

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FLUDARABINA 50 mg/2mL solución concentrada para solución inyectable

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACOLÓGICO**

Fludarabina 50 mg / 2 mL concentrado para solución inyectable o perfusión

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla con 2 ml de concentrado para solución para inyección/perfusión contiene 50 mg de fosfato de fludarabina.

Para la lista completa de excipientes, revise la sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución inyectable o perfusión.  
Solución transparente, incolora o prácticamente incolora

**4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Indicado para el tratamiento inicial de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) de linfocitos B y para los pacientes con LLC que no han respondido al tratamiento o cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento que contiene al menos un agente alquilante habitual. Indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de grado bajo (LNH GB) que no han respondido al tratamiento o cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento que contiene al menos un agente alquilante habitual.

**4.2 Posología y método de administración**

Adultos

La dosis recomendada es 25 mg de fludarabina fosfato /m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por vía intravenosa, diariamente durante 5 días (=1 ciclo) consecutivos cada 28 días.

La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) de la solución reconstituida se aspira en una jeringa. Para la administración intravenosa en bolus, esta solución se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9 %). Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9 %) y se perfundirá por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos (ver también sección 6.6).

La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco.

En pacientes de LLC, se recomienda administrar fludarabina hasta alcanzar la mejor respuesta posible (remisión completa o parcial, generalmente alcanzada con 6 ciclos) y después se debería suspender la administración del medicamento.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se dispone de datos relativos al uso de fludarabina en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, fludarabina debe de utilizarse con precaución y si el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencia. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes en caso de toxicidad excesiva y según corresponda, se debe modificar la dosis o suspender el tratamiento.

### Pacientes con insuficiencia renal:

El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático, 2 F-ara-A, muestra correlación con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con disminución de la función renal mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco ( AUC de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada. Por tanta, ante la sospecha clínica de disfunción renal o en pacientes mayores de 70 años, debe determinarse el aclaramiento de creatinina. Si este estuviera entre los 30 y 70 ml/min, debería reducirse la dosis hasta un 50% vigilándose cuidadosamente los parámetros hematológicos para valorar toxicidad. El tratamiento con Fludarabina está contraindicado si el aclaramiento es < 30 ml/min

### Niños y adolescentes

El uso de fludarabina no está recomendado en niños y adolescente debido a la falta de datos sobre seguridad y/o eficacia.

### Adultos mayores

Dado que los datos sobre la utilización de fludarabina fosfato en pacientes de edad avanzada (>75 años) son limitados, se debe tener precaución con la administración de fludarabina en estos pacientes.

En pacientes mayores de 65 años se debe determinar el aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento, (ver "insuficiencia renal " y la sección 4.4.).

### **Método de administración**

Fludarabina debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado, con experiencia en el tratamiento antineoplásico.

Se recomienda firmemente administrar fludarabina exclusivamente por vía intravenosa. Aunque no se ha informado de ningún caso en el que la administración paravenosa de fludarabina haya dado lugar a reacciones locales adversas graves, debe evitarse la administración paravenosa no intencionada del preparado.

### Precauciones antes/durante la manipulación o administración del producto medicinal

Para instrucciones sobre la manipulación y reconstitución del producto medicinal antes de la administración vea la sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes,
- Alteración de la función renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min,
- Anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia.

### **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**

### Mielosupresión

Se ha informado de casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia en los pacientes tratados con fludarabina. En un estudio intravenoso de fase 1 en pacientes adultos con tumores sólidos, la mediana del tiempo transcurrido hasta que se produjeron los recuentos celulares mínimos fue de 13 días (rango de 3 a 25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango de 2 a 32 días) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes ya tenían un deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a tratamientos mielosupresores anteriores.

Puede observarse una mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia es a menudo reversible en muchos casos, la administración de fludarabina fosfato requiere una cuidadosa vigilancia hematológica.

El fludarabina fosfato es un potente agente antineoplásico con efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente para detectar posibles signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda realizar periódicamente recuentos en sangre periférica para detectar la aparición de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Se ha informado de varios casos de hipoplasia o aplasia de médula ósea trilineal con resultado de pancitopenia, a veces con resultado de muerte, en pacientes adultos. La duración de una citopenia clínicamente significativa en los casos comunicados tiene intervalo de desde aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente 1 año. Estos episodios han ocurrido tanto en pacientes previamente tratados o no tratados.

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, se debe prestar atención con el fludarabina fosfato cuando además se haya considerado la obtención de células progenitoras hematopoyéticas.

### Trastornos autoinmunes

Durante o después del tratamiento con fludarabina, e independientemente de la existencia o no de antecedentes de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs, se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (ver sección 4.8) que han puesto en peligro la vida del paciente y en ocasiones con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes que experimentaron anemia hemolítica y fueron nuevamente expuestos al tratamiento con fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. En los pacientes tratados con fludarabina se deben vigilar estrechamente los signos y síntomas de hemólisis.

En caso de hemólisis, se recomienda interrumpir el tratamiento con fludarabina. En caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son la transfusión de sangre (irradiada, véase más adelante) y la administración de adenocorticoides.

### Neurotoxicidad

Se desconoce el efecto de la administración crónica de fludarabina sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis recomendada, en algunos estudios durante periodos de tratamiento relativamente prolongados (de hasta 26 ciclos de tratamiento).

Los pacientes deben ser examinados con atención en busca de signos de efectos neurológicos.

Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes con leucemia aguda, la administración intravenosa de dosis elevadas de fludarabina intravenoso se asoció con efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron desde 21 a 60 días desde la última dosis. Esta toxicidad grave sobre el sistema nervioso central se observó en el 36 % de los pacientes tratados vía intravenosa con dosis que corresponden aproximadamente a 4 veces (96 mg/m<sup>2</sup> /día durante 5-7 días) la dosis recomendada. En los pacientes tratados en el rango de las dosis recomendadas para la leucemia linfocítica crónica se desarrolló toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentemente (confusión) (consulte la sección 4.8).

En la experiencia post-comercialización se ha comunicado aparición de neurotoxicidad antes o después que en estudios clínicos.

La administración de fludarabina puede estar asociada con leucoencefalopatía (LE), leucoencefalopatía tóxica aguda (ATL) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS).

Estas pueden ocurrir:

- a la dosis recomendada
  - Cuando se administra fludarabina luego de o en combinación con medicamentos cuya asociación con LE, ATL o RPLS es reconocida,
  - O cuando se administra fludarabina a pacientes con otros factores de riesgo como irradiación craneal o corporal total, trasplante de células hematopoyéticas, enfermedad de injerto vs. huésped, insuficiencia renal o encefalopatía hepática.
- A dosis superiores a las recomendadas

Los síntomas de LE, ATL o RPLS pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales como pérdida de visión, sentidos alterados y déficit neurológico focal. Efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesis/ cuadriparesis, espasmos musculares e incontinencia.

LE/ATL/RPLS puede ser irreversible, potencialmente fatal o fatal.

Siempre que se sospeche LE, ATL o RPLS debe detenerse el tratamiento con fludarabina. Los pacientes deben ser monitoreados y debe realizarse imágenes cerebrales, de preferencia resonancia magnética. Si se confirmara el diagnóstico, debe discontinuarse permanentemente la terapia con fludarabina.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se ha comunicado síndrome de lisis tumoral en pacientes de LLC con grandes cargas tumorales. Como fludarabina puede inducir una respuesta ya en la primera semana de tratamiento, se deben tomar precauciones con aquellos pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación, y la hospitalización puede recomendarse para estos pacientes durante el primer ciclo del tratamiento.

### Enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión

Se han observado casos de enfermedad de injerto contra huésped (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) asociados a una transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con fludarabina. Dado que con mucha frecuencia se ha informado de casos de desenlace fatal a consecuencia de esta enfermedad, para minimizar el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión en aquellos pacientes que precisen transfusiones sanguíneas y que estén siendo o hayan sido tratados con fludarabina, sólo se debe administrar sangre previamente irradiada.

### Cáncer de piel

Se ha informado en pacientes del empeoramiento o de la reactivación de lesiones de un cáncer de piel preexistente así como una nueva aparición de cáncer de piel, durante o después del tratamiento con fludarabina.

### Deterioro del estado de salud

En pacientes con deterioro del estado de salud se debe administrar fludarabina con precaución y tras una cuidadosa consideración del riesgo / beneficio, especialmente en pacientes con insuficiencia medular severa (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas

### Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático, 2-F-ara-A, se correlaciona con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con disminución de la función renal presentaron un aumento de la exposición corporal total al fármaco (área bajo la curva (AUC) de 2-F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada.

La fludarabina debe ser administrada con prudencia en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con moderada insuficiencia de la función renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min), la dosis debe reducirse en hasta un 50 % y el paciente debe ser vigilado estrechamente (ver sección 4.2). El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min (ver sección 4.3).

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe administrar fosfato de fludarabina con precaución porque puede producir toxicidad hepática. Fosfato de fludarabina sólo debe administrarse si el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencial. Se debe monitorear estrechamente a estos pacientes en caso de toxicidad excesiva y según corresponda, se debe modificar la dosis o suspender el medicamento.

### Pacientes de edad avanzada

Puesto que son limitados los datos sobre el empleo de fludarabina en ancianos (mayores de 75 años), la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución (ver también sección 4.2).

En pacientes mayores de 65 años, el aclaramiento de creatinina debe medirse antes de comenzar el tratamiento, consulte "insuficiencia renal" y la sección 4.2.

### Niños y adolescentes

No existe ningún dato disponible en cuanto a la utilización de fosfato de fludarabina en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con fosfato de fludarabina en niños y adolescentes.

### Embarazo

La fludarabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario (por ej.: en situación de peligro para la vida, no existe un tratamiento alternativo más seguro que no comprometa el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). Tiene el potencial de causar un daño fetal (ver secciones 4.6 y 5.3). Los médicos sólo pueden considerar el uso de fludarabina, si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto.

Durante el tratamiento con fludarabina las mujeres deben evitar quedarse embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben estar informadas de los posibles riesgos para el feto.

### Contracepción

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones fértiles, deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con fludarabina y durante al menos los 6 meses posteriores a su finalización (ver sección 4.6).

### Vacunación

Durante y después del tratamiento con fludarabina debe evitarse la vacunación con microorganismos vivos.

### Opciones de re-tratamiento tras el tratamiento inicial con fludarabina

Debe evitarse el cambio desde el tratamiento inicial con fludarabina a clorambucil en pacientes sin respuesta a fludarabina, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a fludarabina han mostrado resistencia al clorambucil.

### **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

No se recomienda el empleo intravenoso de fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicoformicina), debido a que en un ensayo clínico en el que se asociaron estas dos sustancias para el tratamiento de la LLC refractaria, se observó una incidencia de toxicidad pulmonar fatal inaceptablemente elevada.

Dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica de fludarabina.

Estudios clínicos y experimentos in vitro mostraron que durante el uso de fludarabina en combinación con citarabina el pico de la concentración intracelular y la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) aumentaron en células leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la tasa de eliminación de Ara-CTP no fueron afectadas.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso de fludarabina y/o de sus metabolitos a través de la placenta. Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en ratas y conejos a dosis terapéuticas indicaron un potencial embriotóxico y teratogénico (ver sección 5.3).

Los datos sobre el uso de fludarabina en mujeres durante el primer trimestre del embarazo son muy limitados.

No debe utilizarse fludarabina durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario (por ej.: en situación de peligro para la vida, no existe un tratamiento alternativo más seguro que no comprometa el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). Fludarabina tiene el potencial de causar un daño fetal. Los médicos solo pueden considerar su uso, si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Sin embargo, los datos preclínicos ponen de manifiesto que el fludarabina fosfato y sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche materna.

La fludarabina está contraindicada en mujeres lactantes debido al potencial de reacciones adversas graves de fludarabina en los niños que reciban la leche materna (ver anexo 4.3).

##### Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben estar informadas de los posibles riesgos para el feto.

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones fértiles deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a su finalización (ver sección 4.4).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

Fludarabina puede reducir la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, puesto que se ha observado por ej.: fatiga, debilidad, alteraciones visuales, confusión, agitación y convulsiones.

#### 4.8 Efectos no deseados

##### Resumen del perfil de seguridad

Basándose en la experiencia con la utilización de fludarabina, las reacciones adversas más frecuentes son: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones inclusive la neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentes son: escalofríos, edemas, malestar, neuropatía periférica, alteraciones visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupciones cutáneas.

En pacientes tratados con fludarabina se han producido infecciones oportunistas graves. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves.

##### Lista de reacciones adversas

En la tabla a continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación MedDRA de órganos del sistema (MedDRA SOC). Su frecuencia se basa en datos de ensayos clínicos independientemente de su relación causal con fludarabina. Las reacciones adversas raras han sido identificadas principalmente después de su comercialización

<i>Muy frecuente</i>	( $\geq 1/10$ )
<i>Frecuente</i>	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
<i>Poco frecuente</i>	( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )
<i>Rara</i>	( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )
<i>Desconocido</i>	(no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

##### **Infecciones e infestaciones**

*Muy frecuente:* Infecciones/ infecciones oportunistas (como reactivaciones virales latentes, p.ej. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zóster, virus Epstein-Barr), neumonía

*Rara:* Trastornos linfoproliferativos (asociados al VEB)

##### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)**

*Frecuente:* Síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (asociada principalmente a un tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasas o irradiación)

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

*Muy frecuente:* Neutropenia, anemia, trombocitopenia

*Frecuente:* Mielosupresión

##### **Trastornos del sistema inmunológico**

*Poco frecuente:* Trastorno autoinmune (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evan, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

*Frecuente:* Anorexia

*Poco frecuente:* Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria de uratos), hiperfosfatemia)

### **Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuente:* Neuropatía periférica

*Poco frecuente:* Confusión

*Rara:* Coma, convulsiones, agitación

*Desconocida:* Hemorragia cerebral, leucoencefalopatía (ver sección 4.4), leucoencefalopatía tóxica aguda (ver sección 4.4), síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) (ver sección 4.4)

### **Trastornos de la visión**

*Frecuente:* Alteración visual

*Rara:* Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica

### **Trastornos cardíacos**

*Rara:* Insuficiencia cardíaca, arritmia

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Muy frecuente:* Tos

*Poco frecuente:* Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar, neumonitis, disnea)

*Desconocida:* Hemorragia pulmonar

### **Trastornos Gastrointestinales**

*Muy frecuente:* Vómitos, diarrea, náusea

*Frecuente:* estomatitis

*Poco frecuente:* Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales

### **Trastornos Hepatobiliares**

*Poco frecuente:* Enzimas hepáticas anormales

### **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

*Frecuente:* Urticaria

*Rara:* Cáncer de piel, necrolisis epidémica tóxica (tipo Lyell), síndrome Stevens- Johnson

### **Trastornos renales y urinarios**

*Desconocida:* Cistitis hemorrágica

### **Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración**

*Muy frecuente:* Fiebre, fatiga, debilidad

*Frecuente:* Edema, mucositis, escalofríos, malestar

Se indica el término MedDRA más apropiado para describir una reacción en particular. No se indican sinónimos o enfermedades relacionadas, pero también deben ser tomados en consideración. Los términos de las reacciones adversas se basan en la versión 12.0 del MedDRA.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### **4.9 Sobredosis**

Se han asociado dosis elevadas de fludarabina con leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales como pérdida de la visión y sentidos alterados así como déficit neurológico focal. Efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesis/cuadriparesis, espasmos musculares, incontinencia, toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizado por ceguera retardada, coma y muerte.

También se han asociado las dosis altas con trombocitopenia y neutropenia debido a la supresión de la médula ósea.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con fludarabina. El tratamiento consiste en suspender la administración del fármaco e instaurar un tratamiento de soporte.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la purina  
Código ATC: L01BB05

#### Mecanismo de acción

Fludarabina contiene fosfato de fludarabina, un nucleótido fluorado hidrosoluble, análogo del agente antivírico vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por la adenosín-desaminasa.

El fludarabina fosfato se defosforila rápidamente a 2F-ara-A, que es captado por las células, en cuyo interior se fosforila por la acción de la desoxicitidin-kinasa, transformándose en el trifosfato activo, 2F-ara-ATP. Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido-reductasa, la DNA-polimerasa α/β, y ε, la DNA-primasa y la DNA-ligasa, inhibiendo de este modo la síntesis de DNA. Adicionalmente también se produce una inhibición parcial de la RNA-polimerasa 11, con la consiguiente reducción de la síntesis proteica.

Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2-F-ara-ATP no están aun completamente aclarados, se piensa que los efectos sobre las síntesis de DNA, RNA y proteínas contribuyen conjuntamente a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis de DNA el factor dominante. Además, los estudios in

vitro han mostrado que la exposición de linfocitos de LLC a 2F-ara-A, desencadena una fragmentación extensa del DNA y la muerte celular característica de la apoptosis.

### Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo de fase III en pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B no tratados previamente en el que se comparaba el tratamiento con fludarabina vs clorambucil (40 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas) en 195 y 199 pacientes, respectivamente se mostró lo siguiente: una tasa global de respuesta y una tasa de respuestas completas más elevadas tras el tratamiento en primera línea con fludarabina en comparación con clorambucil (61,1% vs 37,6% y 14,9% vs 3,4%, respectivamente); una duración de la respuesta (19 vs 12,2 meses) y el tiempo de progresión (17 vs 13,2 meses) significativamente mayores desde un punto de vista estadístico para los pacientes en el grupo de fludarabina. La mediana de supervivencia en los dos grupos de pacientes fue de 56,1 meses para fludarabina y 55,1 meses para clorambucil, también se mostró una diferencia no significativa para el estado funcional. El porcentaje de pacientes para los que se notificaron toxicidades fue comparable entre los pacientes tratados con fludarabina (89,7%) y los pacientes tratados con clorambucil (89,9%). Mientras que la diferencia en la incidencia global de toxicidades hematológicas no fue significativa entre los dos grupos de tratamiento, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con fludarabina experimentaron toxicidades de leucocitos (p= 0,0054) y toxicidades de linfocitos (p= 0,0240) que el grupo de pacientes tratado con clorambucil. El porcentaje de pacientes que experimentó náuseas, vómitos y diarrea fue significativamente más bajo para el grupo de pacientes tratados con fludarabina (p<0,0001, p<0,0001 y p= 0,0489, respectivamente) que para el grupo tratado con clorambucil. También se reportaron toxicidades hepáticas para porcentajes significativamente menores (p=0.0847) de pacientes en el grupo de fludarabina que en el de clorambucil.

Cabe la posibilidad que los pacientes que responden primariamente a fludarabina respondan de nuevo a la monoterapia con fludarabina.

En un ensayo aleatorizado en el que se comparó fludarabina frente al esquema de ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (CAP), en 208 pacientes con LLC en estadio B o C de Binet, se observaron los siguientes resultados en el subgrupo de 103 pacientes que habían sido tratados previamente: la tasa global de respuestas y la tasa completa de respuestas fueron más altas en el grupo tratado con fludarabina en comparación con las observadas en el grupo tratado con CAP (45 % vs. 26 % y 13 % vs. 6 %, respectivamente); la duración de la respuesta y la supervivencia global fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Durante el período de tratamiento establecido de 6 meses, el número de fallecimientos en el grupo de fludarabina fue de 9 frente a 4 en el grupo de CAP.

Los análisis realizados posteriormente utilizando solamente datos relativos a un período de seguimiento de hasta seis meses después del inicio del tratamiento, revelaron una diferencia en las curvas de supervivencia entre los pacientes tratados con fludarabina y con CAP, a favor de CAP en el subgrupo de pacientes tratados previamente con estadio C de Binet.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Farmacocinética en plasma y orina de fludarabina (2F-ara-A)

La farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) ha sido estudiada tras la administración intravenosa de fludarabina fosfato (Fludarabina, 2F-ara-AMP) en inyección rápida en bolus, en perfusión de corta duración y en perfusión continua y tras la administración oral.

No se halló una correlación clara entre la farmacocinética de 2F-ara-A y la eficacia del tratamiento en pacientes de cáncer.

Sin embargo, la aparición de neutropenia y cambios en el hematocrito indicaron que la citotoxicidad del fludarabina fosfato reduce la hematopoyesis de manera dependiente de la dosis.

#### Distribución y metabolismo

2F-ara AMP es un profármaco hidrosoluble de fludarabina, que rápidamente y completamente se defosforila en el organismo humano al nucleósido fludarabina (2F-ara-A).

Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el principal metabolito en el perro, se observó en seres humanos solamente en un grado de poca importancia.

Tras la perfusión a pacientes con LLC de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m<sup>2</sup> por 30 minutos, el 2F-ara-A alcanzó unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,5-3,7 µM, al final de la perfusión. Las concentraciones correspondientes de 2F-ara-A tras la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con concentraciones máximas medias de 4,4 - 4,8 µM al final de la perfusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, las concentraciones plasmáticas mínimas de 2F-ara-A aumentaron en un factor de aproximadamente 2. Por lo tanto, tras varios ciclos de tratamiento, puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A. Las concentraciones plasmáticas post-máximas disminuyeron siguiendo una cinética de disposición trifásica con una semivida inicial de aproximadamente 5 minutos, una semivida intermedia de 1-2 horas y una semivida terminal de aproximadamente 20 horas.

Una comparación entre estudios de los resultados farmacocinéticos de 2F-ara-A mostró un aclaramiento plasmático total medio (CL) de  $79 \pm 40$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/kg) y un volumen de distribución medio (V<sub>ss</sub>) de  $83 \pm 55$  l/m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  l/kg). Los datos mostraron una variabilidad interindividual alta. Después de la administración intravenosa y de la administración oral del fosfato de fludarabina, las concentraciones plasmáticas de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumentaron linealmente con las dosis; mientras que las semividas, el aclaramiento del plasma y los volúmenes de distribución permanecieron constantes e independientes de la dosis, lo que indica un comportamiento dosis lineal.

#### Eliminación

La eliminación de 2F-ara-A se produce principalmente por excreción renal. Del 40 % al 60 % de la dosis administrada por vía i.v. fue excretada en la orina. Estudios de equilibrio de masas en animales de laboratorio con <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa en la orina de las sustancias marcadas radiactivamente.

#### Características en pacientes

Los pacientes con alteración de la función renal mostraron una reducción del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en tales casos. Las investigaciones in vitro con proteínas plasmáticas humanas no han mostrado que el 2F-ara-A tenga una tendencia pronunciada a unirse a proteínas.

#### Farmacocinética celular del trifosfato de fludarabina

2F-ara-A es transportado de forma activa al interior de las células leucémicas donde es refosforilado formando el monofosfato y, subsiguientemente, el difosfato y el trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP, es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Se observaron concentraciones máximas de 2F-ara-ATP en los linfocitos leucémicos de los pacientes con LLC, con una mediana de tiempo de 4 horas y mostraron una variación considerable, siendo la mediana de la concentración máxima (pico) de aproximadamente 20 µM. Las concentraciones de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a las concentraciones máximas de 2F-ara-A en el plasma, lo que indica una acumulación en los lugares diana. La incubación in-vitro de linfocitos leucémicos puso de manifiesto una relación lineal entre la exposición extracelular de 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y duración de la incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La mediana de la semivida de eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana presentó unos valores comprendidos entre 15 y 23 horas.

### **5.3 Datos de seguridad preclínicos**

#### Toxicidad sistémica

En estudios de toxicidad aguda, dosis únicas de fludarabina fosfato produjeron síntomas graves de intoxicación o muerte con dosis superiores en aproximadamente dos órdenes de magnitud a la dosis terapéutica. Como era de esperar para un compuesto citotóxico, se afectaron la médula ósea, los órganos linfoides, la mucosa gastrointestinal, los riñones y las gónadas masculinas. En los pacientes se observaron efectos secundarios graves con dosis más cercanas a la dosis terapéutica recomendada (factor 3 a 4) e incluyeron neurotoxicidad grave en ocasiones con resultado letal (véase sección 4.9).

Estudios de toxicidad sistémica después de la administración repetida de fludarabina fosfato mostraron también los efectos previstos sobre los tejidos de proliferación rápida, por encima de una dosis umbral. La gravedad de las manifestaciones morfológicas aumentó con los niveles de dosis y con la duración del tratamiento y los cambios observados fueron generalmente considerados reversibles. En principio, la experiencia disponible del empleo terapéutico de fludarabina indica un perfil toxicológico comparable en humanos, aunque se han observado en pacientes efectos adversos adicionales tales como neurotoxicidad (véase sección 4.8).

#### Embriotoxicidad

Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en animales, realizados con ratas y conejos, revelaron un potencial embriotóxico y teratogénico del fosfato de fludarabina, manifestándose con malformaciones del esqueleto, disminución del peso fetal y pérdidas post-implantación. En vista del escaso margen de seguridad entre la dosis teratogénica en animales y la terapéutica en humanos, así como por analogía con otros antimetabolitos que presuntamente interfieren con el proceso de diferenciación, el empleo terapéutico de fludarabina se asocia con un riesgo relevante de efectos teratogénicos en humanos (véase sección 4.6).

#### Potencial genotóxico, tumorigenicidad

Se ha demostrado que el fludarabina fosfato causa daños en el ADN en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas, induciendo aberraciones cromosómicas, y un aumento de la tasa de micronúcleos en la prueba in vivo de micronúcleos de ratón, pero las pruebas de mutaciones genéticas y el test de dominancia letal en ratones machos dieron resultados negativos. Así, el potencial mutagénico se demostró en células somáticas pero no pudo ser demostrado en células germinales.

La conocida actividad del fludarabina fosfato sobre el ADN y los resultados del test de mutagénesis forman la base para la sospecha de un potencial carcinogénico. No se ha realizado ningún estudio en animales que investigue directamente la cuestión de la tumorigenicidad, puesto que la sospecha de un mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias debidas al tratamiento con fludarabina puede verificarse exclusivamente mediante datos epidemiológicos.

#### Tolerancia local

De acuerdo con los resultados de los experimentos en animales, no cabe esperar irritación local importante en el lugar de la inyección tras la administración intravenosa de fosfato de fludarabina. Incluso en casos de inyecciones mal administradas, no se observó irritación local relevante tras la administración paravenosa, intraarterial e intramuscular de una solución acuosa de 7,5 mg de fludarabina fosfato / ml.

La semejanza de la naturaleza de las lesiones observadas en el tracto gastrointestinal tras la administración intravenosa o intragástrica en animales de experimentación apoya la asunción de que la enteritis inducida por fludarabina fosfato es un efecto sistémico.

## **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Fosfato disódico dihidratado  
Hidróxido de sodio  
Agua para inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos farmacéuticos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Vida útil**

Revise la fecha de expira indicada en el envase.

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

#### Envase para la venta

Almacene refrigerado (2-8°C). No congelar.

#### Producto diluido

24 horas, almacenado entre 2°C - 8°C, sin congelar, diluido con Cloruro de Sodio al 0,9% o Glucosa al 5%, período de eficacia una vez abierto, para el producto diluido en condiciones asépticas validadas.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla de tipo I (vidrio transparente) con tapón de goma de clorobutilo revestido de fluoropolímero gris sellado con precinto de aluminio, con o sin contenedor de plástico (ONCO-SAFE).

## 6.6 Precauciones especiales para eliminación y otra manipulación

### Dilución

La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se absorbe con una jeringa.

En el caso de inyección por bolo intravenoso, esta dosis debe ser diluida en 10 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección. De manera alternativa, la dosis requerida puede ser diluida en 100 ml de cloruro de sodio 9mg/ml (0.9%) solución para inyección y debe ser perfundida en aproximadamente 30 minutos.

### Inspección antes del uso

La solución es clara y transparente o casi transparente. Debe ser inspeccionada visualmente antes del uso. Solo debe usar soluciones claras y transparentes sin partículas. El producto no debe ser usado en caso de que el envase esté defectuoso.

### Manipulación y eliminación

Las mujeres embarazadas no deben manipular el fosfato de fludarabina. Las regulaciones con respecto a la manipulación y eliminación deben seguir los estándares para un manejo y eliminación adecuado de productos medicinales citotóxicos.

Debe tenerse especial cuidado durante la manipulación y preparación de la solución de fosfato de fludarabina. Se recomienda el uso de guantes protectores y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de ruptura del vial u otro derrame accidental. Si la solución entra en contacto con la piel o membranas mucosas, el área afectada debe ser limpiada cuidadosamente con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos enjuague cuidadosamente con abundante agua.

El producto medicinal tiene un solo uso. Cualquier producto medicinal no utilizado, derrames o material de desecho deben ser eliminados de acuerdo con los requerimientos locales.

**Mantenga fuera del alcance de los niños**

Aprobado por resolución 1366 de 22-08-2017