

**FLUDARA**  
**(fosfato de fludarabina)**  
Genzyme do Brasil Ltda.  
Comprimidos Revestidos  
10mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder sua leitura antes de utilizar o medicamento.

**FLUDARA®**  
fosfato de fludarabina

**APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos 10 mg - cartucho contendo frasco com 15 comprimidos.

**USO ORAL. USO ADULTO.**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de FLUDARA contém:

fosfato de fludarabina.....10 mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio. Revestimento: hipromelose, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro (vermelho e amarelo).

**1. INDICAÇÕES**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**1) Leucemia Linfocítica Crônica [LLC]**

Foram realizados estudos randomizados comparativos sobre o uso de FLUDARA injetável com esquema de tratamento de  $25 \text{ mg/m}^2$  intravenoso, por cinco dias, a cada quatro semanas, por 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, Julliesson 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.	F (n=175) vs Clb (n=178)	14,9% vs 3,4%	61,1% vs 37,6%

(Study Report A03105/2001)		p = 0,0002	p < 0,0001
Spriano M, 1999 (Study Report A00545/2001)	F (n=69) vs Clb (n=73) <sup>2</sup>  F (n=69) vs Clb (n=73) <sup>3,5</sup>	19% vs 11%  p = 0,24  28% vs 22%  p = 0,56	74% vs 74%  p = 1,0  75% vs 74%  p = 1,0
Leporrier M, 2001.	F (n=336) vs CAP (n=237)  F (n=336) vs CHOP (n=351)	40,1% vs 15,2% <sup>4</sup>  p < 0,0001  40,1% vs 29,6%  p = 0,004	71,1% vs 58,2%  n. f.  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, doxorrubicina, prednisona

CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina , prednisona

n.f.=não fornecido

Para avaliação de eficácia de FLUDARA 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, Julliesson 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. Leporrier 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 Iymphocytic 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 lymphocitic 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 Iymphocytic leukemia (CLL). Complete subgroup analysis of previously untreated patients from protocol CLL 101 -Follow-up. Data on File.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

FLUDARA contém fosfato de fludarabina, 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 bolus, 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 hematocrito indicaram que a citotoxicidade do fosfato de fludarabina inibe a hematopoiese de forma dose-dependente.

**- 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  $m^2$  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/ $m^2$  (2,2 mL/min/kg) e um volume médio de distribuição ( $V_{ss}$ ) de 83 L/ $m^2$  (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 ( $C_{máx}$ ) de 2F-ara-A e um atraso no tempo para atingir  $C_{máx}$ ; 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  $^3H$ -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, FLUDARA e/ou seus metabólitos são transferidos do sangue materno para o leite. Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento peri/pós-natal, 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**

FLUDARA é contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade ao fosfato de fludarabina ou aos demais componentes do produto, para pacientes com anemia hemolítica descompensada e pacientes com alteração renal com depuração de creatinina menor que 30 mL/min.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alteração renal com depuração de creatinina menor que 30 mL/min.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Neurotoxicidade**

Quando utilizado em altas doses nos estudos de seleção de dose em pacientes com leucemia aguda, FLUDARA 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 tarde do que ocorre nos estudos clínicos.

O efeito da administração crônica de FLUDARA 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.

Administração de FLUDARA pode estar associada com leucoencefalopatia (LEMP), leucoencefalopatia tóxica aguda () ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível () .

Estas podem ocorrer:

- na dose recomendada
  - quando FLUDARA é administrado em seguida, ou em combinação com medicamentos conhecidos por estar associados a LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível .
    - ou quando FLUDARA é administrado em pacientes com outros fatores de risco, tais como irradiação corporal total ou craniana, Transplante de Células Hematopoiéticas, Doença Enxerto-Hospedeiro, insuficiência renal ou encefalopatia hepática.
  - em doses mais elevadas do que a dose recomendada

Os sintomas de LEMP,

leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível.

podem incluir dores de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais tais como perda de visão, sensório alterado, e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica e papilite, confusão, sonolência, agitação, paraparesia/quadriparesia, espasticidade muscular e incontinência.

LEMP / leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível.

podem ser irreversíveis, com risco de vida, ou fatais.

