança/eficácia), que demonstraram que o emprego da formulação oral em doses de 40 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias, a cada 28 dias, apresentou resultados de eficácia semelhantes aos obtidos com a dose i.v. padrão de 25 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias, a cada 28 dias, em pacientes previamente tratados.

#### Referências

1. Binet JL et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48: 198 - 206.
2. French Cooperative Group on CLL. Is the CHOP regimen a good treatment for advanced CLL? Results from two randomized clinical trials. Leuk Lymph 1994; 13: 449 - 456.
3. French Cooperative Group on CLL, Johnson S, Smith AG, Löffler H, Julliusson G, et al. Multicenter prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukemia. Lancet, 1996;347:1432-1438.
4. Leparrier M et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP and ChOP in 938 previously untreated stage B and C Chronic Lymphocytic Leukemia patients. Blood 2001; 98 (8): 2319 - 2325.
5. Spriano M, Leoni P, Liso V, et al. Multicenter prospective randomized trial of fludarabine versus chlorambucil and prednisone in previously untreated patients with active B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): final report. Haematologica 1999;84(suppl 9):37-38. [Study Report A00545. Dated June 19, 2001].
6. Study Report AD86. Dated October, 25, 1994. Fludara in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Complete subgroup analysis of previously untreated patients from protocol CLL 101. Inveresk Clinical Study Report 11220. Data on file.
7. Study Report A03105. Dated July 16, 2001. Independent analysis conducted by Schering AG of data obtained during "Rai KR. et al. A Phase III comparison of Fludarabine Phosphate vs. Chlorambucil vs. Fludarabine Phosphate + Chlorambucil in previously untreated B-cell Chronic Lymphatic Leukemia (Protocol CALBG 9011). Pub. Ref. Rai KR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343(24):1750-1757."
8. Study Report A03156. Dated July 20, 2001. Fludarabine phosphate (Fludara) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Complete subgroup analysis of previously untreated patients from protocol CLL 101 -Follow-up. Data on File.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Daflubyn contém fosfato de fludarabina, que é um nucleotídeo fluorado análogo ao agente antiviral vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que é relativamente resistente à desaminação por adenosina desaminase.

O fosfato de fludarabina é rapidamente desfosforilado a 2F-ara-A, o qual é captado pelas células e então fosforilado intracelularmente por desoxicitidina quinase ao trifosfato ativo, 2F-ara-ATP. Este metabólito mostrou inibir ribonucleotídeo redutase, DNA polimerase alfa/delta e épsilon, DNA primase e DNA ligase, inibindo assim a síntese de DNA. Além disso, ocorre inibição parcial da RNA polimerase II, e consequente, redução na síntese de proteína.

#### Propriedades Farmacocinéticas

Embora alguns aspectos do mecanismo de ação de 2F-ara-ATP ainda não estejam completamente esclarecidos, assume-se que efeitos na síntese de DNA, RNA e proteína contribuem para a inibição do crescimento celular, sendo a inibição da síntese de DNA o fator dominante. Além disso, estudos in vitro demonstraram que a exposição de linfócitos de LLC a 2F-ara-A promove ampla fragmentação de DNA e morte celular característica de apoptose.

**Farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) no plasma e urina** - A farmacocinética da fludarabina (2F-ara-A) foi estudada após administração intravenosa de fosfato de fludarabina (2F-ara-AMP) em injeção rápida em bolo, em infusão de curta duração e infusão contínua, assim como por administração oral.

Não se verificou uma correlação clara entre a farmacocinética de 2F-ara-A e a eficácia terapêutica em pacientes portadores de câncer. Entretanto, a ocorrência de neutropenia e alterações no hematócrito indicaram que a citotoxicidade do fosfato de fludarabina inibe a hematopoiese de forma dosedependente.

**Distribuição e metabolismo** - O 2F-ara-AMP é um pró-fármaco hidrossolúvel de fludarabina (2F-ara-A), que é desfosforilado no organismo humano, rápida e completamente, ao nucleosídeo 2F-ara-A. Outro metabólito, 2F-ara-hipoxantina, que representa o principal metabólito no cão, foi detectado em seres humanos, porém, em menor proporção.

