

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|  |  |
|--|--|
| <b>Nombre del producto:</b>                                  | FLUDARABINA 50 mg  |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                   | Liofilizado para solución inyectable IV  |
| <b>Fortaleza:</b>  | 50 mg/vial   |
| <b>Presentación:</b>   | Estuche por 1 vial de vidrio incoloro y 1 ampolleta de vidrio incoloro con agua estéril para inyección con 5 mL. |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>         | MANA PHARMA S.L, Madrid, España.   |
| <b>Fabricante (s) del producto , ciudad (es), país (es):</b> | KWALITY PHARMACEUTICAL LIMITED, Kangra, India.<br>Producto terminado.  |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                         | 031-22D2   |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                 |  |
| <b>Composición:</b>  |  |
| Cada vial contiene:  |  |
| Fosfato de fludarabina                                       | 50,0 mg  |
| Cada ampolleta de diluyente contiene:                        |  |
| Agua estéril para inyección                                  | 5,0 mL   |
| Agua para inyección  |  |
| <b>Plazo de validez:</b>                                     | 24 meses   |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                        | Almacenar de 2 a 8 °C.<br>Protéjase de la luz.   |

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B en pacientes con suficientes reservas de médula ósea.

El tratamiento de primera línea con fludarabina solo debe iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada, estadios Rai III/IV (estadio C de Binet) o estadios Rai I/II (estadio A/B de Binet) donde el paciente tiene síntomas relacionados con la enfermedad o evidencia de progresión de la enfermedad.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Anemia hemolítica descompensada.

Lactancia

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:****Mielosupresión**

Se ha notificado supresión grave de la médula ósea, en particular anemia, trombocitopenia y neutropenia, en pacientes tratados con fludarabina. En un estudio intravenoso de Fase I en pacientes adultos con tumores sólidos, la mediana del tiempo hasta el nadir fue de 13 días (rango, 3-25 días) para granulocitos y 16 días (rango, 2-32 días) para plaquetas. La mayoría de los pacientes tenían deterioro hematológico al inicio como resultado de la enfermedad o como resultado de una terapia mielosupresora previa.

Puede observarse mielosupresión acumulativa. Si bien la mielosupresión inducida por quimioterapia a menudo es reversible, la administración de fosfato de fludarabina requiere un control hematológico cuidadoso.

El fosfato de fludarabina es un agente antineoplásico potente con efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a terapia deben ser observados de cerca en busca de signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda la evaluación periódica de hemogramas periféricos para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

En pacientes adultos se han informado varios casos de hipoplasia o aplasia de la médula ósea de tres linajes que resultaron en pancitopenia, que a veces resultó en la muerte. La duración de la citopenia clínicamente significativa en los casos notificados ha oscilado entre aproximadamente 2 meses y aproximadamente 1 año. Estos episodios se han producido tanto en pacientes previamente tratados como en los no tratados.

Al igual que con otros citotóxicos, se debe tener precaución con el fosfato de fludarabina cuando se considere la posibilidad de obtener más muestras de células madre hematopoyéticas.

**Trastornos autoinmunes**

Independientemente de cualquier historial previo de procesos autoinmunes o estado de la prueba de Coombs, se han notificado fenómenos autoinmunes potencialmente mortales y, en ocasiones, mortales durante o después del tratamiento con fludarabina. La mayoría de los pacientes que experimentaron anemia hemolítica desarrollaron una recurrencia en el proceso hemolítico después de la reexposición a fludarabina. Los pacientes tratados con fludarabina deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de hemólisis.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con fludarabina en caso de hemólisis. La transfusión de sangre (irradiada, ver más abajo) y las preparaciones de adrenocorticoides son las medidas de tratamiento más comunes para la anemia hemolítica autoinmune.

**Neurotoxicidad**

Se desconoce el efecto de la administración crónica de fludarabina en el sistema nervioso central. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis recomendada en algunos estudios durante períodos de tratamiento relativamente prolongados (hasta 26 ciclos de tratamiento). Los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos de efectos neurológicos.

