

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fludarabina Teva, concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato contiene 25 mg di fludarabina fosfato
Ogni flaconcino da 2 ml contiene 50 mg di fludarabina fosfato.

Eccipiente con effetti noti:

Sodio, meno di 1 mmol (23 mg) per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

Fludarabina Teva è una soluzione limpida, incolore o dal colore leggermente bruno-giallo, essenzialmente priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) a carico dei linfociti B, con sufficiente riserva midollare.

Il trattamento di prima linea con fludarabina deve essere iniziato solo in pazienti che presentano una patologia avanzata, stadio Rai III/IV (stadio Binet C), oppure stadio Rai I/II (stadio Binet A/B) in cui il paziente presenti sintomi correlati alla malattia o segni di progressione della malattia stessa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di fludarabina fosfato è di 25 mg/m² di superficie corporea, somministrata giornalmente per via endovenosa per 5 giorni consecutivi, ogni 28 giorni. La dose richiesta (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) viene aspirata con una siringa. In caso di iniezione endovenosa in bolo, tale dose deve essere ulteriormente diluita in 10 ml di una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%. In alternativa, se somministrata per infusione, la dose richiesta può essere ulteriormente diluita in 100 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e infusa in un periodo di circa 30 minuti (vedere anche paragrafo 6.6).

La durata ottimale del trattamento non è stata chiaramente stabilita. La durata del trattamento dipende dal suo successo e dalla tollerabilità del farmaco.

La somministrazione di fludarabina è raccomandata sino al raggiungimento della risposta (generalmente 6 cicli). In seguito il trattamento deve essere sospeso.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione epatica

Non vi sono dati disponibili relativi all'uso di fludarabina in pazienti con compromissione epatica. In questo gruppo di pazienti, la fludarabina deve essere utilizzata con cautela e va somministrata solo se il beneficio atteso supera ogni potenziale rischio. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per evidenziare eventuali segni di eccessiva tossicità, in tal caso dovrà essere modificato il dosaggio o interrotto il trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

Pazienti con danno renale

La clearance totale del principale metabolita plasmatico 2F-ara-A presenta una correlazione con la clearance della creatinina, indicando l'importanza della via di escrezione renale per l'eliminazione del prodotto. Pazienti con ridotta funzionalità renale hanno mostrato un'aumentata esposizione corporea totale (AUC della 2F-ara-A). In pazienti con compromissione della funzionalità renale è disponibile un limitato numero di dati clinici (clearance della creatinina < 70 ml/min). Pertanto, se le condizioni cliniche facciano sospettare un danno renale, o nei pazienti di età superiore a 65 anni, dovrà essere determinata la clearance della creatinina. Se la clearance della creatinina è compresa tra 30 e 70 ml/min, la dose dovrà essere ridotta fino al 50% e il quadro ematologico dovrà essere mantenuto sotto controllo per poter valutare l'insorgenza di tossicità. Il trattamento con fludarabina è controindicato se la clearance della creatinina è < 30 ml/min.

Popolazione pediatrica

L'uso di fludarabina nei bambini non è raccomandato, in quanto mancano dati di sicurezza ed efficacia in questo gruppo di pazienti.

Anziani

Poiché i dati relativi all'uso della fludarabina in soggetti anziani (> 75 anni) sono limitati, deve essere usata prudenza nella somministrazione di fludarabina in questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.4).

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la clearance della creatinina deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento, vedere "Pazienti con danno renale" e paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

La fludarabina deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato ed esperto nell'uso di farmaci antitumorali.

È fortemente raccomandato somministrare fludarabina esclusivamente per via endovenosa. Non sono stati segnalati casi nei quali la somministrazione paravenosa abbia determinato gravi reazioni avverse locali. Tuttavia, la somministrazione accidentale al di fuori della vena deve essere evitata.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafi 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Danno renale con clearance della creatinina < 30 ml/min.
- Anemia emolitica scompensata.
- Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Mielosoppressione

Grave soppressione midollare, in particolare anemia, trombocitopenia e neutropenia, è stata riscontrata in pazienti trattati con fludarabina. In uno studio di fase I, con somministrazione endovenosa, condotto su pazienti adulti con tumori solidi, il tempo mediano per il raggiungimento del nadir è stato di 13 giorni (intervallo 3-25 giorni) per i granulociti e 16 giorni (intervallo 2-32 giorni) per le piastrine. La maggior parte dei pazienti presentava compromissione del quadro ematologico al basale a causa della malattia o come conseguenza di precedenti terapie mielosoppressive.

