

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fludarabina Teva 25 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado contiene 25 mg de fludarabina fosfato.

Cada vial para inyección de 2 ml contiene 50 mg de fludarabina fosfato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución inyectable y para perfusión.

Fludarabina Teva 25 mg/ml es una solución transparente, incolora o ligeramente marrón-amarillenta, esencialmente libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) en pacientes adultos con suficiente reserva medular.

El tratamiento en primera línea con fludarabina debe instaurarse sólo en pacientes adultos con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C), o en estadios de Rai I/II (estadio de Binet A/B) si el paciente presenta síntomas relacionados con la enfermedad o evidencia de enfermedad progresiva.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 25 mg de fludarabina fosfato/m² de superficie corporal, administrados por vía intravenosa, diariamente durante 5 días consecutivos cada 28 días. La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%. Alternativamente, para perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico al 0,9% y perfundir durante aproximadamente 30 minutos (ver también sección 6.6).

La duración del tratamiento depende de los resultados obtenidos con el mismo y de la tolerancia al fármaco.

Fludarabina se debe administrar a pacientes con LLC hasta alcanzar la mejor respuesta (remisión completa parcial, generalmente 6 ciclos) y después se debería suspender la administración del fármaco.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Las dosis se deben ajustar para pacientes con función renal reducida. Si éste estuviera entre 30 y 70 ml/min, debería reducirse la dosis hasta un 50% vigilándose cuidadosamente los parámetros hematológicos para valorar toxicidad (ver sección 4.4).

El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre el uso de fludarabina en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, fludarabina debe usarse con precaución (ver también sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fludarabina en niños menores de 18 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso de fludarabina en niños.

Pacientes de edad avanzada

Dado que los datos sobre el uso de fludarabina en pacientes de edad avanzada (> 75 años) son limitados, se debe tener precaución con la administración de fludarabina en estos pacientes (ver también sección 4.4).

En pacientes mayores de 65 años, se debe determinar el aclaramiento de creatinina (ver “Insuficiencia renal” y sección 4.4).

Forma de administración

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

Se ruega administrar fludarabina solo por vía intravenosa. No se ha notificado ningún caso en el que la administración paravenosa de fludarabina haya dado lugar a reacciones adversas locales graves. Sin embargo, debe evitarse la administración paravenosa inintencionada.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Alteración de la función renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
- Anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

En los pacientes tratados con fludarabina se ha informado de casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio intravenoso de fase I 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 fosfato de fludarabina requiere una cuidadosa vigilancia hematológica.

El fosfato de fludarabina 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 fosfato de fludarabina 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 con anemia hemolítica reexpuestos 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, ver más abajo) y la administración de corticoides.

Neurotoxicidad

El efecto de la administración crónica de fludarabina sobre el sistema nervioso central es desconocido. 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 afectados de leucemia aguda, la administración intravenosa de dosis elevadas de fludarabina intravenosa se acompañó de 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/m²/día durante 5-7 días) la dosis recomendada. En los pacientes tratados en el rango de las dosis recomendadas para la LLC apareció toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentemente (confusión) (ver 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 (LTA) o síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Esto puede ocurrir:

- a la dosis recomendada
 - cuando se administra fludarabina después o en combinación con medicamentos que se sabe que están asociados con LE, LTA o SLPR,
 - 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 contra Huésped, insuficiencia renal o encefalopatía hepática.
- a dosis superiores a la dosis recomendada

Los síntomas de LE, LTA o SLPR pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales como pérdida de la visión, alteración sensorial y déficits neurológicos focales. Los efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesia/cuadriparesia, espasticidad muscular e incontinencia.

LE, LTA o SLPR pueden ser irreversibles, potencialmente mortales o fatales.

Siempre que se sospeche LE, LTA o SLPR, se debe interrumpir el tratamiento con fludarabina. Los pacientes deben ser controlados y deben someterse a imágenes cerebrales, preferiblemente mediante resonancia magnética. Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento con fludarabina debe suspenderse de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha comunicado síndrome de lisis tumoral en pacientes con 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 de estos pacientes puede estar recomendada durante el primer ciclo de tratamiento.

Enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión

Se han observado casos de enfermedad 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. Esto se debe aplicar 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.

Fludarabina debe ser administrado 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 fludarabina con precaución porque puede producir toxicidad hepática. Fludarabina solo debe administrarse si el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencial. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes en caso de toxicidad excesiva y según corresponda, se debe modificar la dosis o suspender el medicamento (ver también sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

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

En pacientes de 65 años o mayores, antes de empezar el tratamiento deberá medirse el aclaramiento de creatinina, ver “Insuficiencia renal” y sección 4.2.

Embarazo

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 solo 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.

Anticoncepción

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 4.6).

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 no respondedores a Fludarabina, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a Fludarabina han mostrado resistencia al clorambucil.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un ensayo clínico para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica refractaria (LLC), en el que se utilizaron fludarabina intravenosa en combinación con pentostatina (desoxicoformicina), se observó una incidencia de toxicidad pulmonar fatal inaceptablemente elevada. Por tanto, no se recomienda el empleo de fludarabina en combinación con pentostatina.

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. Fertilidad, embarazo y lactancia

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).

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.

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). 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 fosfato de fludarabina y/o sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche materna.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Basándose en la experiencia con la utilización de fludarabina, las reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones inclusive la neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentes son: escalofríos, edema, 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 tabulada 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.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles
Infecciones e infestaciones	Infecciones/ infecciones oportunistas (como reactivaciones virales latentes,			Trastornos linfoproliferativos (asociados al VEB)	

	p.ej. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zóster, virus Epstein-Barr), neumonía				
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (asociada a un tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasas o irradiación)			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielosupresión			
Trastornos del sistema inmunológico			Trastorno autoinmune (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evan, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria de uratos, hiperfosfatemia)		
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía periférica	Confusión	Coma, convulsiones, agitación	Hemorragia cerebral, leucoencefalopatía (ver sección 4.4), leucoencefalopatía tóxica aguda (ver

					sección 4.4), síndrome leucoencefalo patía posterior reversible (SLPR) (ver sección 4.4)
Trastornos oculares		Trastornos visuales		Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica	
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca, arritmias	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar, neumonitis, disnea)		Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales		
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas anormales		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción		Cáncer de piel, necrosis epidémica tóxica (tipo Lyell), síndrome Stevens- Johnson	
Trastornos renales y urinarios					Cistitis hemorrágica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, fatiga, debilidad	Edema, mucositis, escalofríos, malestar general			

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las dosis elevadas de fludarabina se han asociado con leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales como pérdida de la visión, alteración sensorial y déficits neurológicos focales. Los efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesia/cuadriparesia, espasticidad muscular, incontinencia, toxicidad irreversible del sistema nervioso central, caracterizada por ceguera retardada, coma y muerte; asimismo también se han asociado con trombocitopenia y neutropenia graves, debido a la supresión de la médula ósea. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con fludarabina. El tratamiento consiste en suprimir la administración e instaurar una terapia de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, análogos de la purina.
Código ATC: L01B B05

Mecanismo de acción

Fludarabina Teva 25 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión contiene fludarabina fosfato, un nucleótido fluorado soluble en agua, análogo del agente antivírico vidarabina, 9- β -D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por adenosín-desaminasa.

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/δ 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 II, con la consiguiente reducción de la síntesis proteica.

Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2-F-ara-ATP no están aún 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 leucemia linfocítica crónica-B sin tratamiento previo comparando fludarabina frente clorambucil (40 mg/m² cada 4 semanas), en 195 y 199 pacientes, respectivamente, se observaron los siguientes resultados: incremento estadísticamente significativo en la tasa global de respuestas y en la tasa de respuestas completas con fludarabina en primera línea frente a clorambucil (61,1% vs 37,6% y 14,9% vs 3,4% respectivamente); prolongación estadísticamente significativa de la duración de la respuesta (19 vs 12,2 meses) y del tiempo hasta progresión (17 vs 13,2 meses) en el grupo tratado con fludarabina. La supervivencia media fue de 56,1 meses en el grupo tratado con fludarabina y de 55,1 meses en el grupo tratado con clorambucil, sin demostrarse una diferencia estadísticamente significativa en el estado general. El porcentaje de pacientes que desarrollaron toxicidad fue similar en el grupo de fludarabina (89,7%) frente al grupo de clorambucil (89,9%). Aunque no resultó estadísticamente significativa la tasa global de

toxicidad hematológica en los dos grupos, el grupo tratado con fludarabina presentó una toxicidad leucocitaria ($p=0,0054$) y linfocitaria ($p=0,0240$) significativamente mayor. El porcentaje de pacientes que presentaron náuseas, vómitos y diarrea en el grupo de fludarabina fue significativamente menor ($p<0,0001$, $p<0,0001$ y $p=0,0489$ respectivamente) respecto al grupo tratado con clorambucil. El grupo tratado con fludarabina presentó un porcentaje significativamente menor de pacientes con toxicidad hepática ($p=0,0487$) frente al grupo tratado con clorambucil.

Los pacientes que responden primariamente a fludarabina es probable que respondan de nuevo a la monoterapia con fludarabina.

En un ensayo randomizado comparando fludarabina frente a ciclofosfamida, adriamicina (doxorubicina) y prednisona (CAP), en 208 pacientes con LLC estadios B ó C de Binet se observaron los siguientes resultados en el subgrupo de 103 pacientes que habían sido tratados previamente: las tasas de respuestas globales y completas observadas 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 fue de 9 (en el grupo de fludarabina) 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 respectivamente, a favor de CAP en el subgrupo de pacientes tratados previamente con estadio C de Binet.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Sin embargo, la aparición de neutropenia y cambios en el hematocrito indicó que la citotoxicidad de fludarabina fosfato deprime la hematopoyesis de una manera dependiente de la dosis.

Distribución y biotransformación

2F-ara AMP es un profármaco soluble en agua de fludarabina (2F-ara-A), que rápida y cuantitativamente se desfosforila en el organismo humano al nucleósido fludarabina (2F-ara-A). Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito mayoritario en el perro, fue detectado en humanos solo en pequeñas cantidades.

Tras la perfusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m^2 a pacientes con LLC durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó un promedio concentraciones plasmáticas máximas de 3,5-3,7 μM , después de terminar la perfusión.

Los niveles correspondientes de 2F-ara-A tras la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con niveles máximos promedio de 4,4-4,8 μM al final de la perfusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, los niveles plasmáticos 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. A continuación, declinaron los niveles plasmáticos siguiendo una cinética de disposición trifásica con una semivida inicial de aproximadamente 5 minutos, intermedia de 1-2 horas y terminal de aproximadamente 20 horas.

Una comparación interestudio de los resultados farmacocinéticos de 2F-ara-A mostró un aclaramiento plasmático total medio (CL) de 79 ± 40 ml/min/ m^2 ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) y un volumen de distribución medio (V_{ss}) de 83 ± 55 l/ m^2 ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Los datos mostraron una variabilidad interindividual alta. Los

niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de tiempo en relación con el nivel plasmático, 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 lineal.

Eliminación

La eliminación de 2F-ara-A tiene lugar predominantemente por excreción renal. Del 40 al 60% de la dosis administrada por vía i.v fue excretada en la orina. Estudios de balance de masas en animales de laboratorio con ^3H -2F-ara-AMP, mostraron una recuperación completa en la orina de las sustancias marcadas radioactivamente.

Características en pacientes

Pacientes con restricción 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 tendencia pronunciada a unirse a proteínas.

Farmacocinética celular de fludarabina trifosfato

2F-ara-A es activamente transportada al interior de las células leucémicas, donde es refosforilada formando el monofosfato y, subsiguientemente, el di- y trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica.

Los niveles máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con LLC, se observaron en un tiempo medio de 4 horas y mostraron una considerable variación, siendo la mediana de concentración máxima (pico) de aproximadamente 20 μM . Los niveles de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a los niveles máximos de 2F-ara-A en 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 preclínicos sobre seguridad

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 (ver 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 de fludarabina fosfato, 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 (ver sección 4.6).

Potencial genotóxico, tumorigenicidad

En un ensayo citogenético in vitro se ha demostrado que 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 de 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 fludarabina fosfato. 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. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421).
Hidróxido sódico (E524), para ajustar el pH.
Agua para prepraciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura del vial

36 meses

Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física de las soluciones preparadas para inyección ó perfusión como sigue:

Almacenado	Medio	Concentración	Estabilidad
------------	-------	---------------	-------------

en:			
Bolsa no PVC	Cloruro sódico 0,9%	0,3 - 6 mg/ml	5 días en nevera (2 °C- 8 °C) o a temperatura ambiente/sin protección a la luz
	Glucosa 5%	0,3 - 6 mg/ml	5 días en nevera (2 °C- 8 °C) o a temperatura ambiente/sin protección a la luz
Vial de vidrio	Cloruro sódico 0,9%	0,3 - 6 mg/ml	5 días en nevera (2 °C- 8 °C) o a temperatura ambiente/sin protección a la luz
	Glucosa 5%	0,3 mg/ml	5 días en nevera (2 °C- 8 °C) o a temperatura ambiente/sin protección a la luz
		6 mg/ml	5 días en nevera (2 °C- 8 °C) o a temperatura ambiente/sin protección a la luz

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederá un periodo de 24 horas a temperatura de 2 °C a 8 °C, a no ser que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C-8 °C).
No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Un vial de vidrio de Tipo I con tapón de goma de bromobutilo, con sellado de aluminio y tapón snap de polipropileno que contiene 2 ml de solución.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dilución

La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%.

Alternativamente, para perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 0,9% y perfundir durante aproximadamente 30 minutos.

En estudios clínicos, se ha diluido fludarabina en 100 ml o 125 ml de inyección dextrosa al 5% o cloruro sódico al 0,9%.

Inspección antes del uso

Solamente deben usarse soluciones transparentes e incoloras sin partículas. El producto no se debe utilizar en caso de que el envase esté defectuoso.

Manejo y eliminación

Fludarabina no debe ser manipulado por personal gestante.

Deben seguirse los procedimientos para el adecuado manejo que se efectuará de acuerdo con los requerimientos locales referentes al manejo de los productos citotóxicos.

Ha de observarse precaución en el manejo de la solución de fludarabina. Se recomienda el empleo de guantes de látex y gafas de seguridad, para evitar el riesgo de contacto en el caso de rotura del vial o de derramamiento accidental. Si la solución entrara en contacto con la piel o las mucosas, se lavará a fondo el área afectada, con agua y jabón. En el caso de contacto con los ojos, se lavarán a fondo con abundante cantidad de agua. Debe evitarse la exposición a la inhalación.

El medicamento solo es para un único uso. La eliminación del medicamento no utilizado, derramado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69052

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 2007
Fecha de la última renovación: Octubre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2021