Cuando se utilizó en dosis altas en estudios de rango de dosis en pacientes con leucemia aguda, la fludarabina intravenosa se asoció con efectos neurológicos graves, como ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron de 21 a 60 días desde la última dosis. Esta toxicidad grave del sistema nervioso central ocurrió en el 36 % de los pacientes tratados por vía intravenosa con dosis aproximadamente cuatro veces mayores (96 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 a 7 días) que la dosis recomendada. En pacientes tratados con dosis en el rango de la dosis recomendada para LLC (leucemia linfocítica crónica), se produjo toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o con poca frecuencia (confusión).

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha informado que la neurotoxicidad ocurre antes o después que en los ensayos clínicos.

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

Estos pueden ocurrir:

A la dosis recomendada

Cuando se administra fludarabina después de, o en combinación con, medicamentos que se sabe que están asociados con LE, ATL o RPLS,

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

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

Siempre que se sospeche LE, ATL o RPLS, se debe suspender el tratamiento con fludarabina. Los pacientes deben ser monitoreados y deben someterse a imágenes cerebrales, preferiblemente utilizando MRI. Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento con fludarabina debe interrumpirse de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral

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

Enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusiones

Se ha observado la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) después de la transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con fludarabina. El desenlace fatal como consecuencia de esta enfermedad se ha informado con alta frecuencia. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión, los pacientes que requieran una transfusión de sangre y que estén recibiendo o hayan recibido tratamiento con fludarabina deben recibir únicamente sangre irradiada.

Cáncer de piel

Se ha informado que el empeoramiento o el brote de lesiones de cáncer de piel preexistentes, así como la nueva aparición de cáncer de piel, se produjeron en algunos pacientes durante o después del tratamiento con fludarabina.

#### Estado de salud deteriorado

En pacientes con deterioro del estado de salud, la fludarabina debe administrarse con precaución y después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/beneficio. Esto se aplica especialmente a pacientes con deterioro grave de la función de la médula ósea (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 muestra una correlación con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación del compuesto. Los pacientes con función renal reducida demostraron una mayor exposición corporal total (AUC de 2F-ara-A). Hay datos clínicos limitados disponibles en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <70 ml/min).

La fludarabina debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con deterioro moderado de la función renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min.) la dosis debe reducirse hasta en un 50% y el paciente debe ser monitoreado estrechamente.

El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min.

Personas de edad avanzada Dado que existen datos limitados sobre el uso de fludarabina en personas de edad avanzada > 75 años, se debe tener precaución con la administración de fludarabina en estos pacientes.

En pacientes de 65 años o mayores, se debe medir el aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento. Población pediátrica

No hay datos disponibles sobre el uso de fosfato de fludarabina en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con fludarabina en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### El embarazo

Fludarabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (p. ej., en una situación que ponga en peligro la vida, no haya un tratamiento alternativo más seguro disponible sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). Tiene el potencial de causar daño fetal

Los prescriptores solo pueden considerar el uso de fludarabina si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Las mujeres deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con fludarabina. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

#### Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil o los hombres fértiles deben tomar medidas anticonceptivas eficaces durante y al menos durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

#### Vacunación

Durante y después del tratamiento con fludarabina, debe evitarse la vacunación con vacunas vivas. Opciones de retratamiento después del tratamiento inicial con fludarabina

Debe evitarse un cruce del tratamiento inicial con fludarabina a clorambucilo para los que no responden a fludarabina porque la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a fludarabina han mostrado resistencia a clorambucilo.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml después de la reconstitución, es decir, esencialmente exento de sodio.

**Efectos indeseables:**

Según la experiencia con el uso de fludarabina, los eventos adversos más comunes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infección que incluye neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otros eventos notificados comúnmente incluyen escalofríos, edema, malestar general, neuropatía periférica, alteración visual, anorexia, mucositis, estomatitis y erupción cutánea. Se han producido infecciones oportunistas graves en pacientes tratados con fludarabina. Se han informado muertes como consecuencia de eventos adversos graves.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla informa los eventos adversos por clasificación de órganos del sistema MedDRA (MedDRA SOC). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos independientemente de la relación causal con fludarabina. Las reacciones adversas raras se identificaron principalmente a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b> | <b>Muy común</b><br>≥1/10   | <b>Común</b><br>≥ 1/100 to <1/10 | <b>Poco común</b><br>≥ 1/1000 to <1/100 | <b>Rara</b><br>≥1/10,000 to <1/1000           |
|--|---|----------------------------------|---|---|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                 | Infecciones/infecciones oportunistas (como reactivación viral latente, por ejemplo, leucoencefalopatía multifocal progresiva, |                                  |   | Trastorno linfoproliferativo (asociado a EBV) |
|  | virus del herpes zoster, virus de Epstein-Barr), neumonía   |                                  |   |   |

|   |                                      |  |   |   |
|---|--------------------------------------|--|---|---|
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b> |                                      | Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (principalmente asociada con el tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, |   |   |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                                | Neutropenia, anemia, trombocitopenia | Miolo-supresión  |   |   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>  |                                      |  | Trastorno autoinmune (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo) |   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                   |                                      | Anorexia   | Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria,   |   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>  |                                      | Trastornos del sistema nervioso  | Confusión   | Coma, convulsiones, agitación               |
| <b>Trastornos oculares</b>  |                                      | Disturbio visual   |   | Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica |
| <b>Trastornos cardiacos</b>   |                                      |  |   | Insuficiencia cardiaca, arritmia            |

|   |                           |   |   |  |
|---|---------------------------|---|---|--|
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>          | Tos                       |   | Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar, neumonitis, disnea) |  |
| <b>Desórdenes gastrointestinales</b>                                | Vómitos, diarrea, náuseas | Estomatitis                             | Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales           |  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                    |                           |   | Enzima hepática anormal   |  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                |                           | Erupción                                |   | Cáncer de piel, necrólisis epidérmica tóxica (tipo Lyell), síndrome de Stevens-Johnson |
| <b>Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio</b> | Fiebre, fatiga, debilidad | Edema, mucositis, escalofríos, malestar |   |  |

Se enumera el término MedDRA más apropiado para describir un determinado evento adverso. Los sinónimos o las condiciones relacionadas no se enumeran, pero también deben tenerse en cuenta. La representación del término de evento adverso se basa en la versión 12.0 de MedDRA.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Experiencia posterior a la comercialización con frecuencia desconocida

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia cerebral

Leucoencefalopatía

Leucoencefalopatía tóxica aguda

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Hemorragia pulmonar

Trastorno renal y urinario

Cistitis hemorrágica

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento.

## **Posología y modo de administración:**

### Posología

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

Cada vial debe prepararse con 2 ml de agua para inyección. Cada ml de la solución resultante contendrá 25 mg de fosfato de fludarabina.

La dosis requerida (calculada sobre la base del área de superficie corporal del paciente) de la solución reconstituida se extrae en una jeringa. Para la inyección intravenosa en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente en 10 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). Como alternativa, para la perfusión, la dosis necesaria extraída de una jeringa puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y perfundirse durante aproximadamente 30 minutos.

La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerabilidad del fármaco.

En pacientes con LLC, se debe administrar fludarabina hasta lograr la mejor respuesta (remisión completa o parcial, generalmente 6 ciclos) y luego se debe suspender el fármaco.

### Pacientes con insuficiencia renal

Las dosis deben ajustarse para pacientes con función renal reducida. Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 70 ml/min, la dosis debe reducirse hasta en un 50 % y debe realizarse una estrecha vigilancia hematológica para evaluar la toxicidad.

El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min.

### Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre el uso de fludarabina en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, la fludarabina debe usarse con precaución.

### Población pediátrica

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

### Personas mayores

Dado que existen datos limitados sobre el uso de fludarabina en personas mayores (> 75 años), se debe tener precaución con la administración de fludarabina en estos pacientes.

En pacientes mayores de 65 años, debe medirse el aclaramiento de creatinina. Método de administración

La fludarabina debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de la terapia antineoplásica.

Se recomienda encarecidamente que la fludarabina se administre únicamente por vía intravenosa. No se han notificado casos en los que fludarabina administrada por vía paravenosa produjera reacciones adversas locales graves. Sin embargo, debe evitarse la administración paravenosa accidental.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular el medicamento

Para instrucciones sobre el manejo y la reconstitución del medicamento antes de la administración

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

En una investigación clínica que usó fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicoformicina) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria, hubo una incidencia inaceptablemente alta de toxicidad pulmonar mortal. Por tanto, no se recomienda el uso de fludarabina en combinación con pentostatina.

El dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica del fosfato de fludarabina.

Los estudios clínicos y los experimentos 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 las células leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la tasa de eliminación de Ara-CTP no se vieron afectadas.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

Tanto los hombres sexualmente activos como las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas eficaces durante y al menos durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

El embarazo

Los datos preclínicos en ratas demostraron una transferencia de fludarabina y/o metabolitos a través de la placenta. Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en ratas y conejos indicaron un potencial embrioletal y teratogénico a las dosis terapéuticas.

Hay datos muy limitados sobre el uso de fludarabina en mujeres embarazadas en el primer trimestre. Fludarabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (p. ej., en una situación que ponga en peligro la vida, no haya un tratamiento alternativo más seguro disponible sin comprometer el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). La fludarabina tiene el potencial de causar daño fetal. Los prescriptores solo pueden considerar el uso de fludarabina si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

No se sabe si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Sin embargo, existe evidencia a partir de datos preclínicos de que el fosfato de fludarabina y/o sus metabolitos se transfieren de la sangre materna a la leche.

Debido al potencial de reacciones adversas graves a la fludarabina en lactantes, la fludarabina está contraindicada en madres lactantes.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La fludarabina puede reducir la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que, p. se han observado fatiga, debilidad, alteraciones visuales, confusión, agitación y convulsiones.

### **Sobredosis:**

Las dosis altas de fludarabina se han asociado con leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, trastornos visuales como pérdida de la visión, alteración del sensorio 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. Las dosis altas también se asocian con trombocitopenia grave y neutropenia debido a la supresión de la médula ósea.

No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de fludarabina. El tratamiento consiste en la interrupción del fármaco y la terapia de apoyo.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01B B05

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos, Análogos de las purinas.

La fludarabina contiene fosfato de fludarabina, un análogo de nucleótido fluorado soluble en agua del agente antiviral vidarabina, 9  $\beta$ -D-arabinofuranosiladenina (ara-A) que es relativamente resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa.

El fosfato de fludarabina se desfosforila rápidamente a 2F-ara-A, que es captado por las células y luego fosforilado intracelularmente por la desoxicitidina quinasa al trifosfato activo, 2F-ara-ATP. Se ha demostrado que este metabolito inhibe la ribonucleótido reductasa, la ADN polimerasa  $\alpha/\delta$  y  $\epsilon$ , la ADN primasa y la ADN ligasa, lo que inhibe la síntesis de ADN. Además, se produce una inhibición parcial de la ARN polimerasa II y la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.

Si bien algunos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP aún no están claros, se supone que los efectos sobre la síntesis de ADN, ARN y proteínas contribuyen a la inhibición del crecimiento celular, siendo la inhibición de la síntesis de ADN el factor dominante. Además, los estudios in vitro han demostrado que la exposición de los linfocitos CLL a 2F-ara-A desencadena una fragmentación extensa del ADN y la muerte celular característica de la apoptosis.

### **Eficacia clínica y seguridad**

Un ensayo de fase III en pacientes con leucemia linfocítica crónica B sin tratamiento previo que comparó el tratamiento con fosfato de fludarabina frente a clorambucilo (40 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas) en 195 y 199 pacientes respectivamente mostró el siguiente resultado: tasas de respuesta general y tasas de respuesta completa significativamente más altas desde el punto de vista estadístico. Después del tratamiento de 1.ª línea con fosfato de fludarabina frente a clorambucilo (61,1 % frente a 37,6 % y 14,9

% frente a 3,4 %, respectivamente); duración de la respuesta estadísticamente significativa (19 frente a 12,2 meses) y tiempo hasta la progresión (17 frente a 13,2 meses) para los pacientes del grupo de fosfato de fludarabina. La mediana de supervivencia de los dos grupos de pacientes fue de 56,1 meses para el fosfato de fludarabina y de 55,1 meses para el clorambucilo; también se mostró una diferencia no significativa con el estado funcional. La proporción de pacientes notificados con toxicidades fue comparable entre los pacientes con fosfato de fludarabina (89,7 %) y los pacientes con clorambucilo (89,9 %). Si bien la diferencia en la incidencia general de toxicidades hematológicas no fue significativa entre los dos grupos de tratamiento, proporciones significativamente mayores de pacientes con

fosfato de fludarabina experimentaron toxicidad de glóbulos blancos ( $p=0,0054$ ) y linfocitos ( $p=0,0240$ ) que los pacientes con clorambucilo. Las proporciones de pacientes que experimentaron náuseas, vómitos y diarrea fueron significativamente menores para los pacientes con fosfato de fludarabina ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$  y  $p=0,0489$ , respectivamente) que para los pacientes con clorambucilo. También se informaron toxicidades hepáticas en proporciones significativamente menores ( $p = 0,0487$ ) de pacientes en el grupo de fosfato de fludarabina que en el grupo de clorambucilo.

Los pacientes que respondieron inicialmente al fosfato de fludarabina tienen la posibilidad de responder nuevamente a la monoterapia con fosfato de fludarabina.

Un ensayo aleatorizado de fosfato de fludarabina frente a ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (CAP) en 208 pacientes con LLC en estadio B o C de Binet reveló los siguientes resultados en el subgrupo de 103 pacientes previamente tratados: la tasa de respuesta general y la tasa de respuesta completa fueron más altas con fosfato de fludarabina en comparación con CAP (45 % frente a 26 % y 13 % frente a 6 %, respectivamente); la duración de la respuesta y la supervivencia global fueron similares con fosfato de fludarabina y CAP. Dentro del período de tratamiento estipulado de 6 meses, el número de muertes fue de 9 (fosfato de fludarabina) frente a 4 (CAP).

Los análisis post-hoc utilizando solo datos de hasta 6 meses después del inicio del tratamiento revelaron 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 pretratados.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Farmacocinética plasmática y urinaria de fludarabina (2F-ara-A)

Se ha estudiado la farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) después de la administración intravenosa mediante inyección en bolo rápido e infusión a corto plazo, así como después de la infusión continua y después de la dosificación peroral de fosfato de fludarabina (Fludara, 2F-ara-AMP).

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 indicaron que la citotoxicidad del fosfato de fludarabina deprime la hematopoyesis de forma dependiente de la dosis.

Distribución y metabolismo

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 humanos solo en menor medida.

Después de la infusión 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 concentraciones máximas medias en el plasma de 3,5 - 3,7  $\mu M$  al final de la infusión. Los niveles de 2F-ara-A correspondientes después de la quinta dosis mostraron una acumulación moderada con niveles máximos medios de 4,4 - 4,8  $\mu M$  al final de la infusión.

Durante un programa de tratamiento de 5 días, los niveles mínimos plasmáticos de 2F-ara-A aumentaron en un factor de aproximadamente 2. Puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A durante varios ciclos de tratamiento. Los niveles posteriores al máximo decayeron en tres fases de eliminación con una vida media inicial de aproximadamente 5 minutos, una

vida media intermedia de 1 a 2 horas y una vida media terminal de aproximadamente 20 horas.

Una comparación entre estudios de la farmacocinética de 2F-ara-A dio como resultado un aclaramiento plasmático total (CL) medio de  $79 \pm 40$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/kg) y un volumen de distribución medio (Vss) de  $83 \pm 55$  l/m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  l/kg). Los datos mostraron una alta variabilidad interindividual. Después de la administración intravenosa y peroral de fosfato de fludarabina, los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo las curvas de tiempo del nivel plasmático aumentaron linealmente con la dosis, mientras que las semividas, el aclaramiento plasmático y los volúmenes de distribución permanecieron constantes independientemente de la dosis que indique una dosis. comportamiento lineal.

#### Eliminación

La eliminación de 2F-ara-A es en gran parte por excreción renal. Del 40 al 60 % de la dosis intravenosa administrada se excretó en la orina. Los estudios de balance de masa en animales de laboratorio con <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa de las sustancias radiomarcadas en la orina.

#### Características en pacientes

Las personas con función renal alterada exhibieron un aclaramiento corporal total reducido, lo que indica la necesidad de una reducción de la dosis. Las investigaciones in vitro con proteínas plasmáticas humanas no revelaron una tendencia pronunciada de unión a la proteína 2F-ara-A.

#### Farmacocinética celular del trifosfato de fludarabina

2F-ara-A se transporta activamente a las células leucémicas, después de lo cual se vuelve a fosforilar a monofosfato y, posteriormente, a difosfato y trifosfato. El trifosfato 2F-ara-ATP es el principal metabolito intracelular y el único metabolito que se sabe que tiene actividad citotóxica. Los niveles máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con CLL se observaron en una mediana de 4 horas y exhibieron una variación considerable con una concentración máxima mediana de aproximadamente 20 µM. Los niveles de 2F-ara-ATP en las células leucémicas siempre fueron considerablemente más altos que los niveles máximos de 2F-ara-A en el plasma, lo que indica una acumulación en los sitios objetivo. La incubación in vitro de linfocitos leucémicos mostró 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 eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana mostró valores medios de vida media de 15 y 23 horas.

#### Datos preclínicos de seguridad

##### Toxicidad sistémica

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

Los estudios de toxicidad sistémica después de la administración repetida de fosfato de fludarabina también mostraron los efectos esperados en los tejidos que proliferan rápidamente por encima de una dosis umbral. La gravedad de las manifestaciones morfológicas aumentó con los niveles de dosis y la duración de la dosificación y, en general, se consideró que los cambios observados eran reversibles. En principio, la experiencia disponible del uso terapéutico de fosfato de fludarabina apunta a un perfil toxicológico

comparable en humanos, aunque se observaron efectos indeseables adicionales como neurotoxicidad en pacientes.

#### Embriotoxicidad

Los resultados de los estudios de embriotoxicidad animal por vía intravenosa en ratas y conejos indicaron un potencial embrioletal y teratogénico del fosfato de fludarabina que se manifiesta en malformaciones esqueléticas, pérdida de peso fetal y pérdida posterior a la implantación. En vista del pequeño margen de seguridad entre las dosis teratogénicas en animales y la dosis terapéutica humana, así como por analogía con otros antimetabolitos que se supone que interfieren con el proceso de diferenciación, el uso terapéutico de fludarabina se asocia con un riesgo importante de efectos teratogénicos. efectos en humanos.

#### Potencial genotóxico, tumorigenicidad

Se ha demostrado que el fosfato de fludarabina causa daño en el ADN en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas, induce aberraciones cromosómicas en un ensayo citogenético in vitro y aumenta la tasa de micronúcleos en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo, pero fue negativo en los ensayos de mutación genética. y en la prueba letal dominante en ratones macho. Por lo tanto, el potencial mutagénico se demostró en células somáticas pero no pudo demostrarse en células germinales.

La actividad conocida del fosfato de fludarabina a nivel de ADN y los resultados de las pruebas de mutagenicidad forman la base para la sospecha de un potencial tumorigénico. No se han realizado estudios en animales que aborden directamente la cuestión de la tumorigenicidad, ya que la sospecha de un aumento del riesgo de segundos tumores debido a la terapia con fosfato de fludarabina puede verificarse exclusivamente mediante datos epidemiológicos.

#### Tolerancia local

De acuerdo con los resultados de los experimentos con animales después de la administración intravenosa de fosfato de fludarabina, no debe esperarse una irritación local notable en el lugar de la inyección. Incluso en el caso de inyecciones fuera de lugar, no se observó irritación local relevante después de la administración paravenosa, intraarterial e intramuscular de una solución acuosa que contenía 7,5 mg de fosfato de fludarabina/ml.

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

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

##### Reconstitución

La fludarabina debe prepararse para uso parenteral mediante la adición aséptica de agua estéril para inyección. Cuando se reconstituye con 2 ml de agua estéril para inyección, el polvo debe disolverse por completo en 15 segundos o menos. Cada ml de la solución resultante contendrá 25 mg de fosfato de fludarabina, 25 mg de manitol e hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,7. El rango de pH para el producto final es de 7,2 a 8,2.

##### Dilución

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

Para la inyección en bolo intravenoso, esta dosis se diluye adicionalmente en 10 ml de cloruro de sodio al 0,9 %. Alternativamente, para perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 %.

#### Inspección antes del uso

La solución reconstituida es transparente e incolora. Debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso.

Solo deben usarse soluciones transparentes e incoloras sin partículas. No debe utilizarse fludarabina en caso de envase defectuoso.

#### Manipulación y eliminación

La fludarabina no debe ser manipulada por personal embarazada.

Se deben seguir los procedimientos para una manipulación adecuada de acuerdo con los requisitos locales para fármacos citotóxicos. Se debe tener precaución en el manejo y preparación de la solución de fludarabina. Se recomienda el uso de guantes de látex y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental.

Si la solución entra en contacto con la piel o las mucosas, se debe lavar bien la zona con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos, enjuáguelos abundantemente con abundante agua. Debe evitarse la exposición por inhalación.

El medicamento es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales para agentes citotóxicos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 25 de mayo de 2022.