Può essere osservata soppressione midollare cumulativa. Anche se la soppressione midollare indotta dalla chemioterapia è spesso reversibile, la somministrazione di fludarabina fosfato richiede un accurato monitoraggio ematologico.

La fludarabina fosfato è un potente farmaco antineoplastico con effetti collaterali tossici potenzialmente gravi. I pazienti in corso di terapia devono essere attentamente controllati allo scopo di evidenziare segni di tossicità ematologica o non ematologica. Si raccomandano controlli periodici del quadro ematologico allo scopo di identificare l'insorgenza di anemia, neutropenia e trombocitopenia.

Sono stati osservati in pazienti adulti numerosi casi di ipoplasia o aplasia delle tre linee cellulari del midollo osseo, che hanno portato a pancitopenia e, talvolta, alla morte. Nei casi riportati la durata della citopenia clinicamente rilevante ha un intervallo che va da circa 2 mesi a circa 1 anno. Questi episodi si sono verificati sia in pazienti precedentemente trattati che in pazienti non trattati precedentemente.

Come per altri citotossici, la fludarabina fosfato deve essere utilizzata con cautela quando si prevede una successiva raccolta di cellule staminali ematopoietiche.

- Disturbi autoimmuni

Indipendentemente dalla presenza nell'anamnesi del paziente di processi autoimmuni o della risposta al test di Coombs, nel corso del trattamento, o successivamente al trattamento con fludarabina, si sono verificati fenomeni autoimmuni (vedere paragrafo 4.8) che hanno posto il paziente in pericolo di vita e, qualche volta, si sono rivelati fatali. La maggior parte dei pazienti che hanno sofferto di anemia emolitica, hanno sviluppato una recidiva del processo emolitico quando trattati nuovamente con fludarabina. Pertanto, i pazienti in trattamento con fludarabina devono essere attentamente monitorati per i fenomeni emolitici.

In caso di emolisi si raccomanda di sospendere la terapia con fludarabina. Emotrasfusione (con sangue irradiato, vedi più avanti) e somministrazione di preparazioni contenenti adrenocorticosteroidi rappresentano i trattamenti più comuni per l'anemia emolitica autoimmune.

- Neurotossicità

Non è conosciuto l'effetto della somministrazione cronica di fludarabina sul sistema nervoso centrale. Comunque, nell'ambito di alcuni studi clinici condotti per periodi di trattamento relativamente lunghi, i pazienti hanno tollerato le dosi consigliate anche quando sono stati somministrati fino a 26 cicli di terapia. I pazienti devono essere attentamente sorvegliati in relazione all'eventuale comparsa di sintomi da effetti secondari neurologici.

Nel corso di studi clinici di determinazione della dose, nei quali la fludarabina fosfato è stata somministrata endovena ad alte dosi in pazienti con leucemia acuta, sono stati osservati gravi effetti neurologici, comprendenti cecità, coma e morte. Tali sintomi sono apparsi tra il 21° ed il 60° giorno dopo l'ultima somministrazione. Questa grave tossicità a livello del sistema nervoso centrale è stata riscontrata nel 36% dei pazienti trattati per via endovenosa con dosi circa quattro volte maggiori (96 mg/m²/die per 5-7 giorni) rispetto alle dosi raccomandate. In pazienti trattati con dosi nel range della dose raccomandata per il trattamento della leucemia linfatica cronica si sono verificati episodi di grave tossicità del sistema nervoso centrale con frequenza rara (coma, spasmi crisi convulsive e agitazione) o con frequenza non comune (confusione) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di neurotossicità più precocemente o più tardivamente rispetto agli studi clinici.

- Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale si è manifestata in pazienti con grosse masse tumorali. Poiché fludarabina può indurre una risposta fin dalla prima settimana di trattamento, si devono prendere precauzioni in quei pazienti che presentano il rischio di sviluppare questa complicazione.

- Malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione

Dopo trasfusione di sangue non irradiato, in pazienti trattati con fludarabina è stata osservata la comparsa di malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione (reazione verso l'ospite da parte dei linfociti immunocompetenti trasfusi). L'esito fatale, come conseguenza di tale malattia, è stato segnalato con una frequenza elevata. Pertanto, per minimizzare il rischio di malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione, i pazienti che richiedono emotrasfusioni e che siano, o siano stati, in trattamento con fludarabina devono ricevere esclusivamente sangue irradiato.