Sempre que houver suspeita LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, o tratamento com fludarabina deve ser interrompido. Os pacientes devem ser monitorados e devem ser submetidos a exames de imagem do cérebro, preferencialmente utilizando Imagem por Ressonância Magnética. Se o diagnóstico for confirmado, a terapia com fludarabina deve ser permanentemente interrompida.

### **Condições gerais de saúde alterada**

Em pacientes com alteração do estado de saúde, FLUDARA 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 FLUDARA. 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.

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

### **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 FLUDARA. Foi relatado, com frequência elevada, desfecho fatal como consequência desta doença. Portanto, para minimizar o risco de reação enxerto hospedeiro associada à transfusão, pacientes que necessitem de transfusão de sangue e estejam sendo ou tenham sido tratados com FLUDARA 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 FLUDARA.

### **Síndrome da lise tumoral**

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

### **Fenômeno autoimune**

Durante ou após tratamento com FLUDARA 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 FLUDARA.

Os pacientes em tratamento com FLUDARA devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância com relação a sinais de hemólise.

Recomenda-se a descontinuação do tratamento com FLUDARA em caso de hemólise.

### **Insuficiência renal**

Os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 70 mL/min) são limitados. FLUDARA deve ser administrado cuidadosamente em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência moderada da função renal (depuração da creatinina, entre 30 e 70 mL/min), a dose deve ser reduzida em até 50% e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado (ver item “Posologia e Modo de Usar”). O tratamento com FLUDARA é contraindicado se a depuração de creatinina for <30 mL/min.

### **Insuficiência hepática**

A segurança e a eficácia de FLUDARA não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.

### **Uso em idosos**

Uma vez que existem dados limitados para uso de FLUDARA 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 FLUDARA 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**

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

### **Dados pré-clínicos de segurança**

#### **- 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 gastrintestinal, 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 FLUDARA 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 embriletal 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 antimetabólitos que reconhecidamente interferem com o processo de diferenciação, o uso terapêutico de FLUDARA é associado com risco relevante de efeitos teratogênicos no homem (ver “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 FLUDARA 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, intra-arterial e intramuscular de uma solução aquosa com 7,5 mg de fosfato de fludarabina/mL.

A similaridade na natureza das lesões observadas no trato gastrintestinal 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**

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 “Dados de segurança pré-clínica”).

Existem dados muito limitados sobre o uso de FLUDARA 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 manutenção de um canal arterial aberto (que só existe no feto) chamado ductus arteriosus. . Foi relatada perda no início de gravidez tanto na monoterapia com FLUDARA quanto na terapia combinada. Foi relatado parto prematuro.

FLUDARA 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). FLUDARA tem o potencial de causar danos ao feto. Deve-se considerar seu uso apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com FLUDARA.

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

**Categoria de risco na gravidez: D. 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.

#### **- 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 FLUDARA.

Mulheres lactantes devem descontinuar a amamentação.

### **Vacinação**

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

### **Opções de retratamento após tratamento inicial com FLUDARA**

Pacientes que inicialmente respondem ao tratamento com FLUDARA têm uma boa chance de apresentar novamente resposta à monoterapia com FLUDARA. Uma troca de tratamento inicial de FLUDARA para clorambucila, para os pacientes que não responderam ao tratamento com FLUDARA, deve ser evitada porque

muitos pacientes que foram resistentes ao tratamento com FLUDARA têm apresentado resistência à clorambucila.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações medicamento/medicamento**

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

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

### **Interações medicamento/ alimento**

Em um estudo clínico, após administração oral de FLUDARA, os parâmetros farmacocinéticos não foram afetados significativamente pela ingestão concomitante de alimentos.

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

Armazenar FLUDARA comprimidos em temperatura ambiente (15°-30°C).

O prazo de validade de FLUDARA comprimidos é de 24 meses após a data de fabricação.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

Os comprimidos de FLUDARA são de cor rosa-salmão.

**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**

**FLUDARA não deve ser manuseado por gestantes.**

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 deve ser descartada por incineração.

FLUDARA comprimidos deve ser usado sob prescrição de médico qualificado e experiente no uso de terapia antineoplásica.

