

FLUDALIBBS®

fosfato de fludarabina

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO
MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

APRESENTAÇÃO

Pó liófilo injetável com 50 mg de fosfato de fludarabina em embalagem contendo 5 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

50 mg de fosfato de fludarabina (equivalente a 39,05 mg de fludarabina base) em cada frasco-ampola.

Excipientes: manitol e hidróxido de sódio.

Após reconstituição em 2 mL de água para injetáveis, cada 1 mL da solução resultante contém 25 mg de fosfato de fludarabina, apresentando uma faixa de pH de 7,2 a 8,2.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fludalibbs[®] 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

- Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

Foram realizados estudos randomizados comparativos sobre o uso de fosfato de fludarabina injetável com esquema de tratamento de 25 mg/m² 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 quatro estudos randomizados

Referência	Tratamento (número de pacientes¹)	Resposta completa	Resposta global
<i>French Cooperative Group on CLL, Johnson S, Smith AG, Löffler H, Julliusson G,</i>	F (n=53) vs CAP (n=52)	17,0% vs 7,7% p = 0,30	66% vs 51,9% p = 0,24

et al. 1996 [<i>Inveresk Clinical Study Report 11220 (Study Report A03156 e AD86)</i>]			
Rai KR. 2000. (<i>Study Report A03105/2001</i>)	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 (<i>Study Report</i>	F (n=69) vs Clb (n=73) ² F (n=69) vs	19% vs 11%; p = 0,24	74% vs 74%; p = 1,0

A00545/2001)	Clb (n=73) ^{3,5}	28% vs 22%; p = 0,56	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% ⁴ ; 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, doxorubicina, prednisona

CHOP = ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina,
prednisona

n.f. = Não fornecido

Para avaliação de eficácia de fosfato de fludarabina comprimidos, foram realizados cinco 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/m²/dia durante cinco dias, a cada 28 dias, apresentou resultados de eficácia semelhantes aos obtidos com a dose i.v. padrão de 25 mg/m²/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: Fludalibbs[®] 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 conseqüente 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 hematócrito 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 m² 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 cinco 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/m² (2,2 mL/min/kg) e um volume médio de distribuição (V_{ss}) de 83 L/m² (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 ($C_{m\acute{a}x}$) de 2F-ara-A e um atraso no tempo para atingir $C_{m\acute{a}x}$; 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, 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, 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 "5. 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 mM. 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

Fludalibbs[®] 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.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neurotoxicidade: Quando utilizado em altas doses nos estudos de seleção de dose em pacientes com leucemia aguda, 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/m²/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 "9. 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.

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

Estas podem ocorrer:

- **Na dose recomendada**

- Quando Fludalibbs[®] 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 Fludalibbs® 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 morte, ou fatais.

Sempre que houver suspeita de 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, 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 “9. 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 dois meses a um 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 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 de lise tumoral: Foi relatada síndrome de lise tumoral em pacientes com grandes volumes tumorais. Uma vez que o 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 “9. 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 Fludalibbs® 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. 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 "8. Posologia e Modo de Usar"). O tratamento com Fludalibbs® é contraindicado se a depuração de creatinina for <30 mL/min.

Insuficiência hepática: A segurança e a eficácia de fosfato de fludarabina não foram estudadas 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 subitem “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.

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 subitem

“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 “9. Reações Adversas”).

- **Embriotoxicidade:** Os resultados dos estudos de embriotoxicidade utilizando administração intravenosa em ratos e coelhos indicaram potencial teratogênico e embrioletal 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 fosfato de fludarabina é associado com risco relevante de efeitos teratogênicos no homem (ver subitem “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, 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 embrioletal 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 subitem “Dados pré-clínicos de segurança”). 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 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 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.

As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com Fludalibbs®.

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

Categoria de risco de 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. Conseqüentemente, o aleitamento não deve ser iniciado durante o tratamento com Fludalibbs®. Mulheres lactantes devem descontinuar a amamentação.

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 apresentar novamente resposta à monoterapia com fosfato de fludarabina. 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.

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 Fludalibbs[®] 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

Os frascos-ampola de Fludalibbs[®] são estáveis até a data de validade indicada na embalagem se mantidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidos da luz e umidade.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de 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 reconstituição, Fludalibbs® deve ser utilizado no prazo máximo de oito horas (em temperatura ambiente), pois não contém agentes conservantes.

Características físicas e organolépticas: Pó na forma de pastilha branca, a ser reconstituído com água para injetáveis. Após reconstituição, a solução é incolor a levemente amarelada, isenta de partículas visíveis. 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: Fludalibbs® 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.

Fludalibbs® deve ser administrado sob a supervisão de médico qualificado e experiente no uso de terapia antineoplásica.

Instruções especiais para preparação para uso intravenoso: Fludalibbs[®] 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, Fludalibbs[®] deve ser utilizado no prazo máximo de 8 horas (em temperatura ambiente), pois não contém agentes conservantes.

Medidas adequadas devem ser tomadas para assegurar a esterilidade da solução reconstituída.