- Tumore della cute

In alcuni pazienti è stato osservato il peggioramento o la riacutizzazione di preesistenti lesioni tumorali della cute, così come la comparsa di nuove lesioni tumorali durante, o dopo, la terapia con fludarabina.

- Stato di salute compromesso

Nei pazienti con uno stato di salute compromesso, fludarabina deve essere somministrata con cautela e dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio. Ciò riguarda in particolare i pazienti con grave danno della funzione midollare (trombocitopenia, anemia e/o granulocitopenia), immunodeficienza o anamnesi di infezioni opportunistiche.

- Danno renale

La clearance totale del principale metabolita plasmatico 2-F-ara-A mostra una correlazione con la clearance della creatinina, indicando l'importanza della via di escrezione renale per l'eliminazione del prodotto. Pazienti con ridotta funzionalità renale hanno mostrato un'aumentata esposizione corporea totale (AUC di 2-F-ara-A). In pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min) è disponibile un limitato numero di dati clinici.

Fludarabina deve essere somministrata con cautela in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con riduzione moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina compresa tra 30 e 70 ml/min) la dose deve essere ridotta fino al 50% e il paziente deve essere accuratamente monitorato (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con fludarabina è controindicato se la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

- Compromissione epatica

La fludarabina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con compromissione epatica, in quanto può causare tossicità epatica. La fludarabina deve essere somministrata solo qualora i benefici attesi siano maggiori dei potenziali rischi. Eventuali segni di elevata tossicità devono essere attentamente monitorati in questi pazienti; in tal caso, dovrà essere modificato il dosaggio o interrotto il trattamento. Vedere anche paragrafo 4.2.

- Anziani

Poiché i dati relativi all'uso della fludarabina in soggetti anziani (>75 anni) sono limitati, deve essere usata prudenza nella somministrazione di fludarabina in questi pazienti.

Nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, la clearance della creatinina deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento, vedere "Danno renale" e paragrafo "4.2".

- Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati relativi all'uso della fludarabina nei bambini. Pertanto, non è raccomandato il trattamento con fludarabina nei bambini.

- Gravidanza

La fludarabina non deve essere somministrata durante la gravidanza, se non in caso di effettiva necessità (es. paziente in pericolo di vita, mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico, o casi in cui il trattamento non può essere evitato). La fludarabina può causare danni al feto (vedere i paragrafi 4.6 e 5.3).

Il medico può prendere in considerazione la prescrizione di fludarabina solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.

Le donne devono evitare una gravidanza durante il trattamento con fludarabina.

Le donne in età fertile devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

- **Contracezione**

Le donne in età fertile, così come gli uomini fertili, devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione dello stesso (vedere paragrafo 4.6).

- **Vaccinazione**

Durante e dopo il trattamento con fludarabina devono essere evitate vaccinazioni con vaccini vivi.

- **Possibilità di nuovi trattamenti dopo un trattamento iniziale con fludarabina**

Il passaggio al trattamento con clorambucile in pazienti non rispondenti ad un iniziale trattamento con fludarabina deve essere evitato, in quanto la maggior parte dei pazienti resistenti alla fludarabina è risultata resistente anche al clorambucile.

- **Eccipienti**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio clinico in cui è stata utilizzata fludarabina associata a pentostatina (deossicoformicina) per il trattamento della leucemia linfatica cronica refrattaria (LLC), è stata evidenziata un'elevata e inaccettabile incidenza di tossicità polmonare con esito fatale. Pertanto, l'uso di fludarabina associato a pentostatina non è raccomandato.

Dipiridamolo e altri inibitori dell'uptake dell'adenosina possono ridurre l'efficacia terapeutica di Fludarabina Teva.