### **Posologia**

A dose recomendada de FLUDARA comprimidos é 40 mg de fosfato de fludarabina/m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea administrada diariamente por 5 dias consecutivos, a cada 28 dias, por via oral. Os comprimidos

revestidos de FLUDARA podem ser tomados com o estômago vazio ou junto com alimentos. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com água.

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

FLUDARA deve ser administrado até a obtenção de resposta máxima (remissão completa ou parcial, geralmente 6 ciclos) e, então, o tratamento deve ser descontinuado.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

#### **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. Para informações adicionais, ver item “Advertências e Precauções”.

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

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

A tabela abaixo mostra 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 FLUDARA. As reações adversas raras foram identificadas principalmente na experiência pós-comercialização.

Classificação por sistema corpóreo MedRA	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	
Infecções e infestações	infecções / infecções oportunistas (por reativação viral latente, por exemplo, vírus herpes zoster, vírus Epstein-Barr, leucoencefalopatia multifocal progressiva), pneumonia			distúrbio linfoproliferativo (associado ao EBV)	

Neoplasma benigno, maligno e não específico (incluindo pólipos e cistos)		síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda (principalmente associada com tratamento anterior, concomitante ou subsequente com agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase ou radioterapia)			
Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático	neutropenia, anemia, trombocitopenia	mielossupressão			
Distúrbios no sistema imunológico			distúrbio autoimune (incluindo anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica, pênfigo, síndrome de Evans, hemofilia adquirida)		
Distúrbios nutricionais e metabólicos		anorexia	síndrome da lise tumoral (incluindo insuficiência renal, hipercalemia, acidose metabólica, hematúria, cristalúria de urato, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia)		
Distúrbios no sistema nervoso		neuropatia periférica	confusão	agitação, convulsões, coma	
Distúrbios nos olhos		distúrbios visuais		neurite óptica, neuropatia óptica,	

				cegueira	
Distúrbios cardíacos				insuficiência cardíaca, arritmia	
Distúrbios Vasculares			hemorragia gastrointestinal		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	tosse		toxicidade pulmonar (incluindo dispneia, fibrose pulmonar e pneumonite)		
Distúrbios gastrintestinais	náusea, vômito, diarreia	estomatite	alterações nas enzimas pancreáticas		
Distúrbios hepatobiliares			alterações nas enzimas hepáticas		
Distúrbios de tecidos subcutâneos e pele		erupção cutânea		câncer de pele, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (tipo Lyell)	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	febre, fadiga, astenia	calafrios, mal-estar, edema, mucosite			

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.

Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida

- Distúrbios do sistema nervoso
  - leucoencefalopatia (ver item “Advertências e Precauções”)
  - leucoencefalopatia tóxica aguda (ver item “Advertências e Precauções”)
  - síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR) (ver item “Advertências e Precauções”)
- 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 FLUDARA foram associadas com leucoencefalopatia, leucoencefalopatia tóxica aguda, ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR). Os sintomas podem incluir dor de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais, como perda de visão, sensório alterado, e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica, e papilite, confusão, sonolência, agitação, paraparesia / quadriparese, espasticidade muscular, incontinência, 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 FLUDARA. 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.**

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**MS:** 1.2543.0024.

**Farm. Resp.:** Bruna Belga Cathala - CRF-SP 42.670

Fabricado por:

**Bayer Pharma AG**

Müllerstrasse 170-178, 13353, Berlim, Alemanha

Registrado e importado por:

**Genzyme do Brasil Ltda.**

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria brasileira

®Marca registrada

**SAC: 0800 77 123 73**

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

IB110314B

**genzyme**  
A SANOFI COMPANY



**Esta bulá foi aprovada pela Anvisa em 19/05/2015.**

**FLUDARA**  
**(fosfato de fludarabina)**  
Genzyme do Brasil Ltda.  
Pó liofilizado para solução injetável  
50mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder sua leitura antes de utilizar o medicamento.

**FLUDARA®**  
fosfato de fludarabina

**APRESENTAÇÃO**

Pó liófilo injetável 50 mg - cartucho com 5 frascos-ampola

**USO ADULTO. USO INTRAVENOSO.**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de FLUDARA contém:

fosfato de fludarabina.....50 mg

Excipientes: manitol e hidróxido de sódio .

**1. INDICAÇÕES**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**1) Leucemia Linfocítica Crônica [LLC]**

Foram realizados estudos randomizados comparativos sobre o uso de FLUDARA injetável com esquema de tratamento de 25 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, por cinco dias, a cada quatro semanas, por 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, Julliussón 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, doxorrubicina, prednisona

CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona

n.f.=não fornecido

Para avaliação de eficácia de FLUDARA 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, Julliussong 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. Leporrier 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 Iymphocytic 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 Iymphocytic leukemia (CLL). Complete subgroup analysis of previously untreated patients from protocol CLL 101 -Follow-up. Data on File.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

FLUDARA contém fosfato de fludarabina, 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 bolus, 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 hematocrito indicaram que a citotoxicidade do fosfato de fludarabina inibe a hematopoiese de forma dose-dependente.

**- 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  $m^2$  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/ $m^2$  (2,2 mL/min/kg) e um volume médio de distribuição ( $V_{ss}$ ) de 83 L/ $m^2$  (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 ( $C_{máx}$ ) de 2F-ara-A e um atraso no tempo para atingir  $C_{máx}$ ; 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  $^3H$ -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, FLUDARA e/ou seus metabólitos são transferidos do sangue materno para o leite. Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento peri/pós-natal, 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**

FLUDARA é contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade ao fosfato de fludarabina ou aos demais componentes do produto, para pacientes com anemia hemolítica descompensada e pacientes com alteração renal com depuração de creatinina menor que 30 mL/min.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alteração renal com depuração de creatinina menor que 30 mL/min.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Neurotoxicidade**

Quando utilizado em altas doses nos estudos de seleção de dose em pacientes com leucemia aguda, FLUDARA 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 tarde do que ocorre nos estudos clínicos.

O efeito da administração crônica de FLUDARA 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.

Administração de FLUDARA pode estar associada com leucoencefalopatia (LEMP), leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível).

Estas podem ocorrer:

- na dose recomendada
  - quando FLUDARA é administrado em seguida, ou em combinação com medicamentos conhecidos por estar associados a LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível).
  - ou quando FLUDARA é administrado em pacientes com outros fatores de risco, tais como irradiação corporal total ou craniana, Transplante de Células Hematopoiéticas, Doença Enxerto-Hospedeiro, insuficiência renal ou encefalopatia hepática.
- em doses mais elevadas do que a dose recomendada

Os sintomas de LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível).podem incluir dores de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais tais como perda de visão, sensório alterado, e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica e papilite, confusão, sonolência, agitação, paraparesia/quadriparese, espasticidade muscular e incontinência.

LEMP leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível).

podem ser irreversíveis, com risco de vida, ou fatais.

Sempre que houver suspeita LEMP, leucoencefalopatia tóxica aguda ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, o tratamento com fludarabina deve ser interrompido. Os pacientes devem ser monitorados e devem ser submetidos a exames de imagem do cérebro, preferencialmente utilizando Imagem por Ressonância Magnética. Se o diagnóstico for confirmado, a terapia com fludarabina deve ser permanentemente interrompida.

### **Condições gerais de saúde alterada**

Em pacientes com alteração do estado de saúde, FLUDARA 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 FLUDARA. 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.

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

### **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 FLUDARA. 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 FLUDARA 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 FLUDARA.

### **Síndrome de lise tumoral**

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

### **Fenômeno autoimune**

Durante ou após tratamento com FLUDARA 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 FLUDARA.

Os pacientes em tratamento com FLUDARA devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância com relação a sinais de hemólise.

Recomenda-se a descontinuação do tratamento com FLUDARA em caso de hemólise.

### **Insuficiência renal**

Os dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 70 mL/min) são limitados. FLUDARA deve ser administrado cuidadosamente em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência moderada da função renal (depuração da creatinina, entre 30 e 70 mL/min), a dose deve ser reduzida em até 50% e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado (ver item “Posologia e Modo de Usar”). O tratamento com FLUDARA é contraindicado se a depuração de creatinina for <30 mL/min.

### **Insuficiência hepática**

A segurança e a eficácia de FLUDARA não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.

### **Uso em idosos**

Uma vez que existem dados limitados para uso de FLUDARA 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 FLUDARA 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**

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

### **Dados pré-clínicos de segurança**

#### **- 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 gastrintestinal, 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 FLUDARA 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 antimetabólitos que reconhecidamente interferem com o processo de diferenciação, o uso terapêutico de FLUDARA é associado com risco relevante de efeitos teratogênicos no homem (ver “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 FLUDARA 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, intra-arterial e intramuscular de uma solução aquosa com 7,5 mg de fosfato de fludarabina/mL.

A similaridade na natureza das lesões observadas no trato gastrintestinal 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**

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 “Dados de segurança pré-clínica”).

Existem dados muito limitados sobre o uso de FLUDARA 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 manutenção de um canal arterial aberto (que só existe no feto) chamado ductus arteriosus. . Foi relatada perda no início de gravidez tanto na monoterapia com FLUDARA quanto na terapia combinada. Foi relatado parto prematuro.

FLUDARA 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). FLUDARA tem o potencial de causar danos ao feto. Deve-se considerar seu uso apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com FLUDARA.

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.

#### **- 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 FLUDARA.

Mulheres lactantes devem descontinuar a amamentação.

### **Vacinação**

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

### **Opções de retratamento após tratamento inicial com FLUDARA**

Pacientes que inicialmente respondem ao tratamento com FLUDARA têm uma boa chance de apresentar novamente resposta à monoterapia com FLUDARA. Uma troca de tratamento inicial de FLUDARA para clorambucila, para os pacientes que não responderam ao tratamento com FLUDARA, deve ser evitada porque

muitos pacientes que foram resistentes ao tratamento com FLUDARA têm apresentado resistência à clorambucila.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações medicamento/medicamento**

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

O dipiridamol e outros inibidores de captação de adenosina podem reduzir a eficácia terapêutica de FLUDARA. Estudos clínicos e experimentos in vitro mostraram que o uso de FLUDARA em combinação com catarabina pode aumentar a concentração e a exposição intracelular de Ara-CTP (metabólito ativo da catarabina) 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 FLUDARA pó liófilo injetável em temperatura ambiente (15°-30°C).

O prazo de validade de FLUDARA pó liófilo injetável é de 24 meses após a data de fabricação.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

**Após preparo, usar por no máximo, 8 horas quando armazenado em temperatura ambiente ou 24 horas quando armazenado em geladeira (2°C a 8°C).**

FLUDARA 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 uma 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**

**FLUDARA não deve ser manuseado por gestantes.**

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 deve ser descartada por incineração.

FLUDARA pó liófilo injetável deve ser administrado sob a supervisão de médico qualificado e experiente no uso de terapia antineoplásica.

### **Instruções especiais para preparação para uso intravenoso**

FLUDARA 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 ou 125 mL de solução de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%.

Após reconstituição, FLUDARA deve ser utilizado no prazo máximo de 8 horas se for mantido a temperatura ambiente ou de 24 horas se for mantido em geladeira (2°C a 8°C). FLUDARA 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 FLUDARA. O uso de luvas de látex e óculos de segurança é recomendado para se evitar exposição, em caso de quebra do frasco ou outro derramamento 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**

FLUDARA pó liófilo injetável deve ser administrado **exclusivamente por via intravenosa**. Embora não tenha sido relatado nenhum caso no qual a administração paravascular de FLUDARA 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 de FLUDARA pó liófilo injetável 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 bolus, esta dose deve ser posteriormente diluída em 10 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%. Alternativamente, para infusão, 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 FLUDARA 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. Para informações adicionais, ver item “Advertências e Precauções”.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

A tabela abaixo mostra 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 FLUDARA. As reações adversas raras foram identificadas principalmente na experiência pós-comercialização.

Classificação por sistema corpóreo MedRA	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	
Infecções e infestações	infecções / infecções oportunistas (por reativação viral latente, por exemplo, vírus herpes zoster, vírus Epstein-Barr, leucoencefalopatia multifocal progressiva), pneumonia			distúrbio linfoproliferativo (associado ao EBV)	
Neoplasma beníngo, maligno e não específico (incluindo pólipos e cistos)		síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda (principalmente associada com tratamento anterior, concomitante ou subsequente com agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase ou radioterapia)			
Distúrbios no sistema sanguíneo e	neutropenia, anemia,	mielossupressão			

linfático	trombocitopenia				
Distúrbios no sistema imunológico			distúrbio autoimune (incluindo anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica, pênfigo, síndrome de Evans, hemofilia adquirida)		
Distúrbios nutricionais e metabólicos		anorexia	síndrome da lise tumoral (incluindo insuficiência renal, hipercalemia, acidose metabólica, hematúria, cristalúria de urato, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia)		
Distúrbios no sistema nervoso		neuropatia periférica	confusão	agitação, convulsões, coma	
Distúrbios nos olhos		distúrbios visuais		neurite óptica, neuropatia óptica, cegueira	
Distúrbios cardíacos				insuficiência cardíaca, arritmia	
Distúrbios Vasculares			hemorragia gastrointestinal		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	tosse		toxicidade pulmonar (incluindo dispneia, fibrose pulmonar e pneumonite)		
Distúrbios gastrintestinais	náusea, vômito, diarreia	estomatite	alterações nas enzimas pancreáticas		
Distúrbios hepatobiliares			alterações nas enzimas hepáticas		

Distúrbios de tecidos subcutâneos e pele		erupção cutânea		câncer de pele, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica (tipo Lyell)	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	febre, fadiga, astenia	calafrios, mal-estar, edema, mucosite			

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.

Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida

- Distúrbios do sistema nervoso
  - leucoencefalopatia (ver item “Advertências e Precauções”)
  - leucoencefalopatia tóxica aguda (ver item “Advertências e Precauções”)
  - síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR) (ver item “Advertências e Precauções”)
- 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 FLUDARA foram associadas com leucoencefalopatia, leucoencefalopatia tóxica aguda, ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR). Os sintomas podem incluir dor de cabeça, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios visuais, como perda de visão, sensório alterado, e deficiências neurológicas focais. Efeitos adicionais podem incluir neurite óptica, e papilite, confusão, sonolência, agitação, paraparesia / quadriparese, espasticidade muscular, incontinência, 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 FLUDARA. 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.**



## DIZERES LEGAIS

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

### USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS: 1.2543.0024.

**Farm. Resp.:** Bruna Belga Cathala - CRF-SP 42.670

Fabricado por:

**Baxter Oncology GmbH**

Kantstrasse 2, 33790 Halle/ Westfalen - Alemanha

Embalado por:

**Bayer Pharma AG**

Müllerstrasse 170-178, 13353, Berlim - Alemanha

Registrado e importado por:

**Genzyme do Brasil Ltda.**

Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria brasileira

®Marca registrada

Ou

Fabricado por:

**Baxter Oncology GmbH**

Kantstrasse 2, 33790 Halle/ Westfalen - Alemanha

Embalado por:

**Genzyme Limited**

37 Hollands Road Haverhill, Suffolk CB9 8PU - Reino Unido

Registrado e importado por:

**Genzyme do Brasil Ltda.**

Rua Padre Chico, 224 – São Paulo – SP

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria brasileira

®Marca registrada



**SAC: 0800 77 123 73**

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

IB110314C



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/05/2015.**

**Anexo B**

**Histórico de Alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/12/2013	1049837/13-1	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	1049837/13-1	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15  50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
13/06/2014	0472217/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2014	0472217/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? /9. REAÇÕES ADVERSAS 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?/ 10. SUPERDOSE  DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15  50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC

14/08/2014	0668193/14-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2014	0249357/14-8	(10315) – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Embalagem Secundária	01/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
21/08/2014	0692597/14-9	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2014	0390350/14-8	1434 – Alteração de Local de Fabricação do Fármaco	21/07/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /4.CONTRAINDIÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO  DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15 50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
19/05/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	1140486/14-8	10294 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de rotulagem – Nova destinação	11/05/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC
19/05/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS BL AL/AL X 15