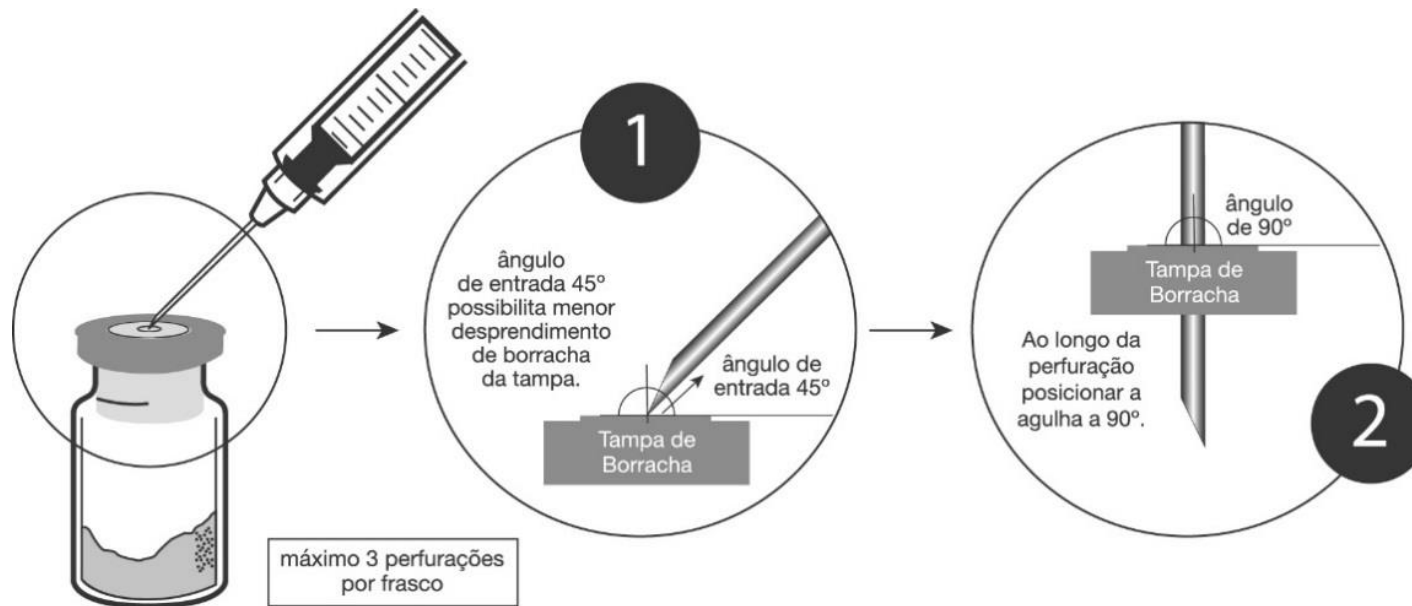
Deve-se ter cautela no manuseio e preparação da solução de Fludalibbs[®]. O uso de luvas de látex e óculos de segurança é recomendado para se evitar exposição, em caso de quebra do frasco ou outro derramamento accidental. Se a solução entrar em contato com a pele ou mucosas, a área deve ser lavada cuidadosamente com água e sabão. No caso de contato com os olhos, enxaguá-los cuidadosamente com bastante água. Exposição por inalação deve ser evitada.

Recomendações de práticas seguras e adequadas para perfuração do frasco-ampola:

- 1.** Inserir a agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre;
- 2.** Encher a seringa com o diluente apropriado;
- 3.** Apoiar o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
- 4.** Perfurar a tampa de borracha de Fludalibbs[®] dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a 90° (figura abaixo);

- 5.** Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;
- 6.** É recomendado não perfurar mais de 3 vezes a área demarcada (círculo central);
- 7.** A cada 3 perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.

Veja abaixo o procedimento:



Após a reconstituição, o profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento.

Não é recomendado a utilização do produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

Posologia: Fludalibbs® 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 de Fludalibbs® é 25 mg de fosfato de fludarabina/m² 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 subitem “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 Fludalibbs® 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 “5. Advertências e Precauções”.

O tratamento com Fludalibbs® 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 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 o fosfato de fludarabina. As reações

adversas raras foram identificadas principalmente na experiência pós-comercialização:

Classificação por sistema corpóreo MedRA	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecções e infestações	Infecções / infecções oportunistas (por			Distúrbio linfoproliferativo (associado

	reativação viral latente, por exemplo, vírus herpes zoster, vírus Epstein- Barr, leucoencefa lopatia multifocal progressiva),			ao EBV)
--	---	--	--	---------

	pneumonia			
Neoplasma benigno, maligno e não específico (incluindo pólipos e cistos)		Síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda (principalmente associada com tratamento anterior,		

		<p>concomitante ou subsequente com agentes alquilantes / inibidores da topoisomerase ou radioterapia)</p>		
--	--	---	--	--

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielossupressão		
Distúrbios no sistema imunológico			Distúrbio autoimune (incluindo anemia hemolítica autoimune,	

			púrpura trombocito pênica, pênfigo, síndrome de Evans, hemofilia adquirida)	
Distúrbios nutricio nais e metaból icos		Anorexia	Síndrome da lise tumoral (incluindo insuficiênci a renal,	

			hipercalemia, acidose metabólica, hematúria, cristalúria de urato, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia)	
Distúrbios no		Neuropatia periférica	Confusão	Agitação, convulsões

sistema nervoso				s, 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 gastrintest	Náusea,	Estomatite	Alterações	

tinais	vômito, diarreia		nas enzimas pancreática s	
Distúrbios hepatobili ares			Alterações nas enzimas hepáticas	
Distúrbios de tecidos subcutân eos 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 “5. Advertências e Precauções”);
 - Leucoencefalopatia tóxica aguda (ver item “5. Advertências e Precauções”);

- Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR) (ver item “5. 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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses elevadas de fosfato de fludarabina 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/quadriparesia, 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 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.

MS nº. 1.0033.0150

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade –
CRF-SP nº. 25.125

Registrado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes– SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/08/2017.