Studi clinici ed esperimenti *in vitro* hanno mostrato che, durante l'uso di fludarabina in combinazione con citarabina, il picco di concentrazione intracellulare di Ara-CTP (metabolita attivo della citarabina), così come la sua esposizione intracellulare, aumentavano nelle cellule leucemiche. Le concentrazioni plasmatiche di Ara-C e il tasso di eliminazione di Ara-CTP non sono stati influenzati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

- **Gravidanza**

Dati preclinici nei ratti dimostrano un trasferimento di fludarabina e/o dei suoi metaboliti attraverso la placenta. I risultati di studi di embriotossicità con somministrazione endovenosa effettuati su ratti e conigli hanno indicato, alle dosi terapeutiche, un potenziale teratogeno ed embriofetale (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di fludarabina in donne nei primi tre mesi di gravidanza sono molto limitati. La fludarabina non deve essere somministrata durante la gravidanza, se non in caso di effettiva necessità (es.

paziente in pericolo di vita, mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico, o casi in cui il trattamento non può essere evitato).

La fludarabina può causare potenziali danni al feto.

Il medico può prendere in considerazione la prescrizione di fludarabina solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.

Le donne in età fertile devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

Sia le donne che gli uomini sessualmente attivi in età fertile devono adottare efficaci misure contraccettive durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione dello stesso (vedere il paragrafo 4.4).

- Allattamento

Non è noto se il farmaco o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

Vi è comunque evidenza, dai dati preclinici, che la fludarabina fosfato e/o i suoi metaboliti passano dal sangue materno al latte.

A causa del rischio potenziale di gravi reazioni avverse alla fludarabina nei lattanti, fludarabina è controindicata per le madri che allattano (vedere il paragrafo 4.3).

- Fertilità

Non esistono dati sugli effetti della fludarabina sulla fertilità umana. Negli animali è stato dimostrato che la fludarabina causa eventi avversi sul sistema riproduttivo maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'usodi macchinari

Fludarabina può ridurre la capacità di guidare veicoli e usare macchinari, poiché sono stati osservati affaticamento, debolezza, disturbi visivi, confusione, agitazione e convulsioni.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza nell'uso della fludarabina, i più comuni effetti indesiderati comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni compresa infezione polmonare, tosse, febbre, affaticamento, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri effetti comunemente riportati sono: brividi, edema, malessere generale, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucositi, stomatiti e rash cutanei. Gravi infezioni opportunistiche sono comparse in pazienti trattati con fludarabina. Sono stati riferiti anche esiti letali di gravi eventi avversi.

La tabella seguente riporta le reazioni avverse in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici senza riferimento alla relazione causale con fludarabina.

Le reazioni avverse rare sono state rilevate principalmente dall'esperienza successiva all'immissione in commercio.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Non nota La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
Infezioni ed infestazioni	Infezioni/ Infezioni opportunistiche (come			Disturbo linfoproliferativo	

	riattivazione virale latente, es. Leucoencefalopatia progressiva multifocale, Herpes zoster virus, Epstein-Barr-virus), Infezione polmonare			(EBV-associato)	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Sindrome mielodisplastica e Leucemia mieloide acuta (principalmente associata a trattamento precedente, concomitante o seguente con agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi o irradiazione)			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, Anemia, Trombocitopenia	Mielosoppressione			
Disturbi del sistema immunitario			Disturbi autoimmuni (compresi Anemia emolitica autoimmune, Sindrome di Evans, Porpora trombocitopenica, Emofilia acquisita, Pemfigo)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Sindrome da lisi tumorale (incluse Insufficienza renale, Acidosi metabolica, Iperkaliemia, Ipocalcemia, Iperuricemia, Ematuria, Cristalluria di acido urico, Iperfosfatemia)		
Patologie del sistema nervoso		Neuropatia periferica	Confusione	Coma, Crisi convulsive, Agitazione	Emorragia cerebrale
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		Cecità, Neurite ottica, Neuropatia ottica	

Patologie cardiache				Insufficienza cardiaca, Aritmia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Tossicità polmonare (incluse Fibrosi polmonare, Polmonite, Dispnea)		Emorragia polmonare
Patologie gastrointestinali	Vomito, Diarrea, Nausea	Stomatiti	Emorragie gastrointestinali, Alterazione degli enzimi pancreatici		
Patologie epatobiliari			Alterazione degli enzimi epatici		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash		Tumore della pelle, Necrosi epidermica tossica (tipo di Lyell), Sindrome di Stevens-Johnson	
Patologie renali ed urinarie					Cistite emorragica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, Fatica, Debolezza	Edema, Mucositi, Brividi, Malessere generale			

È elencato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una certa reazione avversa. Sinonimi o condizioni correlate non sono elencate, ma devono comunque essere tenute in considerazione. La descrizione delle reazioni avverse si basa sulla versione 12.0 di MedDRA.