Após infusão de dose única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m<sup>2</sup> em pacientes com LLC, durante 30 minutos, o 2F-ara-A alcançou concentrações plasmáticas máximas médias de 3,5 a 3,7 mcM no término da infusão. Os níveis correspondentes de 2F-ara-A após a quinta dose mostraram acúmulo moderado, com níveis máximos médios de 4,4 a 4,8 mcM no final da infusão. Durante um esquema de tratamento de 5 dias, os níveis plasmáticos de 2F-ara-A aumentaram em um fator de aproximadamente 2. A possibilidade de acúmulo de 2F-ara-A após vários ciclos de tratamento pode ser excluída. Após atingir o pico máximo, os níveis plasmáticos diminuíram seguindo uma cinética de disposição trifásica com uma meia-vida inicial de cerca de 5 minutos, uma meia-vida intermediária de 1 a 2 horas e uma meia-vida terminal de aproximadamente 20 horas.

Uma comparação interestudos da farmacocinética do 2F-ara-A resultou em uma depuração plasmática total média (CL) de 79 mL/min/m<sup>2</sup> (2,2 mL/min/kg) e um volume médio de distribuição (V<sub>ss</sub>) de 83 L/m<sup>2</sup> (2,4 L/kg). Os dados apresentaram uma variabilidade interindividual elevada. Após administração intravenosa e oral de fosfato de fludarabina, os níveis plasmáticos de 2F-ara-A e as áreas sob a curva de tempo versus nível plasmático aumentaram linearmente com a dose; no entanto, as meias-vidas, a depuração plasmática e os volumes de distribuição permaneceram constantes independentes da dose, indicando um comportamento dose-linear.

Após administração de dose de fosfato de fludarabina por via oral, os níveis plasmáticos máximos de 2F-ara-A alcançaram aproximadamente 20 a 30% dos níveis correspondentes à administração por via intravenosa no final da infusão e ocorreram 1 a 2 h após a administração da dose. A disponibilidade sistêmica média de 2F-ara-A ficou no intervalo de 50 a 65% após doses únicas e repetidas e foi similar após a ingestão de uma solução ou comprimido de liberação imediata. Depois da administração de uma dose oral de 2F-ara-AMP com ingestão concomitante de alimentos observou-se um discreto aumento (<10%) da disponibilidade sistêmica (AUC), uma leve redução dos níveis plasmáticos máximos (C<sub>max</sub>) de 2F-ara-A e um atraso no tempo para atingir C<sub>max</sub>; as meias-vidas terminais não foram afetadas.

**Eliminação** - A eliminação de 2F-ara-A ocorre predominantemente por excreção renal. Da dose administrada por via i.v., 40 a 60% são excretados na urina. Estudos de balanço de massa em animais de laboratório, com <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP, mostraram uma recuperação completa das substâncias radiomarcadas na urina.

**Características em pacientes** - Pacientes com alteração da função renal mostraram uma depuração corporal total reduzida, indicando a necessidade de redução da dose. As investigações in vitro com proteínas plasmáticas humanas não revelaram tendência acentuada de ligação de 2F-ara-A às proteínas.

**Lactação** - A partir de dados pré-clínicos, há evidências de que após administração intravenosa em ratos, o fosfato de fludarabina e/ou seus metabólitos são transferidos do sangue materno para o leite. Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento peri/pós-natal, o fosfato de fludarabina foi administrado por via intravenosa a ratos no último período de gestação e durante a lactação, em doses de 1, 10 e 40 mg/kg/dia. Os nascidos no grupo de dose elevada mostraram diminuição no ganho de peso corporal e na viabilidade e atraso na maturação do esqueleto no 4º dia após o nascimento. No entanto, deve-se considerar que o período de administração também abrangeu a última fase do desenvolvimento pré-natal (ver item "Advertências e Precauções").

**Farmacocinética celular do trifosfato de fludarabina** - O 2F-ara-A é transportado ativamente para dentro das células leucêmicas, onde é fosforilado novamente formando o monofosfato e, subsequentemente, o difosfato e trifosfato. O trifosfato 2F-ara-ATP é o principal metabólito intracelular e o único conhecido com atividade citotóxica. Os níveis máximos de 2F-ara-ATP em linfócitos leucêmicos de pacientes com LLC foram observados em uma mediana de 4 horas e exibiram variação considerável, com mediana da concentração máxima de aproximadamente 20 mcM. Os níveis de 2F-ara-ATP em células leucêmicas foram sempre consideravelmente maiores que os níveis máximos de 2F-ara-A no plasma, indicando um acúmulo nos sítios-alvo. Incubação in vitro de linfócitos leucêmicos demonstrou uma relação linear entre a exposição extracelular ao 2F-ara-A (produto de concentração de 2F-ara-A e duração da incubação) e aumento de 2F-ara-ATP intracelular. A eliminação de 2F-ara-ATP das células-alvo apresentou valores médios de meia-vida de 15 e 23 horas.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Daflubyn (fosfato de fludarabina) é contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade ao fosfato de fludarabina ou aos demais componentes do produto e para pacientes com anemia hemolítica descompensada.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Neurotoxicidade

Quando utilizado em altas doses nos estudos de seleção de dose em pacientes com leucemia aguda, o fosfato de fludarabina foi associado com efeitos neurológicos graves, incluindo cegueira, coma e óbito. Os sintomas apareceram 21 a 60 dias após a última dose. Esta toxicidade grave para o sistema nervoso central ocorreu em 36% dos pacientes que receberam doses por via intravenosa, aproximadamente 4 vezes maiores (96 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 a 7 dias) que a dose recomendada. Nos pacientes tratados com doses na faixa recomendada para LLC, efeitos tóxicos graves para o sistema nervoso central ocorreram raramente (coma, convulsões e agitação) ou com pouca frequência (confusão) (ver item "REAÇÕES ADVERSAS").

A experiência pós-comercialização tem mostrado que pode ocorrer neurotoxicidade mais precocemente ou mais tardiamente do que ocorre nos estudos clínicos.

O efeito da administração crônica de fosfato de fludarabina sobre o sistema nervoso central é desconhecido. Entretanto, os pacientes mostraram tolerância à dose recomendada em alguns estudos por períodos de tratamento relativamente prolongados (até 26 ciclos de terapia). Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de efeitos neurológicos.

**Condições gerais de saúde alterada**

Em pacientes com alteração do estado de saúde, o fosfato de fludarabina deve ser administrado com cautela e após criteriosa avaliação da relação risco/benefício. Isto se aplica especialmente no caso de pacientes com grave alteração da função da medula óssea (trombocitopenia, anemia e/ou granulocitopenia), imunodeficiência ou com antecedentes de infecção oportunista. Tratamento profilático deve ser considerado em pacientes com risco aumentado de desenvolvimento de infecção oportunista (ver item “REAÇÕES ADVERSAS”).

**Mielossupressão**

Supressão grave de medula óssea, especialmente anemia, trombocitopenia e neutropenia, tem sido relatada em pacientes tratados com fosfato de fludarabina. Em um estudo Fase I em pacientes adultos com tumor sólido, a mediana do tempo para contagem mais baixa foi de 13 dias (3 a 25 dias) para granulócitos e de 16 dias (2 a 32 dias) para plaquetas. A maioria dos pacientes apresentava alteração dos valores hematológicos iniciais como resultado da doença ou como resultado de terapia mielossupressora prévia. Pode haver mielossupressão cumulativa. Embora a mielossupressão induzida por quimioterapia seja geralmente reversível, a administração de fosfato de fludarabina requer cuidadoso controle hematológico.

Foram relatados, em pacientes adultos, diversos exemplos de hipoplasia ou de aplasia das três linhagens de medula óssea tendo como resultado a pancitopenia, às vezes resultando em óbito. A duração da citopenia clinicamente significativa nos casos relatados foi de aproximadamente 2 meses a 1 ano. Estes episódios ocorreram em pacientes previamente tratados e em pacientes não tratados.

**Progressão da doença**

A progressão e transformação da doença (por exemplo, síndrome de Richter) tem sido relatada frequentemente em pacientes portadores de LLC.

**Reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão**

A reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão (reação dos linfócitos imunocompetentes transfundidos ao hospedeiro) foi observada após transfusão de sangue não-irradiado em pacientes tratados com fosfato de fludarabina. Foi relatado, com frequência elevada, desfecho fatal como consequência desta doença. Portanto, para minimizar o risco de reação enxerto contra hospedeiro associada à transfusão, pacientes que necessitem de transfusão de sangue e estejam sendo ou tenham sido tratados com fosfato de fludarabina devem receber apenas produtos sanguíneos irradiados.

**Câncer de pele**

Piora ou exacerbação de lesões preexistentes de câncer de pele, assim como início de câncer de pele, foram relatados em pacientes durante ou após a terapia com fosfato de fludarabina.

**Síndrome da lise tumoral**

Foi relatada síndrome da lise tumoral em pacientes com grandes volumes tumorais. Uma vez que fosfato de fludarabina pode induzir uma resposta já na primeira semana de tratamento, devem ser adotadas precauções nos pacientes que apresentem risco de desenvolvimento desta complicação.

**Fenômeno autoimune**

Durante ou após tratamento com fosfato de fludarabina e independentemente de qualquer antecedente de processos autoimunes ou resultados de teste de Coombs, foi relatada a ocorrência de fenômenos autoimunes (ver item “REAÇÕES ADVERSAS”) com risco para a vida do paciente, sendo fatal em certos casos. A maioria dos pacientes que apresentaram anemia hemolítica desenvolveu recorrência do quadro hemolítico quando expostos novamente ao tratamento com fosfato de fludarabina.

Os pacientes em tratamento com fosfato de fludarabina devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância com relação a sinais de hemólise. Recomenda-se a descontinuação do tratamento com fosfato de fludarabina em caso de hemólise.

**Insuficiência renal**

Os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 70 mL/min) são limitados.

O fosfato de fludarabina deve ser administrado cuidadosamente em pacientes com insuficiência renal (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

**Insuficiência hepática**

A segurança e a eficácia de fosfato de fludarabina não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática.

**Uso em idosos**

Uma vez que existem dados limitados para uso de fosfato de fludarabina em pacientes idosos (> 75 anos), deve-se administrar o produto com cautela nestes pacientes. Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, a depuração da creatinina deve ser determinada antes de iniciar o tratamento (ver item “Insuficiência renal”).

**Uso em crianças e adolescentes**

O uso de fosfato de fludarabina em crianças com menos de 18 anos de idade não é recomendado devido à falta de dados de segurança e eficácia nesta faixa etária.

**Efeito na capacidade de dirigir ou operar máquinas**

O fosfato de fludarabina pode reduzir a capacidade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que foram observados, por exemplo, fadiga, fraqueza, distúrbios visuais, confusão, agitação e convulsões.

**Vacinação**

Durante e após tratamento com fosfato de fludarabina, deve-se evitar o emprego de vacina com organismos vivos.

#### **Opções de retratamento após tratamento inicial com fosfato de fludarabina**

Pacientes que inicialmente respondem ao tratamento com fosfato de fludarabina têm uma boa chance de novamente apresentarem resposta à terapia com fosfato de fludarabina usado isoladamente. Uma troca de tratamento inicial de fosfato de fludarabina para clorambucila para os pacientes que não responderam ao tratamento com fosfato de fludarabina deve ser evitada porque muitos pacientes que foram resistentes ao tratamento com fosfato de fludarabina têm apresentado resistência à clorambucila.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

**Toxicidade sistêmica** - Em estudos de toxicidade aguda, doses únicas de fosfato de fludarabina produziram sintomas graves de intoxicação ou morte em doses aproximadamente duas vezes maiores que a dose terapêutica. Conforme esperado para um composto citotóxico, a medula óssea, os órgãos linfáticos, a mucosa gastrointestinal, os rins e as gônadas masculinas foram afetados. Em pacientes, foram observadas reações adversas graves com doses próximas da dose terapêutica (fator 3 a 4) e incluiu neurotoxicidade grave com resultado letal em alguns casos (ver item “**SUPERDOSE**”).

Estudos de toxicidade sistêmica com administração repetida de fosfato de fludarabina também demonstraram os efeitos esperados sobre os tecidos que apresentam crescimento rápido, acima de uma dose limiar. A gravidade das manifestações morfológicas aumentou com a dose e duração da administração; as alterações observadas foram, de modo geral, consideradas reversíveis. Em princípio, a experiência disponível com o uso terapêutico de fosfato de fludarabina indica um perfil toxicológico comparável em humanos, embora reações adversas adicionais, como neurotoxicidade, tenham sido observadas em pacientes (ver item “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

**Embriotoxicidade** - Os resultados dos estudos de embriotoxicidade utilizando administração intravenosa em ratos e coelhos indicaram potencial teratogênico e embriofetal do fosfato de fludarabina, manifestado como malformações do esqueleto, perda de peso fetal e perda pós-implantação.

Tendo em vista a pequena margem de segurança entre doses teratogênicas em animais e a dose terapêutica no homem, assim como em analogia a outros anti-metabólitos que reconhecidamente interferem com o processo de diferenciação, o uso terapêutico de fosfato de fludarabina é associado com risco relevante de efeitos teratogênicos no homem (ver item “**Gravidez e lactação**”).

**Potencial genotóxico, oncogenicidade** - O fosfato de fludarabina demonstrou causar dano ao DNA em um teste de troca de cromátides irmãs, induzir aberrações cromossômicas em um ensaio citogenético in vitro e aumentar o índice de micronúcleos no teste in vivo de micronúcleo de camundongo, mas foi negativo em ensaios de mutação gênica e no teste de dominância letal em camundongos machos. Portanto, o potencial mutagênico foi demonstrado em células somáticas, mas não pôde ser demonstrado em células germinativas.

A atividade conhecida do fosfato de fludarabina sobre o DNA, e os resultados do teste de mutagenicidade formam a base para a suspeita de potencial oncogênico. Não foram conduzidos estudos em animais para avaliar diretamente a questão da oncogenicidade, devido à suposição de que o risco aumentado de tumores secundários em consequência de terapia com fosfato de fludarabina somente poderia ser verificada por dados epidemiológicos.

**Tolerância local** - De acordo com os resultados obtidos com administração intravenosa de fosfato de fludarabina em animais, não se espera irritação relevante no local de aplicação da injeção. Mesmo em caso de injeção em local indevido, não se observou irritação local relevante após administração para-venosa, intrarterial e intramuscular de uma solução aquosa com 7,5 mg de fosfato de fludarabina/mL. A similaridade na natureza das lesões observadas no trato gastrointestinal após administração intragástrica ou intravenosa em experimentos em animais, indicam que a enterite induzida por fosfato de fludarabina é um efeito sistêmico.

#### **Gravidez e lactação**

**Gravidez – categoria de risco D** - Os resultados de estudos de embriotoxicidade utilizando administração intravenosa em ratos e coelhos indicaram potenciais embriofetal e teratogênico em doses terapêuticas.

Os dados pré-clínicos de estudos em ratos demonstraram a passagem de fosfato de fludarabina e/ou seus metabólitos através da barreira placentária (ver item “**Dados de segurança pré-clínica**”).

Existem dados muito limitados sobre o uso de fosfato de fludarabina em mulheres no primeiro trimestre de gestação. Foi descrito um recém-nascido com ausência bilateral do rádio e polegares normais, trombocitopenia, aneurisma da fossa ovalis e um pequeno canal arterial patente. Foi relatada perda no início de gravidez tanto na monoterapia com fosfato de fludarabina quanto na terapia combinada. Foi relatado parto prematuro.

O fosfato de fludarabina não deve ser utilizado durante a gestação, a menos que evidentemente necessário (por exemplo, situação com risco para a vida da paciente, ausência de alternativa mais segura de tratamento disponível, sem comprometimento do benefício terapêutico, ou quando não se pode evitar o tratamento). O fosfato de fludarabina tem o potencial de causar danos ao feto. Deve-se considerar seu uso apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

Mulheres em idade fértil devem estar cientes do risco potencial ao feto.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Contracepção** - Mulheres em idade fértil ou homens férteis devem adotar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e por pelo menos 6 meses após o término da terapia (ver item “**Dados pré-clínicos de segurança**”).

**Lactação** - Não se sabe se o fosfato de fludarabina é excretado no leite humano. Entretanto, existe evidência, a partir de dados de estudos pré-clínicos, de que o fosfato de fludarabina e/ou seus metabólitos transferem-se do sangue para o leite materno. Consequentemente, o aleitamento não deve ser iniciado durante o tratamento com fosfato de fludarabina. Mulheres lactantes devem descontinuar a amamentação.

**O fosfato de fludarabina pó liofilizado para solução injetável pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações medicamento/medicamento**

Em uma investigação clínica usando fosfato de fludarabina em combinação com pentostatina (desoxicoformicina) para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC), houve incidência inaceitavelmente alta de toxicidade pulmonar fatal. Portanto, o uso de fosfato de fludarabina em combinação com pentostatina não é recomendado.

O dipiridamol e outros inibidores de captação de adenosina podem reduzir a eficácia terapêutica do fosfato de fludarabina. Estudos clínicos e experimentos in vitro mostraram que o uso de fosfato de fludarabina em combinação com citarabina pode aumentar a concentração e a exposição intracelular de Ara-CTP (metabólito ativo da citarabina) em células leucêmicas. As concentrações plasmáticas e a taxa de eliminação de Ara-C não foram afetadas.

### **Incompatibilidades farmacêuticas**

Não se deve adicionar outros medicamentos à solução para uso intravenoso.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar Daflubyn (fosfato de fludarabina) em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Daflubyn (fosfato de fludarabina) é de 18 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vida embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após reconstituição, manter o produto em temperaturas abaixo de 25°C por até 8 horas ou 24 horas quando armazenado entre 2°C e 8°C.**

**Após diluição, manter o produto em temperaturas abaixo de 25°C, por até 1 hora.**

Daflubyn (fosfato de fludarabina) é um pó liofilizado branco, a ser reconstituído com água para injetáveis. Após a reconstituição com água para injetáveis, a solução apresenta-se límpida, incolor e praticamente livre de partículas. A dose requerida é, então, extraída e diluída em solução de cloreto de sódio.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Orientações gerais de uso e manuseio**

Devem ser adotados os procedimentos e medidas pertinentes para adequado manuseio e descarte, observando-se as diretrizes empregadas para medicamentos citotóxicos. Qualquer quantidade não utilizada pode ser descartada por incineração.

Daflubyn (fosfato de fludarabina) pó liofilizado para solução injetável deve ser administrado sob a supervisão de médico qualificado e experiente no uso de terapia antineoplásica.

**Daflubyn (fosfato de fludarabina) não deve ser manuseado por gestantes.**

**Instruções especiais para preparação para uso intravenoso** - Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser preparado para uso parenteral por adição de água estéril para injetáveis, em condições assépticas. Quando reconstituído com 2 mL de água estéril para injetáveis, o liofilizado deve dissolver-se completamente no máximo em 15 segundos. Cada mL da solução resultante contém 25 mg de fosfato de fludarabina, 25 mg de manitol e hidróxido de sódio para ajuste do pH a 7,7. A faixa de pH para o produto final é 7,2 a 8,2. Em estudos clínicos, o produto foi diluído em 100 mL ou 125 mL de solução de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%.

Após reconstituição, Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser utilizado no prazo máximo de 8 horas, se for mantido em temperatura abaixo de 25°C ou 24 horas quando armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Daflubyn (fosfato de fludarabina) não contém agente conservante. Medidas adequadas devem ser tomadas para assegurar a esterilidade da solução reconstituída.

Deve-se ter cautela no manuseio e preparação da solução de Daflubyn (fosfato de fludarabina). O uso de luvas de látex e óculos de segurança é recomendado para se evitar exposição, em caso de quebra do frasco ou outra condição acidental. Se a solução entrar em contato com a pele ou mucosas, a área deve ser lavada cuidadosamente com água e sabão. No caso de contato com os olhos, enxaguá-los cuidadosamente com bastante água. Exposição por inalação deve ser evitada.

#### **Posologia**

Daflubyn (fosfato de fludarabina) deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa. Embora não tenha sido relatado nenhum caso no qual a administração paravascular de fosfato de fludarabina tenha ocasionado reações adversas locais graves, deve-se evitar a administração paravascular não intencional deste produto.

Não se deve adicionar outros medicamentos à solução para uso intravenoso.

A dose recomendada é 25 mg de fosfato de fludarabina/m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea administrada diariamente durante 5 dias consecutivos, a cada 28 dias, por via intravenosa. O produto deve ser reconstituído pela adição de 2 mL de água para injetáveis. Cada mL da solução resultante contém 25 mg de fosfato de fludarabina (ver “Instruções especiais para preparação para uso intravenoso”).

A dose necessária (calculada baseando-se na área de superfície corpórea do paciente) deve ser retirada com auxílio de uma seringa. Para injeção intravenosa em bolo, esta dose deve ser posteriormente diluída em 10 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%. Alternativamente, a dose necessária retirada com auxílio de uma seringa pode ser diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%, e infundida por aproximadamente 30 minutos.

A duração do tratamento depende da resposta e da tolerabilidade ao fármaco.

Em pacientes com LLC, recomenda-se a administração de fosfato de fludarabina até obtenção de resposta máxima (remissão completa ou parcial, geralmente 6 ciclos) e a seguir a descontinuação do uso do produto.

**Uso em pacientes com comprometimento renal** - As doses devem ser ajustadas para pacientes com função renal reduzida. Se a depuração de creatinina estiver entre 30 e 70 mL/min, a dose deve ser reduzida em até 50% e a toxicidade avaliada por rigoroso controle hematológico.

O tratamento com fosfato de fludarabina é contraindicado se a depuração de creatinina for < 30 mL/min.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Infecções oportunistas têm ocorrido em pacientes tratados com fosfato de fludarabina. Fatalidades foram relatadas como consequência de eventos adversos sérios.

A seguir estão listadas as reações adversas conforme classificação MedDRA por sistema corpóreo (MedDRA SOCs). As frequências baseiam-se em dados provenientes de estudos clínicos, independentemente da relação causal com fosfato de fludarabina. As reações adversas raras foram identificadas principalmente na experiência pós-comercialização.

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado (versão 12.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

#### **Classificação por sistema corpóreo MedRA**

**Reações muito comuns  $\geq 1/10$**  - Infecções e infestações: infecções / infecções oportunistas (por reativação viral latente, por exemplo, vírus herpes zoster, vírus Epstein-Barr, leucoencefalopatia multifocal progressiva), pneumonia; Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático: neutropenia, anemia, trombocitopenia; Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal: tosse; Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia; Distúrbios gerais e condições no local de administração: febre, fadiga, astenia.

**Reações comuns (frequente)  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$**  - Neoplasma benigno, maligno e não específico (incluindo pólipos e cistos): síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda (principalmente associada com tratamento anterior, concomitante ou subsequente com agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase ou radioterapia); Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático: mielossupressão; Distúrbios nutricionais e metabólicos: anorexia; Distúrbios no sistema nervoso: neuropatia periférica; Distúrbios nos olhos: distúrbios visuais; Distúrbios gastrointestinais: estomatite; Distúrbios de tecidos subcutâneos e pele: erupção cutânea; Distúrbios gerais e condições no local de administração: calafrios, mal-estar, edema, mucosite.

**Reações incomuns (infrequente)  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$**  - Distúrbios no sistema imunológico: distúrbio autoimune (incluindo anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica, pênfigo, síndrome de Evans, hemofilia adquirida); Distúrbios nutricionais e metabólicos: síndrome da lise tumoral (incluindo insuficiência renal, hipercalemia, acidose metabólica, hematuria, cristalúria de urato, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia); Distúrbios no sistema nervoso: confusão; Distúrbios vasculares: hemorragia gastrointestinal; Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal: toxicidade pulmonar (incluindo dispnéia, fibrose pulmonar e pneumonite); Distúrbios gastrointestinais: alterações nas enzimas pancreáticas; Distúrbios hepatobiliares: alterações nas enzimas hepáticas.

**Reações raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$**  - Infecções e infestações: distúrbio linfoproliferativo (associado ao EBV); Distúrbios no sistema nervoso: agitação, convulsões, coma; Distúrbios nos olhos: neurite óptica, neuropatia óptica, cegueira; Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca, arritmia; Distúrbios de tecidos subcutâneos e pele: câncer de pele, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (tipo Lyell).



**Reações com frequência não conhecida** - Distúrbios vasculares: hemorragia (incluindo hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, cistite hemorrágica).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Doses elevadas de fosfato de fludarabina foram associadas à toxicidade irreversível do sistema nervoso central caracterizada por cegueira tardia, coma e óbito. Altas doses também são associadas com trombocitopenia e neutropenia graves devido à supressão da medula óssea. Não se conhece qualquer antídoto específico para superdose de fosfato de fludarabina. O tratamento consiste em descontinuação do medicamento e terapia de suporte.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

#### **DIZERES LEGAIS**

##### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS**

MS 1.0646.0198

Farm. Resp.: Geisa Acetto Cavalari - CRF-SP Nº 33.509

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Indústria Brasileira.

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/12/2013.**

**Esta bula foi aprovada em 10/03/2014.**

**SAC Bergamo 0800-0113653**

[www.laboratoriobergamo.com.br](http://www.laboratoriobergamo.com.br)



DAF\_PO LIO SOL INJ\_VPS\_02-1

**Histórico de alteração para bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/03/2014	Versão atual	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram revisados, conforme bula padrão	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS  50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS  50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS
10/03/2014	0168947/14-9	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Versão inicial	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS  50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS  50 MG PO LIOF SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS