

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fludarabina Aurovitas 25 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución inyectable y para perfusión contiene 25 mg de fosfato de fludarabina.

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

Excipiente con efecto conocido:

Contiene sodio (procedente del hidróxido de sodio) en cantidades inferiores a 23 mg por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente incolora o casi incolora, con un pH de 7,3-7,7.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

La dosis recomendada es de 25 mg de fosfato de fludarabina/m² de superficie corporal, administrados por vía intravenosa diariamente durante 5 días consecutivos, cada 28 días. La dosis requerida (calculada en base a la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye en 10 ml de cloruro de sodio al 0,9%. Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida se puede diluir en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% y perfundir durante aproximadamente 30 minutos (ver también sección 6.6). La duración óptima del tratamiento no se ha establecido claramente. La duración del tratamiento depende de los resultados obtenidos con el mismo y de la tolerancia al medicamento. Se recomienda que fludarabina se administre hasta alcanzar la respuesta (generalmente 6 ciclos) y después se debe suspender la administración del medicamento.

Pacientes con insuficiencia renal

Las dosis deben ajustarse en pacientes con función renal reducida. Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 70 ml/min, se debe reducir la dosis hasta un 50% y controlar estrechamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad (ver sección 4.4). El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos disponibles acerca del uso de fosfato de fludarabina en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, fludarabina debe administrarse con precaución.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Debido a 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 a estos pacientes.

En pacientes mayores de 65 años se debe determinar el aclaramiento de creatinina (ver “Pacientes con insuficiencia renal” y la sección 4.4).

Forma de administración

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

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min.
- Anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

En pacientes tratados con fludarabina se han notificado 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.

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 han notificado varios casos de aplasia o hipoplasia de médula ósea trilineal que da lugar a 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 como 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 madre hematopoyéticas.

Trastornos autoinmunes

Durante o después del tratamiento con fosfato de 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 fosfato de 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 arriba) y la administración de corticoides.

Neurotoxicidad

Se desconoce el efecto de la administración crónica de fludarabina sobre el sistema nervioso central. No obstante, en algunos estudios en los que el medicamento se administró en periodos de tiempo largos (hasta 26 ciclos de tratamiento), los pacientes toleraron la dosis recomendada.

Debe vigilarse estrechamente la aparición de efectos adversos neurológicos en todos los pacientes. Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes con leucemia aguda, la administración intravenosa de dosis elevadas de fosfato de fludarabina se asoció con efectos neurológicos graves, que incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron entre 21 y 60 días después de la última dosis. Esta toxicidad grave sobre el sistema nervioso central se produjo en el 36% de los pacientes tratados con dosis intravenosas aproximadamente 4 veces superiores ($96 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, durante 5-7 días) a la dosis recomendada. En los pacientes tratados con dosis dentro del intervalo de dosis recomendado para la LLC (leucemia linfocítica crónica), se produjo toxicidad grave sobre el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentemente (confusión) (ver sección 4.8).

En la experiencia postcomercialización se ha notificado la aparición de neurotoxicidad antes o después que en estudios clínicos.

La administración de fosfato de fludarabina se puede asociar con leucoencefalopatía (LE), leucoencefalopatía tóxica aguda (LTA) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Estos pueden ocurrir:

- a la dosis recomendada
 - cuando fosfato de fludarabina se da después de, o en combinación con, medicamentos conocidos por estar asociados con LE, LTA o SLPR,
 - o cuando fosfato de fludarabina se da en pacientes con otros factores de riesgo como irradiación craneal o total del cuerpo, trasplante de células hematopoyéticas, enfermedad 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 tales como pérdida de la visión, sensorio alterado y déficits neurológicos focales. Efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesia/cuadriparesia, espasticidad muscular e incontinencia.

La LE/LTA/SLPR puede ser irreversible, amenazante para la vida o mortal.

Cada vez que se sospecha de LE, ATL o SLPR, el tratamiento con fludarabina debería suspenderse. Los pacientes deben ser monitorizados y deben someterse a imágenes cerebrales, preferentemente utilizando resonancia magnética. Si se confirma el diagnóstico, la terapia 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 fosfato de 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 injerto contra huésped (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) asociados a una transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con fosfato de 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 fosfato de fludarabina.

Deterioro del estado de salud

En pacientes con deterioro del estado de salud, fludarabina debe administrarse con precaución y tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo. Esto es aplicable principalmente en pacientes con insuficiencia grave de médula ósea (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infección oportunista.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, fosfato de fludarabina se debe administrar con precaución porque puede producir toxicidad hepática. Fosfato de fludarabina sólo se debe administrar 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 sección 4.2).

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 este compuesto. Los pacientes con disminución de la función renal mostraron un aumento de la exposición corporal total (AUC de 2-F-ara-A). Los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min) son limitados.

Fludarabina se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (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).

Personas de edad avanzada

Como los datos sobre el uso de fosfato de fludarabina en ancianos mayores de 75 años son limitados, fludarabina se debe administrar con precaución en estos pacientes (ver también la sección 4.2).

En pacientes de 65 años o mayores, se debe medir el aclaramiento de creatinina antes de comenzar el tratamiento (ver Insuficiencia renal y la sección 4.2).

Embarazo

Fludarabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario (por ej. situación de peligro vital, si no existe un tratamiento alternativo más seguro sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). Fludarabina puede causar 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.

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 se debe evitar la vacunación con microorganismos vivos.

Opciones de retratamiento tras el tratamiento inicial con fludarabina

Debe evitarse el cambio desde el tratamiento inicial con fosfato de fludarabina a clorambucilo en no respondedores a fosfato de fludarabina, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a fosfato de fludarabina también han mostrado resistencia a clorambucilo.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

La eficacia terapéutica de fosfato de fludarabina puede reducirse por dipiridamol y otros inhibidores de la recaptación de adenosina.

Ensayos clínicos y pruebas *in vitro* mostraron que durante el uso de fludarabina en combinación con citarabina, la concentración máxima intracelular y la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) aumentaron en células leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la velocidad de eliminación de Ara-CTP no se vieron afectadas.

4.6. Fertilidad, 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 a dosis terapéuticas (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. situación de peligro vital, si no existe un tratamiento alternativo más seguro sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). La fludarabina puede causar daño fetal. Los médicos sólo pueden considerar el uso de fludarabina si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

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

No obstante, los datos preclínicos ponen de manifiesto que el fosfato de fludarabina y/o sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche.

La fludarabina está contraindicada en madres en periodo de lactancia debido al potencial de reacciones adversas graves de la fludarabina en niños lactantes (ver sección 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 sexualmente activos deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fludarabina puede reducir la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que se ha observado, fatiga, debilidad, agitación, convulsiones y alteraciones visuales.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo con la experiencia con la utilización de fludarabina, las reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infección, incluyendo neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones notificadas frecuentemente incluyen estomatitis, mucositis, malestar, anorexia, edema, escalofríos, neuropatía periférica, alteraciones de la visión y erupciones cutáneas. En pacientes tratados con fosfato de fludarabina se han producido infecciones oportunistas graves. Se han comunicado casos de muerte como consecuencia de reacciones adversas graves.

Tabla de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones / infecciones oportunistas (como reactivaciones virales latentes, p.ej. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zóster, virus Epstein-Barr), neumonía			Trastornos linfoproliferativos (asociados al VEB)	

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. 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

Trastornos oculares		Trastornos visuales		Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica	
Trastornos cardiacos				Insuficiencia cardiaca, arritmia	
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, necrólisis epidérmica tóxica (tipo Lyell), síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos renales y urinarios					Cistitis hemorrágica
General 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 determinada. No se indican sinónimos o enfermedades relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

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

Experiencia postcomercialización con frecuencia desconocida

- Trastornos del sistema nervioso.
- Hemorragia cerebral.

- Leucoencefalopatía (ver sección 4.4).
- Leucoencefalopatía tóxica aguda (ver sección 4.4).
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (ver sección 4.4).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.
- Hemorragia pulmonar.
- Trastornos renales y urinarios.
- Cistitis hemorrágica.

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Dosis elevadas de fosfato de fludarabina se han asociado con leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales tales como pérdida de la visión, sensorio alterado y déficits neurológicos focales. Efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesia/cuadriparesia, espasticidad muscular, incontinencia, toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera retardada, coma y muerte. Las dosis altas también se han asociado con trombocitopenia y neutropenia graves debido a la supresión de la médula ósea.

No existe antídoto específico conocido en caso de sobredosificación con fosfato de fludarabina. El tratamiento consiste en la interrupción de la administración del medicamento y tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, análogos de la purina, código ATC: L01BB05

Mecanismo de acción

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

El fosfato de fludarabina se desfosforila 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 ADN-polimerasa α/δ y ϵ , la ADN-primasa y la ADN-ligasa, inhibiendo de este modo la síntesis de ADN. Adicionalmente, también se produce la inhibición parcial de la ARN-polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.

Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP están todavía sin esclarecer, se asume que los efectos sobre la síntesis de ADN, ARN y proteínas contribuyen conjuntamente a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis de ADN el factor dominante. Además, los estudios *in*

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

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo de fase III en pacientes con leucemia linfocítica crónica-B sin tratamiento previo que comparaba el tratamiento con fosfato de fludarabina frente a clorambucilo (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 tras el tratamiento de primera línea con fosfato de fludarabina frente a clorambucilo (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 la progresión (17 vs 13,2 meses) en el grupo de pacientes tratados con fosfato de fludarabina. La supervivencia media en los dos grupos de pacientes fue de 56,1 meses en el grupo tratado con fosfato de fludarabina, y de 55,1 meses en el grupo tratado con clorambucilo, sin demostrarse una diferencia estadísticamente significativa en el estado funcional. El porcentaje de pacientes que desarrollaron toxicidad fue similar en el grupo de fosfato de fludarabina (89,7%) frente al grupo de clorambucilo (89,9%). Aunque la diferencia en la incidencia global de toxicidad hematológica no fue significativa entre los dos grupos de tratamiento, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo tratado con fosfato de fludarabina experimentó toxicidad leucocitaria ($p=0,0054$) y linfocitaria ($p=0,0240$) en comparación con los pacientes del grupo tratado con clorambucilo. La proporción de pacientes que presentaron náuseas, vómitos y diarrea fue significativamente menor en el grupo tratado con fosfato de fludarabina ($p<0,0001$, $p<0,0001$ y $p=0,0489$, respectivamente) respecto al grupo de clorambucilo. El grupo tratado con fosfato de fludarabina también presentó una proporción significativamente menor de toxicidad hepática ($p=0,0487$) frente al grupo tratado con clorambucilo. Los pacientes que responden inicialmente a fosfato de fludarabina tienen la posibilidad de responder de nuevo a la monoterapia con fosfato de fludarabina.

En un ensayo aleatorizado en el que se comparó fosfato de fludarabina frente al esquema de ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (CAP) en 208 pacientes con LLC, estadios 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 respuesta y la tasa de respuesta completa fueron superiores en el grupo de fosfato de fludarabina en comparación con el grupo de CAP (45% vs 26% y 13% vs 6%, respectivamente); la duración de la respuesta y la supervivencia global fueron similares con fosfato de fludarabina y con CAP. Durante el periodo de tratamiento de 6 meses establecido, el número de fallecimientos fue de 9 (fosfato de fludarabina) frente a 4 (CAP).

Los análisis *post-hoc* utilizando únicamente los datos de un periodo de hasta 6 meses tras el inicio del tratamiento, mostraron una diferencia entre las curvas de supervivencia de fosfato de fludarabina y CAP, a favor de CAP en el subgrupo de pacientes en estadio C de Binet tratados previamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Se ha estudiado la farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) tras la administración intravenosa de fosfato de fludarabina (fosfato de fludarabina, 2F-ara-AMP) en inyección rápida en bolo, en perfusión de corta duración y en perfusión continua y tras la administración oral.

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

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

Distribución y biotransformación

2F-ara-AMP es un profármaco soluble en agua de fludarabina (2F-ara-A), que se desfosforila rápida y cuantitativamente 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 m² durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,5-3,7 µM al final de la perfusión. Los niveles correspondientes a 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 prácticamente se duplicaron. Por tanto, puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A tras varios ciclos de tratamiento. A continuación, los niveles máximos cayeron 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 la farmacocinética de 2F-ara-A se tradujo en un aclaramiento plasmático total medio (CL) de 79±40 ml/min/m² (2,2 ±1,2 ml/min/kg) y un volumen de distribución medio (V_{ss}) de 83±55 l/m² (2,4±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 la dosis, mientras que las semividas, el aclaramiento plasmático 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 principalmente por excreción renal. Entre el 40 y el 60% de la dosis intravenosa administrada se excretó por 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 radiactivamente.

Características en pacientes

Los pacientes con insuficiencia renal presentaron una reducción del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en ellos. Las investigaciones *in vitro* con proteínas plasmáticas humanas no han mostrado que 2F-ara-A tenga tendencia marcada a unirse a proteínas.

Farmacocinética celular de trifosfato de fludarabina

2F-ara-A es transportado activamente al interior de las células leucémicas, donde es refosforilado a monofosfato y, posteriormente, a difosfato 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 variación considerable, siendo la mediana de concentración máxima de aproximadamente 20 µM. Las concentraciones de 2F-ara-ATP en las células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a las concentraciones máximas de 2F-ara-A en plasma, lo que indica una acumulación en los lugares diana. La incubación *in vitro* de linfocitos leucémicos demostró una relación lineal entre la exposición

extracelular a 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y la duración de la incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La media de 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 fosfato de fludarabina produjeron síntomas de intoxicación grave o muerte, a dosis de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica. Como era de esperar en un compuesto citotóxico, la médula ósea, los órganos linfoides, la mucosa gastrointestinal, los riñones y las gónadas masculinas se vieron afectados. En pacientes tratados con dosis cercanas a la dosis terapéutica recomendada, se han notificado reacciones adversas graves (grado 3 a 4), incluyendo neurotoxicidad grave, con resultado en ocasiones mortal (ver sección 4.9).

Los estudios de toxicidad sistémica tras la administración de dosis repetidas de fosfato de fludarabina mostraron también los efectos esperados en los tejidos de proliferación rápida, por encima de una dosis umbral. La gravedad de las manifestaciones morfológicas aumentó con la dosis y con la duración de la administración y los cambios observados se consideraron generalmente reversibles. En principio, la experiencia disponible del uso terapéutico del fosfato de fludarabina apunta a un perfil toxicológico comparable en seres humanos, si bien se observaron reacciones adversas adicionales en los pacientes, como la neurotoxicidad (ver sección 4.8).

Embriotoxicidad

Los resultados de los estudios de toxicidad embrionaria intravenosa en animales, realizados con ratas y conejos, revelaron un potencial embriotóxico y teratogénico de fosfato de fludarabina, manifestándose con malformaciones del esqueleto, disminución del peso fetal y pérdidas post-implantación. Teniendo en cuenta el estrecho margen de seguridad entre las dosis teratogénicas en animales y la dosis terapéutica en humanos, así como la analogía a otros antimetabolitos, que se asume, interfieren en el proceso de diferenciación, el uso terapéutico de fosfato de fludarabina se asocia a un riesgo relevante de efectos teratogénicos en humanos (ver sección 4.6).

Potencial genotóxico, tumorigenicidad

Fosfato de fludarabina ha demostrado causar daños en el ADN en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas, inducir aberraciones cromosómicas en un ensayo citogenético *in vitro*, y aumentar la tasa de micronúcleos en el ensayo *in vivo* de micronúcleos del ratón, pero los resultados en los ensayos de mutación génica y en el ensayo de letalidad dominante en ratones macho fueron negativos. Así, se demostró el potencial mutagénico en las células somáticas, pero no pudo demostrarse en las células germinales.

La conocida actividad de fosfato de fludarabina a nivel del ADN y los resultados de las pruebas de mutagenicidad constituyen la base de la sospecha de un potencial carcinogénico. No se han realizado estudios en animales dirigidos a demostrar en concreto la carcinogenicidad, dado que la sospecha de un mayor riesgo de neoplasias secundarias debidas al tratamiento con fosfato de fludarabina puede verificarse exclusivamente mediante datos epidemiológicos.

Tolerancia local

De acuerdo con los resultados obtenidos a partir de experimentos en animales tras la administración intravenosa de fosfato de fludarabina, no se espera irritación local importante en el lugar de administración. Incluso en el caso de inyecciones mal administradas, no se observó irritación local importante tras la

administración paravenosa, intraarterial e intramuscular de una solución acuosa de 7,5 mg de fosfato de fludarabina/ml.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidrato
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales *sin abrir*:
2 años.

Después de la dilución:

La solución diluida de Fludarabina Aurovitas en cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de PVC o PE es estable durante 28 días a 2-8°C y a 25°C protegido de la luz. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 h a 2-8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio (tipo I) incoloros, con tapón de goma de bromobutilo y cápsula metálica (aluminio) con disco de polipropileno. Los viales se acondicionarán con o sin envoltura protectora de plástico.

Tamaños de envase:

1 vial de 2 ml
5 viales de 2 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dilución

La dosis requerida (calculada en base a 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 se puede diluir en 100 ml de cloruro sódico al 0,9% y perfundir durante aproximadamente 30 minutos (ver sección 4.2).

Inspección antes del uso

Solamente deben usarse soluciones transparentes de incoloras a amarillentas, sin partículas. Fludarabina Aurovitas no se debe utilizar en caso de que el envase esté defectuoso.

Manipulación y eliminación

Fludarabina Aurovitas no debe ser manipulado por el personal en estado de gestación. Deben seguirse los procedimientos para la correcta manipulación conforme a los requerimientos locales para los medicamentos citotóxicos. Se debe tener precaución al manipular y preparar la solución de fludarabina. Se recomienda el uso de guantes protectores y gafas de seguridad, para evitar la exposición en caso de rotura del vial o derrame accidental.

Si la solución entrara en contacto con la piel o las mucosas, se debe lavar a fondo la zona afectada con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos, se deben lavar a fondo con abundante cantidad de agua. Se debe evitar la exposición por inhalación.

El medicamento es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.766

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

Fecha de la primera autorización: 17/julio/2013
Renovación de la autorización: 25/abril/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).