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Elevate dosi di fludarabina sono state associate a tossicità irreversibile a carico del sistema nervoso centrale, caratterizzata da cecità ritardata, coma e morte. Dosi elevate sono inoltre associate a trombocitopenia e neutropenia di grado severo, dovute a mielosoppressione. Non si conosce alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da fludarabina. Il trattamento consiste nell'interrompere la somministrazione del farmaco e nell'instaurare una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi delle purine.

Codice ATC: L01B B05

Fludarabina Teva concentrato per soluzione iniettabile o per infusione contiene fludarabina fosfato, un nucleotide fluorurato idrosolubile analogo dell'agente antivirale vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), relativamente resistente alla deaminazione da parte della adenosina-deaminasi.

La fludarabina fosfato viene rapidamente defosforilata a 2F-ara-A che, una volta penetrata all'interno della cellula, viene successivamente fosforilata ad opera della deossicitidina chinasi nella forma attiva trifosfato, 2F-ara-ATP. È stato dimostrato che questo metabolita inibisce la ribonucleotide reductasi, la DNA polimerasi α/δ ed ε, la DNA primasi e la DNA ligasi, inibendo così la sintesi del DNA. Inoltre, inibisce parzialmente la RNA polimerasi II con conseguente riduzione della sintesi proteica.

Sebbene alcuni aspetti del meccanismo d'azione della 2F-ara-ATP non siano ancora chiari, si ritiene che gli effetti su DNA, RNA e sintesi proteica, contribuiscano nel loro insieme all'inibizione della crescita cellulare, principalmente attraverso l'inibizione della sintesi del DNA. Inoltre, studi *in vitro* hanno dimostrato che l'esposizione di linfociti di pazienti con LLC alla 2F-ara-A scatena un'estesa frammentazione del DNA e una morte cellulare caratteristiche dell'apoptosi.

Uno studio clinico di fase III, che confrontava il trattamento con fludarabina a quello con clorambucile (40 mg/m² q4 settimane), rispettivamente in 195 e 199 pazienti con leucemia linfatica cronica a cellule B non trattati in precedenza, ha rilevato i seguenti risultati: i tassi di risposta complessiva ed i tassi di risposta completa sono stati significativamente più alti dopo trattamento di prima linea con fludarabina rispetto a clorambucile (rispettivamente 61,1% vs. 37,6% e 14,9% vs. 3,4%); la durata della risposta (19 vs. 12,2 mesi) e il tempo alla progressione (17 vs. 13,2 mesi) sono stati significativamente più lunghi nei pazienti del gruppo trattato con fludarabina. Il tempo di sopravvivenza mediano nei due gruppi di pazienti era di 56,1 mesi nei pazienti trattati con fludarabina e di 55,1 mesi in quelli trattati con clorambucile; è stata inoltre osservata una differenza non significativa nel performance status. La percentuale di pazienti in cui è stata riportata tossicità era paragonabile nei due gruppi di pazienti trattati con fludarabina (89,7%) o con clorambucile (89,9%). Mentre la differenza nell'incidenza complessiva della tossicità ematologica tra i due gruppi di trattamento non risultava statisticamente significativa, una percentuale significativamente più alta di pazienti trattati con fludarabina ha manifestato tossicità leucocitaria (p=0,0054) e linfocitaria (p=0,0240) rispetto ai pazienti trattati con clorambucile. La percentuale di pazienti che ha manifestato nausea, vomito e diarrea era significativamente più bassa nel gruppo di pazienti trattati con fludarabina (rispettivamente p<0,0001, p<0,0001, e p=0,0489) rispetto al gruppo di pazienti trattati con clorambucile. Anche l'epatotossicità è stata osservata in una percentuale significativamente inferiore (p=0,0487) di pazienti nel gruppo trattato con fludarabina rispetto al gruppo trattato con clorambucile.

I pazienti che, inizialmente, rispondono al trattamento con fludarabina, possono ancora rispondere alla fludarabina in monoterapia.

