

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLUDARABINA
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para infusión IV
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD., MAHARASHTRA STATE, INDIA.
Fabricante, país:	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD., MAHARASHTRA STATE, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-12-118-J01
Fecha de Inscripción:	6 de agosto de 2012.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Fosfato de fludarabina	50 mg
Manitol	
Hidróxido de Sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Fosfato de Fludarabina está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemialinfocítica crónica de células B (CLL) que no hayan respon-dido o hayan empeorado, durante o después de un tratamiento que contenga un agente alquilante.

Contraindicaciones:

Fosfato de Fludarabina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes.

Pacientes con función renal restringida con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min. También está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones:

Durante estudios de dosis/respuesta en pacientes con leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de Fosfato de Fludarabina provocó efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Estos efectos se observaron en el 36% de los pacientes tratados con 96 mg/m²/día durante 7 días, dosis que corresponden aproximadamente a cuatro veces la recomendada para el tratamiento de la CLL. En los pacientes tratados con

dosis dentro del rango recomendado, los reportes de estos efectos graves de neurotoxicidad ha sido infrecuentes (< 0.2%). Los pacientes deberán ser estrechamente observados respecto a indicios de efectos secundarios neurológicos. Se desconoce el efecto de la administración crónica de Fosfato de Fludarabina sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, algunos pacientes han recibido hasta 15 ciclos de terapia con la dosis recomendada.

En casos de pacientes tratados con Fosfato de Fludarabina se ha reportado mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio Fase I en pacientes con tumores sólidos, el tiempo medio transcurrido hasta que se produjeron los recuentos globulares 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 deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a tratamientos mielosupresivos anteriores. Puede observarse mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia sea reversible en muchos casos, la administración de Fosfato de Fludarabina requiere de una cuidadosa vigilancia hematológica.

Fosfato de Fludarabina es un potente agente antineoplásico con efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente en relación con posibles signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda evaluar periódicamente los recuentos de sangre periférica para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

De forma excepcional (0.18% aproximadamente) se han observado casos de reacción de injerto contra huésped tras transfusión de sangre completa sin irradiar a pacientes tratados con Fosfato de Fludarabina. Dado que con mucha frecuencia se ha informado de casos de desenlace fatal a consecuencia de este proceso, en aquellos pacientes que precisen transfusiones y que estén siendo o hayan sido tratados con Fosfato de Fludarabina, sólo se debe administrar sangre previamente irradiada.

También se ha reportado el Síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con Fosfato de Fludarabina en pacientes de CLL con gran carga tumoral. Puesto que Fosfato de Fludarabina puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación.

Durante o después del tratamiento con Fosfato de Fludarabina e independientemente de la existencia o no de antecedentes de anemia hemolítica autoinmune o del resultado de la prueba de Coombs, se ha informado sobre la aparición de casos de anemia hemolítica autoinmune que han puesto en peligro la vida del paciente, con desenlace fatal en ocasiones.

La mayoría de estos pacientes reexpuestos al tratamiento con Fosfato de Fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con Fosfato de Fludarabina deberán ser monitoreados en relación con posibles signos de anemia hemolítica autoinmune (descenso de la hemoglobina asociado a hemólisis y resultado positivo de la prueba de Coombs). En caso de hemólisis, se recomienda suspender el tratamiento con Fosfato de Fludarabina. En caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son transfusión de sangre irradiada y administración de corticoides.

El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con función renal disminuida mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco (AUC de 2F-ara-A).

Tanto las mujeres en edad de concebir como los varones en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Fosfato de Fludarabina y los seis meses posteriores como mínimo.

Durante y después del tratamiento con Fosfato de Fludarabina debe evitarse la vacunación con organismos vivos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Efectos secundarios más comunes: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre, escalofríos e infección.

Otros efectos secundarios frecuentes: malestar, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos y debilidad. En pacientes con CLL tratados con Fosfato de Fludarabina se han observado infecciones oportunistas graves.

Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves.

Los efectos secundarios más frecuentes y las reacciones más claramente asociadas al medicamento pueden agruparse del modo siguiente:

Sistema hematopoyético: En la mayoría de los pacientes con CLL tratados con Fosfato de Fludarabina se han observado trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia). La supresión de la función medular puede ser grave y acumulativa. En raros casos se ha observado anemia hemolítica clínicamente significativa.

Metabolismo: En algunos pacientes con CLL tratados con Fosfato de Fludarabina se ha observado síndrome de lisis tumoral. Esta complicación puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hematuria, cristaluria (uratos) e insuficiencia renal aguda. La aparición de este síndrome puede ser precedida por dolor de costado y hematuria. Pueden presentarse alteraciones de los enzimas hepáticos y pancreáticos.

Sistema nervioso: En raros casos se han presentado debilidad, agitación, confusión y trastornos visuales en pacientes con CLL. También se han observado casos de neuropatía periférica y coma.

Aparato respiratorio: Asociada al tratamiento con Fosfato de Fludarabina se ha observado la aparición de neumonía. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad pulmonar al Fosfato de Fludarabina, caracterizadas por disnea, tos e infiltrado pulmonar intersticial.

Tracto gastrointestinal: En pacientes tratados con Fosfato de Fludarabina se han comunicado trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos, anorexia, diarrea, estomatitis y hemorragia gastrointestinal.

Aparato cardiovascular: Frecuentemente se ha comunicado edema.

Aparato genitourinario: En raras ocasiones se ha comunicado cistitis hemorrágica.

Piel: Se han observado erupciones cutáneas.

En casos extremadamente raros, puede desarrollarse una necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de

Lyell).

Posología y método de administración:

Adultos:

La dosis recomendada es de 25 mg de fosfato de fludarabina/m² de superficie corporal, administrada diariamente por vía intravenosa en 30 minutos, durante 5 días consecutivos. Cada ciclo de tratamiento de 5 días debe comenzar cada 28 días. La dosificación debe disminuirse si hay signos de toxicidad hematológica o no hematológica.

El abandono del tratamiento debe ser evaluado por el médico si existe neurotoxicidad.

Nota importante: La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 70 mL/min) es limitada. Por ello, en pacientes con sospecha clínica de alteración renal o de edades superiores a 70 años, debe determinarse el aclaramiento de creatinina. Si éste estuviera entre 30 y 70 mL/min debería reducirse la dosis hasta en 50% vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con Fosfato de Fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 mL/min.

Puesto que son limitados los datos de que se dispone sobre el empleo de Fosfato de Fludarabina en personas de más de 75 años, la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución.

Modo de preparación: El contenido del bulbo se disuelve en Agua para Inyección (2 mL). El sólido debe quedar disuelto en 3 min (no debe quedar ninguna partícula visible; no debe existir ninguna coloración anormal). Cada mL de la solución resultante va a contener 25 mg de Fosfato de Fludarabina, 25 mg de Manitol e Hidróxido de Sodio para ajustar el pH a 7.7. El rango del pH final del producto estará entre 7.2 y 8.2.

La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa, debe infundirse durante aproximadamente 30 minutos.

En estudios clínicos, el producto ha sido disuelto en 100 cc o en 125 cc de Dextrosa Inyección USP 5%, o en Cloruro de Sodio USP 0,9%. La solución reconstituida no contiene preservante antimicrobiano, por lo que debe ser usada en un plazo de 3 horas después de la reconstitución. Debe tenerse especial cuidado en preservar la esterilidad de la solución reconstituida.

Niños:

La inocuidad y efectividad de Fosfato de Fludarabina en niños no ha sido establecida. Instrucciones de uso/manipulación: Fosfato de Fludarabina no debe ser manipulado por personal gestante.

Deben observarse los procedimientos y medidas pertinentes para el adecuado manejo y eliminación, que se efectuará de acuerdo con las pautas empleadas para los medicamentos citotóxicos. Cualquier porción derramada o sobrante puede eliminarse por incineración.

Ha de observarse precaución en el manejo y preparación de la solución de Fosfato 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 bulbo 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 con abundante cantidad de agua. Debe evitarse también la exposición por inhalación.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se desaconseja el empleo de Fosfato de Fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicofo-micina), debido a que en los ensayos clínicos en los que se asociaron estas dos sustancias para el tratamiento de CLL refractaria, se observó una incidencia inaceptablemente alta de complicaciones pulmonares fatales. La eficacia terapéutica de Fosfato de Fludarabina puede ser reducida por dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina. Este producto no debe ser administrado junto con otro medicamento.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:

No existe evidencia.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Los resultados de estudios de embriotoxicidad en animales revelaron el potencial teratogénico del Fosfato de Fludarabina. En vista del escaso margen de seguridad entre la dosis teratogénica en animales y la dosis terapéutica humana, así como por analogía con otros antimetabolitos que presuntamente interfieren con el proceso de diferenciación, el empleo terapéutico de Fosfato de Fludarabina se asocia con un riesgo relevante de efectos teratogénicos en humanos. En un ensayo citogenético in vitro se ha observado que el Fosfato de Fludarabina induce aberraciones cromosómicas causando daños en el ADN, en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas y un aumento de la tasa de micronúcleos en la prueba in vivo de micronúcleos de ratón. Sin embargo, las pruebas de mutación genética no han puesto de manifiesto resultados negativos.

En vista de estos resultados, la ya conocida actividad del compuesto a nivel de ADN y en analogía con otros antimetabolitos, es previsible que el Fosfato de Fludarabina tenga potencial mutagénico. La conocida actividad del Fosfato de Fludarabina sobre el ADN y los resultados del test de mutagénesis forman la base de la sospecha de un potencial tumorigeno.

No se ha realizado ningún estudio en animales que investigue directamente la cuestión de tumorigénesis, puesto que la sospecha de un mayor riesgo de segundas neoplasias debidas al tratamiento con Fosfato de Fludarabina puede verificarse exclusivamente por datos epidemiológicos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fosfato de Fludarabina no debe emplearse durante el embarazo, porque no se tiene suficiente experiencia sobre su empleo durante el embarazo en seres humanos.

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. 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. Por lo tanto, deberá interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Fosfato de Fludarabina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La Fludarabina puede reducir la habilidad para conducir maquinarias debido a que puede provocar fatiga, debilidad, desórdenes en la visión, confusión, agitación y mareo.

Sobredosis:

Las dosis elevadas de Fosfato de Fludarabina se han asociado con efectos tóxicos irreversibles sobre el sistema nervioso central, caracterizados 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 sobredosificación con Fosfato de Fludarabina.

El tratamiento consiste en suprimir la administración e instaurar una terapia de mantenimiento.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01BB05 Análogos de las purinas

Fosfato de Fludarabina es un nucleótido fluorado, análogo del agente antivírico vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por adenosin-desaminasa. El Fosfato de Fludarabina se desfosforila a 2F-ara-A, que es

captado por las células, en cuyo interior se fosforila por la acción de la desoxicitidina-cinasa, transformándose en el trifosfato activo, 2F-ara-ATP. 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 una inhibición parcial de la ARN-polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis proteica. Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP no están aún completamente aclarados, se piensa que los efectos sobre las 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, estudios in vitro han demostrado que la exposición de linfocitos CLL a 2F-ara-A produce una amplia fragmentación ADN y muerte celular característica de apoptosis.

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

La farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) ha sido estudiada tras la administración intravenosa de Fosfato de Fludarabina, en inyección rápida en bolo, en infusión de corta duración y en infusión continua. 2F-ara-AMP es un pro fármaco de Fludarabina (2F-ara-A) soluble en agua, que se desfosforila rápida y cuantitativamente en el organismo humano al nucleósido 2F-ara-A. Tras la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m^2 a pacientes con CLL durante 30 minutos, 2F-ara-A alcanzó concentraciones plasmáticas máximas medias de 3.5-3.7 μM al final de la infusión. Los niveles correspondientes de 2F-ara-A después de la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con niveles máximos medios de 4.4-4.8 μM al final de la infusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, los niveles plasmáticos mínimos 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 pos máximos siguiendo una cinética de disposición trifásica con una semi vida inicial de aproximadamente 5 minutos, intermedia de 1-2 horas y terminal de 20 horas, aproximadamente.

Una comparación de la farmacocinética del 2F-ara-A dio como resultado un aclaramiento plasmático total medio (CL) de 79 mL/min/ m^2 (2.2 mL/min/kg) y un volumen medio de distribución en estado estable (Vss) de 83 l/ m^2 (2m4 l/kg). Los datos muestran una alta variabilidad interindividual. Los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de tiempo contra nivel plasmático aumentaron linealmente con la dosis; las semividas, el aclaramiento del plasma y los volúmenes de distribución fueron independientes de la dosis, lo que indica un comportamiento lineal. No se halló una correlación clara entre la farmacocinética de 2F-ara-A y la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer. Sin embargo, la ocurrencia de neutropenia y cambios en el hematócrito indicaron que la citotoxicidad del Fosfato de Fludarabina reduce la hematopoyesis en dependencia con la dosis.

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 con 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. Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito principal en el perro, no fue detectado en humanos. Pacientes con restricción de la función renal mostraron una reducción del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en esos casos.

Las investigaciones in vitro con proteínas plasmáticas humanas no revelaron que el 2F-ara-A tenga una 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 CLL se observaron en un tiempo medio de 4 horas y mostraron una considerable variación, siendo la concentración máxima media aproximadamente 20 mM. 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 mostró una relación lineal entre la exposición extracelular de 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y tiempo de 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 valores comprendidos entre 15 y 23 horas.

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

Preparación de la solución: El contenido del bulbo se disuelve en Agua para Inyección (2 mL). El sólido debe quedar disuelto en 3 min (no debe quedar ninguna partícula visible; no debe existir ninguna coloración anormal). Cada mL de la solución resultante va a contener 25 mg de Fosfato de Fludarabina, 25 mg de Manitol e Hidróxido de Sodio para ajustar el pH a 7.7. El rango del pH final del producto estará entre 7.2 y 8.2.

La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) se aspira en una jeringa, debe infundirse durante aproximadamente 30 minutos.

En estudios clínicos, el producto ha sido disuelto en 100 cc o en 125 cc de Dextrosa Inyección USP 5%, o en Cloruro de Sodio USP 0,9%. La solución reconstituida no contiene preservante antimicrobiano, por lo que debe ser usada en un plazo de 3 horas después de la reconstitución. Debe tenerse especial cuidado en preservar la esterilidad de la solución reconstituida. No se han reportado hasta la fecha.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2017.