Da uno studio randomizzato, condotto su 208 pazienti con LLC, stadio Binet B o C ed in cui la fludarabina era posta in confronto a ciclofosfamide, adriamicina (doxorubicina) o prednisone (CAP), nel sottogruppo di 103 pazienti trattati precedentemente è emerso che: la percentuale di risposta complessiva e di risposta completa era superiore con la fludarabina rispetto a CAP (rispettivamente del 45% contro il 26%, e del 13% contro il 6%); la durata della risposta e il tempo di sopravvivenza complessiva erano simili con fludarabina e CAP. Entro il periodo di trattamento previsto di 6 mesi, il numero di decessi è stato di 9 (fludarabina) contro 4 (CAP).

L'analisi "post-hoc", usando solo i dati a 6 mesi dall'inizio del trattamento, ha rivelato una differenza tra le curve di sopravvivenza di fludarabina e CAP in favore di CAP nel sottogruppo dei pazienti allo stadio Binet C pretrattati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica plasmatica ed urinaria della fludarabina (2F-ara-A)

La farmacocinetica della fludarabina (2F-ara-A) è stata studiata dopo somministrazione endovenosa per iniezione rapida in bolo o infusione di breve durata, oppure dopo infusione continua di fludarabina fosfato (fludarabina, 2F-ara-AMP).

La 2F-ara-AMP è un profarmaco idrosolubile che nell'organismo umano viene rapidamente e quantitativamente defosforilato al nucleoside fludarabina (2F-ara-A). In pazienti oncologici, al termine di un'infusione, della durata di 30 minuti, di una dose singola di 25 mg/m² di 2F-ara-AMP, la massima concentrazione plasmatica di 2F-ara-A aveva un valore medio di 3,5 - 3,7 µM. Dopo la somministrazione della quinta dose, i corrispondenti livelli plasmatici di 2F-ara-A hanno evidenziato un modesto accumulo, con livelli massimi medi di 4,4 - 4,8 µM al termine dell'infusione. Nel corso di un trattamento consecutivo per 5 giorni, i livelli plasmatici minimi di 2F-ara-A sono aumentati di un fattore 2. L'accumulo di 2F-ara-A, dopo parecchi cicli di trattamento, può essere escluso. Dopo il raggiungimento del picco, i livelli plasmatici si riducono con un andamento trifasico, con un'emivita iniziale di circa 5 minuti, intermedia di 1-2 ore e terminale di circa 20 ore.

Il confronto tra diversi studi di farmacocinetica di 2F-ara-A ha indicato un valore medio della clearance plasmatica totale (CL) di 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) ed un volume medio di distribuzione (V_{ss}) di 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). I dati hanno mostrato un'elevata variabilità interindividuale. I livelli plasmatici di 2F-ara-A e le aree sotto le curve delle concentrazioni plasmatiche nel tempo aumentavano in modo lineare con la dose; invece, le emivite, la clearance plasmatica e i volumi di distribuzione rimanevano costanti indipendentemente dalla dose, dimostrando un comportamento lineare con la dose stessa.

La comparsa di neutropenia e di variazioni dell'ematocrito indicano che la citotossicità della fludarabina fosfato causa depressione dell'ematopoiesi dose-dipendente.

La 2F-ara-A è in gran parte escreta per via renale. La dose somministrata per via endovenosa viene escreta per il 40-60% con le urine. In studi di "mass balance", condotti su animali da laboratorio trattati con ³H-2F-ara-AMP, le sostanze marcate sono state totalmente ritrovate nelle urine. Un altro metabolita, la 2F-ara-ipoxantina, che nel cane è il metabolita principale, è stato osservato nell'uomo solo in minima parte. Soggetti con compromessa funzionalità renale presentano una ridotta clearance totale, il che indica la necessità di ridurre la dose di farmaco. Le sperimentazioni *in vitro* con proteine plasmatiche umane non hanno evidenziato alcuna tendenza rilevante di 2F-ara-A al legame proteico.

Farmacocinetica cellulare della fludarabina trifosfato

La 2F-ara-A entra, con un meccanismo di trasporto attivo, nelle cellule leucemiche, dove è rifosforilata a monofosfato e poi a di- e trifosfato. Il trifosfato 2F-ara-ATP è il maggior metabolita intracellulare ed il solo metabolita con attività citotossica nota. Nei linfociti leucemici di pazienti con LLC, i livelli massimi di 2F-ara-ATP sono stati osservati ad un tempo mediano di 4 ore ed hanno mostrato notevoli variazioni, con un picco mediano di concentrazione di circa 20 µM. I livelli di 2F-ara-ATP, nelle cellule leucemiche, sono sempre stati notevolmente più elevati dei livelli massimi di 2F-ara-A nel plasma, indicando un accumulo a livello delle cellule bersaglio. L'incubazione *in vitro* di linfociti leucemici ha evidenziato una correlazione lineare tra l'esposizione extracellulare alla 2F-ara-A (prodotto della concentrazione di 2F-ara-A e della durata dell'incubazione) e l'arricchimento intracellulare del 2F-ara-ATP. L'eliminazione del 2F-ara-ATP dalle cellule bersaglio ha mostrato valori mediani di emivita di 15 e 23 ore.

Nei pazienti oncologici, non è stata trovata una chiara correlazione tra la cinetica della 2F-ara-A e l'efficacia del trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta e di tossicità a dosi ripetute, condotti su animali, indicano che il midollo osseo, il sistema linfatico, la mucosa gastrointestinale, i reni e gli organi riproduttivi maschili sono gli organi principalmente colpiti. Ad alti dosaggi è stata osservata neurotossicità.

La fludarabina fosfato ha evidenziato effetti teratogeni negli animali e, a dosi simili o inferiori alla dose terapeutica, ha causato malformazioni scheletriche e deformità esteriori.

Studi di genotossicità hanno dimostrato che la fludarabina fosfato ha dato risultati negativi nei test di mutazione genetica e nei test dei dominanti letali nei topi maschi, ma ha indotto effetti clastogenici nei test di

aberrazione cromosomica non attivati sulle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e nei test *in vivo* dei micronuclei di topo.

Non sono stati svolti studi di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Sodio idrossido (E524, per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli specificati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura del flaconcino

36 mesi

Dopo la diluizione

La stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione preparata per iniezione o infusione è di:

Conservato in	Mezzo	Concentrazione	Stabile per
Sacca non in PVC	Cloruro di sodio allo 0,9%	0,3-6 mg/ml	5 giorni in frigorifero (2 °C -8 °C) o a luce/temperatura ambiente
	Glucosio al 5%	0,3-6 mg/ml	5 giorni in frigorifero (2 °C -8 °C) o a luce/temperatura ambiente
Flacone	Cloruro di sodio allo 0,9%	0,3-6 mg/ml	5 giorni in frigorifero (2 °C -8 °C) o a luce/temperatura ambiente
	Glucosio al 5%	0,3 mg/ml	5 giorni in frigorifero (2 °C -8 °C) o a luce/temperatura ambiente
		6 mg/ml	5 giorni in frigorifero (2 °C -8 °C) o 3 giorni a luce/temperatura ambiente

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente. Qualora non venisse utilizzato subito, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione della soluzione prima dell'utilizzo, che in genere non deve superare le 24 ore a 2 °C -8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C -8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino di vetro di tipo I dotato di tappo di gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene, contenente 2 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Diluizione

La dose richiesta (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) viene aspirata con una siringa. In caso di iniezione endovenosa in bolo, tale dose deve essere ulteriormente diluita in 10 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%. In alternativa, se somministrata per infusione, la dose richiesta può essere diluita in 100 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e infusa in circa 30 minuti. Gli studi clinici sono stati condotti con fludarabina diluita in 100 ml o in 125 ml di soluzione per iniezione di destrosio al 5% o in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%.

Ispezione prima dell'utilizzo

Si devono utilizzare solo soluzioni trasparenti, incolori e prive di particelle. Questo prodotto non deve essere usato se la confezione risulta danneggiata.

Manipolazione ed eliminazione

La fludarabina non deve essere maneggiata da personale in stato di gravidanza.

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione e eliminazione, in accordo alla normativa locale per i farmaci citotossici.

Si raccomanda cautela nella manipolazione della soluzione di fludarabina. È consigliato l'uso di guanti di lattice e occhiali di protezione per evitare il contatto diretto in caso di rottura del flaconcino o di schizzi accidentali. In caso di contatto con pelle o mucose, lavare accuratamente con acqua e sapone. In caso di contatto della soluzione con gli occhi, risciacquarli abbondantemente con acqua. È necessario evitare l'inalazione.

Il medicinale è solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normativa locale vigente per gli agenti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

25 mg/ml concentrato per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino da 2 ml – AIC 038033015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 10 maggio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO