

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Fludara 10 mg compresse rivestite con film Fludarabina fosfato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale, perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei soltanto non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
-
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Fludara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Fludara
3. Come prendere Fludara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fludara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Fludara e a cosa serve

Fludara contiene il principio attivo fludarabina fosfato che arresta la crescita di nuove cellule tumorali. Tutte le cellule del corpo producono nuove celle identiche a se stesse per divisione. Fludara è assorbito dalle cellule tumorali e arresta la loro divisione.

Nei tumori dei globuli bianchi (come la leucemia linfatica cronica), il corpo produce molti globuli bianchi (linfociti) alterati e i linfonodi cominciano a crescere in varie parti del corpo. I globuli bianchi alterati non possono svolgere le normali funzioni di contrasto della malattia e possono sostituire i globuli sani. Questo può causare infezioni, una diminuzione nel numero di globuli rossi (anemia), lividi, gravi sanguinamenti o persino insufficienza d'organo.

Fludara è usato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B in pazienti con sufficiente produzione di cellule del sangue sane.

Il trattamento di prima linea per leucemia linfatica cronica con Fludara deve essere iniziato solo in pazienti con patologia avanzata con i sintomi relativi alla malattia o con evidente progressione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Fludara

Non prenda Fludara:

- se è **allergico** alla fludarabina fosfato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6
- se ha un'**intolleranza al lattosio monoidrato** (*vedere il sotto paragrafo "Fludara contiene lattosio monoidrato"*);
- se ha **gravi problemi renali**;
- se **sta allattando**;
- se la sua **conta dei globuli rossi è bassa a causa di un tipo di anemia** (anemia emolitica scompensata). Il medico le avrà detto se lei ha questa condizione.
 - **Parli con il medico, prima di prendere Fludara**, se pensa che una di queste condizioni possa riguardarla.

Avvertenze e precauzioni:

Parli con il medico prima di usare Fludara.

Faccia particolare attenzione con Fludara:

- se il suo **midollo osseo** non lavora in modo appropriato, o se ha un **sistema immunitario** depresso o malfunzionante o se ha avuto in passato **infezioni serie**
 - il medico può decidere di non darle questo medicinale o può prendere delle precauzioni.
- Se si sente **decisamente indisposto**, se nota un **livido** insolito, un maggior **sanguinamento** rispetto alla norma dopo una ferita, o se le sembra di essere più soggetto del solito alle **infezioni**.
- Se **durante il trattamento la sua urina è di un colore da rosso a marroncino**, o se le **compare un'eruzione cutanea o qualsiasi vescica sulla pelle**
 - Informi il medico immediatamente.

Tutti questi possono essere i sintomi di una riduzione nel numero dei globuli nel sangue, che può essere causata dalla malattia stessa o dalla terapia. Può durare fino ad un anno, indipendentemente dal fatto che lei abbia avuto o meno precedentemente un trattamento con Fludara. Durante il trattamento con Fludara anche il suo sistema immunitario può attaccare differenti parti del corpo o i suoi globuli rossi (sono le cosiddette "malattie autoimmuni"). Queste condizioni possono mettere a rischio la vita stessa.

In questi casi il medico interromperà il suo trattamento e lei può ricevere ulteriori trattamenti, come per esempio un'infusione di sangue irradiato (vedi più avanti) e adrenocorticoidi.

Durante il trattamento con Fludara le verrà regolarmente controllato il sangue e sarà attentamente monitorato.

- Se nota un **qualsiasi sintomo insolito relativo al suo sistema nervoso, come per esempio un disturbo della vista, mal di testa, confusione, convulsione**.

Non sono noti gli effetti di Fludara sul sistema nervoso centrale quando viene utilizzato per un lungo periodo. Comunque i pazienti trattati con le dosi raccomandate erano in grado di tollerarle fino a 26 cicli di terapia.

Quando Fludara viene utilizzato alle dosi raccomandate, in seguito a un trattamento con altri medicinali o contemporaneamente con altri medicinali, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

disturbi neurologici che si manifestano con mal di testa, malessere (nausea) e vomito, convulsioni, disturbi della vista incluso perdita della vista, cambiamenti dello stato mentale (pensieri anomali, confusione, alterazione della coscienza) e occasionalmente disturbi neuromuscolari che si manifestano con debolezza muscolare agli arti (inclusa paralisi irreversibile parziale o completa) (sintomi di *leucoencefalopatia*, *leucoencefalopatia tossica acuta*, o *sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS)*).

In pazienti con dosaggi 4 volte maggiori di quelli raccomandati sono state segnalate cecità, coma e morte. Alcuni di questi sintomi si manifestavano con un ritardo di circa 60 giorni o più dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti che hanno ricevuto dosi di Fludara più alte rispetto alle dosi raccomandate, è stata segnalata leucoencefalopatia (LE), leucoencefalopatia tossica acuta (ATL), o sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). Potrebbero verificarsi alcuni sintomi di LE, ATL o RPLS come sopra descritto.

Le LE, ATL e RPLS possono essere irreversibili, pericolose per la vita, o fatali.

In caso di sospetta LE, ATL o RPLS il trattamento con Fludara verrà sospeso per ulteriori indagini. Se è confermata la diagnosi di LE, ATL, o RPLS il medico interromperà definitivamente la terapia con Fludara.

- **se nota un dolore al fianco, sangue nelle urine o una diminuzione nella quantità di urina**

Se la sua malattia è molto grave, il suo corpo può non essere in grado di eliminare tutte le scorie derivanti dalle cellule distrutte da Fludara. Questa è nota come *Sindrome da lisi tumorale* che può causare insufficienza renale e problemi cardiaci dalla prima settimana di trattamento. Il medico sarà informato di questo e potrà darle un altro medicinale per aiutarla a prevenire questo problema.

Può anche decidere che lei deve iniziare il trattamento in ospedale.

- **se necessita che le sue cellule staminali vengano raccolte ed è (o è stato) in trattamento con Fludara**



- **se necessita di una trasfusione di sangue ed è (o è stato) in trattamento con Fludara**

Nel caso lei abbia bisogno di una trasfusione di sangue il medico si assicurerà che lei riceva solo sangue trattato precedentemente con irradiazioni. In caso di trasfusioni con sangue non irradiato si sono verificate gravi complicazioni e perfino decessi.

- **Se nota un cambiamento sulla sua pelle sia durante il trattamento che dopo la fine della terapia**
- **Se ha o ha avuto un tumore della pelle**, questo può peggiorare o venire fuori nuovamente durante la terapia con Fludara o anche più tardi. Lei può sviluppare un tumore della pelle durante o dopo la terapia con Fludara.

Altri aspetti da considerare quando è in trattamento con Fludara

- **Uomini e donne in età fertile devono usare un efficace contraccettivo** durante il trattamento ed almeno per i 6 mesi successivi al termine dello stesso. Non è possibile escludere che Fludara rechi danno al nascituro. Il medico valuterà attentamente il beneficio del vostro trattamento verso il possibile rischio per il nascituro e, in caso di gravidanza, il trattamento con Fludara sarà condotto solo in caso di effettiva necessità.
- **Durante il trattamento con Fludara non inizi ad allattare se sta pensando di farlo, o smetta di allattare se ha già iniziato.**
- **Se ha bisogno di una vaccinazione, controlli con il medico**, perché vaccinazioni con vaccini vivi devono essere evitate durante e dopo il trattamento con Fludara.
- **Se ha problemi ai reni o ha più di 65 anni**, le verranno regolarmente fatti esami del sangue e/o test di laboratorio per controllare la funzionalità dei suoi reni. Se i suoi problemi di rene sono gravi, non le verrà assolutamente dato questo medicinale (*vedere il paragrafi 2 e 3*).
- **Le compresse di Fludara possono causare vomito e nausea maggiormente** (quando si è ammalati o ci si sente tali) rispetto a Fludara dato endovena. Se questo è un problema, il medico valuterà il passaggio del suo trattamento a Fludara endovena.

Bambini e adolescenti:

La sicurezza e l'efficacia di Fludara non è stata stabilita nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età. Perciò l'uso di Fludara non è raccomandato nei bambini.

Pazienti anziani e Fludara:

Pazienti con più di 65 anni verranno regolarmente sottoposti a test per verificare la loro funzionalità renale (*vedere paragrafo 3 "Come usare Fludara"*).

Pazienti con più di 75 anni saranno monitorati con particolare attenzione.

e Altri medicinali e Fludara:

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

E' particolarmente importante informare il medico su:

- **pentostatina** (deossicoformicina), anch'essa usata per il trattamento di leucemie linfatiche croniche (LLC-B). Assumere contemporaneamente questi due farmaci può portare a gravi problemi polmonari;
- **dipiridamolo**, usato per prevenire una eccessiva coagulazione del sangue, o altri prodotti simili. Tali prodotti possono ridurre l'efficacia di Fludara;
- **citarabina** (*Ara-C*) usata per il trattamento della leucemia linfatica cronica. Se Fludara è associato a citarabina, i livelli della forma attiva di Fludara nelle cellule leucemiche può aumentare. Non si è comunque notato un cambiamento né nei suoi livelli complessivi nel sangue né nella sua eliminazione dal sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Fludara non deve essere dato a donne in gravidanza perché studi condotti su animali ed esperienze molto limitate sull'uomo hanno mostrato un possibile rischio di anomalie nel nascituro, di precoce interruzione di gravidanza o di parto prematuro.

- **Se è incinta o pensa di poterlo essere**, informi il medico immediatamente.

Il medico valuterà attentamente il beneficio del vostro trattamento verso il possibile rischio per il nascituro e, in caso di gravidanza, il trattamento con Fludara sarà condotto solo se chiaramente necessario.

Allattamento

Lei non deve né iniziare né continuare l'allattamento durante il trattamento con Fludara, in quanto questo farmaco può interferire con la crescita e lo sviluppo del suo bambino.

Fertilità

Uomini e donne, che sono fertili, devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno altri 6 mesi dopo il trattamento

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Fludara alcune persone possono sentirsi stanche o deboli, avere disturbi della vista, sentirsi confuse o agitate o avere convulsioni. Non cerchi di guidare o di operare con macchinari fino a quando non è sicuro di non avere tali sintomi.

Fludara contiene lattosio monoidrato

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Fludara COME PRENDERE FLUDARA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quante compresse prendere:

La dose che le viene data dipende dall'area della superficie del suo corpo. Questa si misura in metri quadrati (m²) ed è calcolata dal medico sulla base del suo peso e della sua altezza.

La dose raccomandata è di 40 mg di fludarabina fosfato/ m² di area corporea superficiale, una volta al giorno. Il dosaggio usuale è fra 3 e 10 compresse una volta al giorno. Il numero esatto di compresse che deve prendere è calcolato dal medico.

Come prendere le compresse di Fludara

Le compresse devono essere deglutite intere con dell'acqua e non devono essere masticate o rotte. Lei può prendere Fludara sia a stomaco vuoto che con del cibo.

Quanto a lungo prendere Fludara

Assuma la dose calcolata dal medico **una volta al giorno per 5 giorni consecutivi**.

Il ciclo di 5 giorni di trattamento verrà ripetuto ogni 28 giorni, fino a quando il medico avrà valutato che l'effetto migliore è stato raggiunto (normalmente dopo 6 cicli).

La durata del trattamento dipende dal successo del trattamento e da come lei tollera Fludara. La ripetizione del ciclo può essere ritardata nel caso di problemi dovuti a effetti indesiderati.

Durante il trattamento le verrà regolarmente fatta l'analisi del sangue. La sua dose individuale verrà attentamente calibrata sulla base del numero dei globuli nel suo sangue e della sua risposta alla terapia. Se il numero dei suoi globuli è troppo basso, il suo prossimo trattamento può essere ritardato fino a due settimane o la sua dose può essere diminuita. La dose può essere diminuita anche nel caso di problemi dovuti a effetti indesiderati.

Se ha ricevuto due cicli di terapia e non ha risposto al trattamento, ma ha anche mostrato pochi sintomi di una bassa conta delle cellule del sangue, il medico può decidere di aumentarle la dose.

Se ha problemi ai reni o ha più di 65 anni, le verranno regolarmente fatti degli esami per controllare la funzionalità dei suoi reni. Se i suoi reni non funzionano in modo corretto, le può essere ridotta la dose di questomedicinale. Se la sua funzionalità renale è gravemente ridotta, non le verrà assolutamente dato questo medicinale (vedere il paragrafo 2).

Se prende più Fludara di quanto deve

Informi immediatamente il medico se ha preso troppe compresse di Fludara.

Alte dosi possono portare ad una forte riduzione del numero delle cellule del sangue.

Per Fludara dato per endovena, è stato riportato che un dosaggio eccessivo può causare cecità ritardata, coma e perfino morte.

Se dimentica di prendere Fludara

Informi il medico al più presto se pensa di aver saltato una somministrazione o se ha vomitato dopo aver preso delle compresse.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se smette di prendere Fludara:

Non smetta di prendere Fludara senza il consiglio del medico.

Lei ed il medico potete decidere di interrompere il trattamento con Fludara se gli effetti indesiderati diventano troppo gravi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se non è sicuro di sapere cosa significhino gli effetti indesiderati elencati di seguito, chieda al medico spiegazioni.

Alcuni effetti indesiderati possono mettere il paziente in pericolo di vita. **Informi immediatamente il medico:**

- **Se ha difficoltà a respirare, tosse o dolore al petto, con o senza febbre.**
Questi possono essere segni di un'infezione ai polmoni.
- **Se nota un livido insolito, un sanguinamento maggiore del solito dopo una ferita, o se le sembra di essere più soggetto del solito alle infezioni.**
Questo può essere causato da un ridotto numero di cellule sanguinee. Può portare anche ad un aumento del rischio di infezioni (gravi), provocate da organismi che normalmente non causano malattie nelle persone sane (*infezioni opportunistiche*), incluse una tardiva riattivazione di virus, come ad esempio l'herpes zoster.
- **Se nota un dolore al fianco, sangue nelle urine o una diminuzione nella quantità di urina.**
Può essere il sintomo di una *Sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 2)*.
- **Se nota una reazione della pelle e/o delle mucose con rossore, infiammazione, vesciche e lacerazione.** Questi possono essere sintomi di una reazione allergica grave (*sindrome di Lyell, sindrome di Steven-Johnson*).
- **Se ha delle palpitazioni (se improvvisamente diventa consapevole del battito cardiaco) o dolore al petto.**
Questi possono essere sintomi di problemi cardiaci.

Di seguito i possibili effetti indesiderati in base alla loro frequenza, noti per Fludara per uso endovenoso.

- **Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)
 - infezioni (alcune gravi);
 - infezioni dovute a depressione del sistema immunitario (*infezioni opportunistiche*);
 - infezione ai polmoni (polmonite) con possibili sintomi come difficoltà respiratoria e/o tosse con o senza febbre;
 - riduzione del numero delle piastrine nel sangue (*trombocitopenia*) con la possibilità della comparsa di lividi e sanguinamento;
 - diminuzione dei globuli bianchi (*neutropenia*);
 - diminuzione dei globuli rossi (*anemia*);
 - tosse;
 - vomito, diarrea, malessere (*nausea*);
 - febbre;

- sensazione di stanchezza (*fatica*);
- debolezza.
- **Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)
 - altri tipi di tumore del sangue (sindrome mielodisplasica, leucemia mieloide acuta). La maggior parte dei pazienti in queste condizioni sono stati trattati in precedenza, contemporaneamente o successivamente anche con altri farmaci antitumorali (*agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi*) o con radioterapia;
 - depressione del midollo osseo (*mielosoppressione*);
 - grave perdita di appetito che porta a perdita di peso (*anoressia*);
 - intorpidimento o debolezza agli arti (*neuropatia periferica*);
 - disturbi della vista;
 - infiammazione dell'interno della bocca (*stomatite*);
 - eruzione cutanea;
 - gonfiore dovuto ad eccessiva ritenzione di fluidi (*edema*);
 - infiammazione delle mucose del sistema digerente, dalla bocca all'ano (mucosite);
 - brividi;
 - generale sensazione di malessere.
- **Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)
 - malattie autoimmuni (vedere paragrafo 2);
 - sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 2);
 - stato confusionale;
 - tossicità polmonare, cicatrici nei polmoni (*fibrosi polmonare*), infiammazione dei polmoni (*polmonite*), respiro corto (*dispnea*);
 - sanguinamento nello stomaco e nell'intestino;
 - livelli inusuali degli enzimi del fegato o del pancreas.
- **Effetti indesiderati Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)
 - patologie del sistema linfatico dovute a infezioni virali (*patologie linfoproliferative associate a EBV*);
 - coma;
 - convulsioni;
 - agitazione;
 - cecità;
 - infiammazione o danno al nervo ottico (*neurite ottica, neuropatia ottica*);
 - insufficienza cardiaca;
 - battito cardiaco irregolare (*aritmia*);
 - tumore della cute;
 - reazione della pelle e/o delle mucose con rossore, infiammazione, vesciche e lacerazione (*sindrome di Lyell, sindrome di Steven-Johnson*).
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
 - sanguinamento nel cervello;
 - disturbi neurologici che si manifestano con mal di testa, malessere (nausea) e vomito, convulsioni, disturbi della vista incluso perdita della vista, cambiamenti dello stato mentale (pensieri anomali, confusione, alterazione della coscienza) e occasionalmente disturbi neuromuscolari che si manifestano con debolezza muscolare agli arti (inclusa paralisi irreversibile parziale o completa) (sintomi di *leucoencefalopatia, leucoencefalopatia tossica acuta, o sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS)*).

- sanguinamento nei polmoni
- infiammazione della vescica, che può causare dolore al passaggio dell'urina e può portare alla presenza di sangue nelle urine (cistite emorragica);

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE FLUDARA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sul blister dopo Scad.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Fludara è un farmaco citotossico. Deve sempre essere conservato nel confezionamento originale a prova di bambino.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Consulti il medico o il farmacista per le compresse non utilizzate o da buttare. Devono essere distrutte in conformità alle normative locali per i farmaci citotossici.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Il principio attivo è la fludarabina fosfato. Ciascuna compressa rivestita con film di Fludara contiene 10 mg di fludarabina fosfato

▪ Gli altri componenti sono

- nel nucleo della compressa: cellulosa (microcristallina), lattosio (monoidrato), silice (colloidale anidra), croscaramellosa sodica, magnesio stearato
- nel film di rivestimento: ipromellosa, talco, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Fludara e contenuto della confezione:

Fludara sono compresse rivestite con film di colore rosa salmone, a forma di capsule con impressa su un lato la scritta 'LN' all'interno di un esagono regolare.

Le compresse sono fornite in blister, ognuno con 5 compresse.

I blister sono formati da un foglio termoplastabile di poliammide/alluminio/polipropilene saldato con un foglio di alluminio.

I blister sono confezionati in un contenitore per compresse in polietilene, fornito di un tappo a vite a prova di bambino in polipropilene

Fludara è disponibile in confezioni contenenti:

- 15 compresse in 3 blister in un flacone a prova di bambino.
- 20 compresse in 4 blister in un flacone a prova di bambino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

Produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer Pharma AG, D-13353 Berlino (Germania)

Genzyme Ltd, 37 Hollands Road Haverhill CB9 8PU (Regno Unito)

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria	Fludara
Danimarca	Fludara
Francia	Fludara
Finlandia	Fludara
Germania	Fludara
Grecia	Fludara
Irlanda	Fludara
Islanda	Fludara
Italia	Fludara
Lussemburgo	Fludara
Olanda	Fludara
Norvegia	Fludara
Portogallo	Fludara
Spagna	Beneflur
Svezia	Fludara
Regno Unito	Fludara

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Manipolazione e smaltimento

Fludara non deve essere manipolato dal personale in gravidanza.

Devono essere seguite le procedure per una manipolazione corretta secondo la normativa locale per farmaci citotossici. Il materiale di scarto deve essere eliminato tramite incenerimento.

Qualunque residuo di medicinale o scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente per farmaci citotossici.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Fludara 50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione Fludarabina fosfato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista. Vedere paragrafo 4
-

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Fludara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Fludara
3. Come prendere Fludara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fludara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cosa è Fludara e a cosa serve

Fludara contiene il principio attivo fludarabina fosfato che arresta la crescita di nuove cellule tumorali. Tutte le cellule del corpo producono nuove celle identiche a se stesse per divisione. Fludara è assorbito dalle cellule tumorali e arresta la loro divisione.

Nei tumori dei globuli bianchi (come la *leucemia linfatica cronica*), il corpo produce molti globuli bianchi (*linfociti*) alterati e i linfonodi cominciano a crescere in varie parti del corpo. I globuli bianchi alterati non possono svolgere le normali funzioni di contrasto della malattia e possono sostituire i globuli sani. Questo può causare infezioni, una diminuzione nel numero di globuli rossi (*anemia*), lividi, gravi sanguinamenti o persino insufficienza d'organo.

Fludara è usato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B in pazienti con sufficiente riserva midollare.

Il trattamento di prima linea con Fludara deve essere iniziato solo in pazienti con patologia avanzata con i sintomi relativi alla malattia o con evidente progressione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Fludara

Non prenda Fludara:

- se è allergico alla fludarabina fosfato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6*);

- **se sta allattando;**
- **se ha gravi problemi renali;**
- **se la sua conta dei globuli rossi** è bassa a causa di un tipo di anemia (anemia emolitica scompensata). Il medico le avrà detto se lei ha questa condizione.

Parli con il medico se pensa che una di queste condizioni possa riguardarla.

Avvertenze e precauzioni:

Parli con il medico prima di usare Fludara.

Faccia particolare attenzione con Fludara:

- se il suo **midollo osseo** non lavora in modo appropriato, o se ha un **sistema immunitario** depresso o malfunzionante o se ha avuto in passato **infezioni serie**.

Il medico può decidere di non darle questo medicinale o può prendere delle precauzioni.

- **Se si sente decisamente indisposto, se nota un livido insolito, un maggior sanguinamento rispetto alla norma dopo una ferita, o se le sembra di essere più soggetto del solito alle infezioni**

- **Se durante il trattamento la sua urina è di un colore da rosso a marroncino, o se le compare un' eruzione cutanea o qualsiasi vescica sulla pelle**

Informi il medico immediatamente

Tutti questi possono essere i sintomi di una riduzione nel numero dei globuli nel sangue, che può essere causata dalla malattia stessa o dalla terapia. Può durare fino ad un anno, indipendentemente dal fatto che lei abbia avuto o meno precedentemente un trattamento con Fludara. Durante il trattamento con Fludara anche il suo sistema immunitario può attaccare differenti parti del corpo o i suoi globuli rossi (sono le cosiddette "malattie autoimmuni"). Queste condizioni possono mettere a rischio la vita stessa.

In questi casi il medico interromperà il suo trattamento e lei può ricevere ulteriori trattamenti, come per esempio un'infusione di sangue irradiato (vedi più avanti) e adrenocorticoidi.

Durante il trattamento con Fludara le verrà regolarmente controllato il sangue e sarà attentamente monitorato.

- **Se nota un qualsiasi sintomo insolito relativo al suo sistema nervoso, come per esempio un disturbo della vista, mal di testa, confusione, convulsioni.**

Non sono noti gli effetti di Fludara sul sistema nervoso centrale quando viene utilizzato per un lungo periodo. Comunque i pazienti trattati con le dosi raccomandate erano in grado di tollerarle fino a 26 cicli di terapia.

Quando Fludara viene utilizzato alle dosi raccomandate, in seguito a un trattamento con altri medicinali o contemporaneamente con altri medicinali, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

disturbi neurologici che si manifestano con mal di testa, malessere (nausea) e vomito, convulsioni, disturbi della vista incluso perdita della vista, cambiamenti dello stato mentale (pensieri anomali, confusione, alterazione della coscienza) e occasionalmente disturbi neuromuscolari che si manifestano con debolezza muscolare agli arti (inclusa paralisi irreversibile parziale o completa) (sintomi di *leucoencefalopatia*, *leucoencefalopatia tossica acuta*, o *sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS)*).

In pazienti con dosaggi 4 volte maggiori di quelli raccomandati sono state segnalate cecità, coma e morte. Alcuni di questi sintomi si manifestavano con un ritardo di circa 60 giorni o più dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti che hanno ricevuto dosi di Fludara più alte rispetto alle dosi raccomandate, è stata segnalata leucoencefalopatia (LE), leucoencefalopatia tossica acuta (ATL), o sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). Potrebbero verificarsi alcuni sintomi di LE, ATL o RPLS come sopra descritto.

Le LE, ATL e RPLS possono essere irreversibili, pericolose per la vita, o fatali.

In caso di sospetta LE, ATL o RPLS il trattamento con Fludara verrà sospeso per ulteriori indagini. Se è confermata la diagnosi di LE, ATL, o RPLS il medico interromperà definitivamente la terapia con Fludara.

- **Se nota un dolore al fianco, sangue nelle urine o una diminuzione nella quantità di urina**

Se la sua malattia è molto grave, il suo corpo può non essere in grado di eliminare tutte le scorie derivanti dalle cellule distrutte da Fludara. Questa è nota come *Sindrome da lisi tumorale* che **può causare insufficienza renale e problemi cardiaci** dalla prima settimana di trattamento. Il medico **sarà** informato di questo e potrà darle un altro medicinale o aiutarla a prevenire questo problema.

- **Se necessita che le sue cellule staminali vengano raccolte** ed è (o è stato) in trattamento con Fludara
- **Se necessita di una trasfusione di sangue ed è (o è stato) in trattamento con Fludara**

Nel caso lei abbia bisogno di una trasfusione di sangue il medico si assicurerà che lei riceva solo sangue trattato precedentemente con irradiazioni. In caso di trasfusioni con sangue non irradiato **si** sono verificate gravi complicazioni e perfino decessi.

- **Se nota un cambiamento sulla sua pelle sia durante il trattamento che dopo la fine della terapia**

- **Se ha o ha avuto un tumore della pelle**, questo può peggiorare o venire fuori nuovamente durante la terapia con Fludara o anche più tardi. Lei può sviluppare un tumore della pelle durante o dopo la terapia con Fludara.

Altri aspetti da considerare quando è in trattamento con Fludara:

- **Uomini e donne in età fertile devono usare un contraccettivo efficace** durante il trattamento ed almeno per i 6 mesi successivi al termine dello stesso. Non è possibile escludere che Fludara rechi danno al nascituro. Il medico valuterà attentamente il beneficio del vostro trattamento verso il possibile rischio per il nascituro e, in caso di gravidanza, il trattamento con Fludara sarà condotto solo in caso di effettiva necessità.
- **Durante il trattamento con Fludara non inizi ad allattare se sta pensando di farlo, o smetta di allattare se ha già iniziato.**
- **Se ha bisogno di una vaccinazione, controlli con il medico**, perché vaccinazioni con vaccini vivi devono essere evitate durante e dopo il trattamento con Fludara.
- **Se ha problemi ai reni o ha più di 65 anni**, le verranno regolarmente fatti esami del sangue e/o test di laboratorio per controllare la funzionalità dei suoi reni. Se i suoi problemi di rene sono gravi, non le verrà assolutamente dato questo medicinale (*vedere i paragrafi 2 e 3*

Bambini e adolescenti:

La sicurezza e l'efficacia di Fludara non è stata stabilita nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età. Perciò l'uso di Fludara non è raccomandato nei bambini.

Pazienti anziani e Fludara:

Pazienti con più di 65 anni verranno regolarmente sottoposti a test per verificare la loro funzionalità renale (*vedere anche paragrafo 3 "Come usare Fludara"*).

Pazienti con più di 75 anni saranno monitorati con particolare attenzione.

Altri medicinali e Fludara

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

E' particolarmente importante informare il medico su:

- **pentostatina (deossicoformicina)**, anch'essa usata per il trattamento di leucemie linfatiche croniche (LLC-B). Assumere contemporaneamente questi due farmaci può portare a gravi problemi polmonari.
- **dipiridamolo**, usato per prevenire una eccessiva coagulazione del sangue, o altri farmaci simili. Tali farmaci possono ridurre l'efficacia di Fludara.
- **citarabina (Ara-C)** usata per il trattamento della leucemia linfatica cronica. Se Fludara è associato a citarabina, i livelli della forma attiva di Fludara nelle cellule leucemiche può aumentare. Non si è comunque notato un cambiamento né nei suoi livelli complessivi nel sangue né nella sua eliminazione dal sangue.

Gravidanza, allattamento, e fertilità:

Gravidanza

Fludara non deve essere dato a donne in gravidanza perché studi condotti su animali ed esperienze molto limitate sull'uomo hanno mostrato un possibile rischio di anomalie nel nascituro, di precoce interruzione di gravidanza o di parto prematuro.

Se è incinta o pensa di poterlo essere, informi il medico immediatamente.

Il medico valuterà attentamente il beneficio del vostro trattamento verso il possibile rischio per il nascituro e, in caso di gravidanza, il trattamento con Fludara sarà condotto solo se chiaramente necessario.

Allattamento:

Lei non deve né iniziare né continuare l'allattamento durante il trattamento con Fludara, in quanto questo medicinale può interferire con la crescita e lo sviluppo del suo bambino.

Fertilità

Uomini e donne, che sono fertili, devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno altri 6 mesi dopo il trattamento

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Durante il trattamento con Fludara alcune persone si sentono stanche o deboli, hanno disturbi della vista, si sentono confuse o agitate o hanno convulsioni. Non cerchi di guidare o di utilizzare macchinari fino a quando non è sicuro di non avere tali sintomi.

Fludara contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio per dose, cioè è praticamente senza sodio.

3. Come prendere Fludara

Fludara deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato con esperienza nell'uso di terapie antitumorali.

Quanto Fludara prendere:

La dose che le viene data dipende dall'area superficiale del suo corpo. Questa si misura in metri quadrati (m²) ed è calcolata dal medico sulla base del suo peso e della sua altezza.

La dose raccomandata è di 25 mg di fludarabina fosfato per ogni m² di area corporea superficiale.

Come si somministra Fludara

Fludara si somministra come soluzione per iniezione o, più comunemente, per infusione.

Per infusione significa che il medicinale è somministrato direttamente nel flusso sanguigno per gocciolamento in una vena. Un'infusione richiede all'incirca 30 minuti.

Il medico si assicurerà di non somministrare Fludara fuori dalla vena (somministrazione paravenosa). Comunque, se dovesse succedere, non sono stati segnalati eventi avversi locali severi.

Quanto a lungo prendere Fludara

La dose sarà somministrata **una volta al giorno per 5 giorni consecutivi**.

Il ciclo di 5 giorni di trattamento verrà ripetuto ogni 28 giorni, fino a quando il medico avrà valutato che l'effetto migliore è stato raggiunto (normalmente dopo 6 cicli).

La durata del trattamento dipende dal suo successo e da come lei tollera Fludara.

La ripetizione del ciclo può essere ritardata nel caso di problemi dovuti a effetti indesiderati.

Durante il trattamento le verrà regolarmente fatta l'analisi del sangue. La sua dose individuale verrà attentamente calibrata sulla base del numero dei globuli nel suo sangue e della sua risposta alla terapia.

La dose può essere diminuita nel caso di problemi dovuti a effetti indesiderati.

Se ha problemi ai reni o ha più di 65 anni, le verranno regolarmente fatti degli esami per controllare la funzionalità dei suoi reni. Se i suoi reni non funzionano in modo corretto, le può essere ridotta la dose di questomedicinale. Se la sua funzionalità renale è gravemente ridotta, non le verrà assolutamente dato questo medicinale (*vedere il paragrafo 2*).

Se la soluzione di Fludara viene versata accidentalmente

Se la soluzione di Fludara viene in contatto con la sua pelle o con i margini del suo naso o della sua bocca, lavi la zona interessata con acqua e sapone. Se la soluzione entra in contatto con gli occhi, sciacqui molto bene con abbondante acqua di rubinetto. Evitare l'esposizione a inalazioni.

Se prende più Fludara di quanto deve

Se lei ha ricevuto una dose eccessiva, il medico interromperà il trattamento e curerà i sintomi. Alte dosi possono portare ad una forte riduzione del numero delle cellule del sangue. Per Fludara dato per somministrazione endovenosa, è stato riportato che un dosaggio eccessivo può causare, cecità ritardata, coma e perfino morte.

Se dimentica di prendere Fludara

Il medico fisserà quando dovrà prendere la medicina. Informi il medico al più presto se pensa di aver saltato una somministrazione.

Se smette di prendere Fludara

Lei ed il medico potete decidere di interrompere il trattamento con Fludara se gli effetti indesiderati diventano troppo gravi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se lei non è sicuro di sapere cosa significhino gli effetti indesiderati elencati di seguito, chiedi al medico di spiegarglielo.

Alcuni effetti indesiderati possono mettere il paziente in pericolo di vita. Informi il medico immediatamente:

- **se ha difficoltà a respirare, tosse o dolore al petto, con o senza febbre.**
Questi possono essere segni di un'infezione ai polmoni.
- **Se lei nota un livido insolito, un sanguinamento maggiore del solito dopo una ferita, o se le sembra di essere più soggetto del solito alle infezioni.**
Questo può essere causato da un ridotto numero di cellule sanguinee. Può portare anche ad

un aumento del rischio di infezioni (serie), causate da organismi che normalmente non causano malattie nelle persone sane (*infezioni opportunistiche*), incluse una tardiva riattivazione di virus, come ad esempio l'herpes zoster.

- **Se nota un dolore al fianco, sangue nelle urine o una diminuzione nella quantità di urina.**
Può essere il sintomo di una *Sindrome da lisi tumorale* (vedere paragrafo 2).
- **Se nota una reazione della pelle e/o delle mucose con rossore, infiammazione e vesciche e lacerazione.** Questi possono essere sintomi di una reazione allergica severa (*sindrome di Lyell, sindrome di Steven-Johnson*).
- **Se ha delle palpitazioni (se improvvisamente diventa consapevole del battito cardiaco) o dolore al petto.**
Questi possono essere sintomi di problemi cardiaci.

Di seguito i possibili effetti indesiderati in base alla loro frequenza.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezioni (alcune serie);
- infezioni dovute a depressione del sistema immunitario (infezioni opportunistiche);
- infezione ai polmoni (polmonite) con possibili sintomi come difficoltà respiratoria e/o tosse con o senza febbre;
- riduzione del numero delle piastrine nel sangue (trombocitopenia) con la possibilità della comparsa di lividi e sanguinamento;
- diminuzione dei globuli bianchi (neutropenia);
- diminuzione dei globuli rossi (anemia);
- tosse;
- vomito, diarrea, malessere (nausea);
- febbre;
- sensazione di stanchezza (fatica);
- debolezza.

• **Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10).

- altri tipi di tumore del sangue (*sindrome mielodisplasica, leucemia mieloide acuta*). La maggior parte dei pazienti in queste condizioni sono stati trattati in precedenza, contemporaneamente o successivamente anche con altri farmaci antitumorali (*agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi*) o con radioterapia;
- depressione del midollo osseo (*mielosoppressione*)
- severa perdita di appetito che porta a perdita di peso (*anoressia*)
- intorpidimento o debolezza agli arti (*neuropatia periferica*)
- disturbi della vista
- infiammazione dell'interno della bocca (*stomatite*)
- eruzione cutanea
- gonfiore dovuto ad eccessiva ritenzione di fluidi (*edema*)
- infiammazione delle mucose del sistema digerente, dalla bocca all'ano (*mucosite*)
- brividi di freddo
- generale sensazione di malessere.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- malattie autoimmuni (vedere paragrafo 2
 - sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 2);
 - confusione;
 - tossicità polmonare, cicatrici nei polmoni (*fibrosi polmonare*), infiammazione dei polmoni (*polmonite*), respiro corto (*dispnea*);
 - sanguinamento nello stomaco e nell'intestino;
 - livelli inusuali degli enzimi del fegato o del pancreas.
- **Effetti indesiderati rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)
 - patologie del sistema linfatico dovute a infezioni virali (*patologie linfoproliferative associate a EBV*);
 - coma;
 - convulsioni;
 - agitazione;
 - cecità;
 - infiammazione o danno al nervo ottico (*neurite ottica, neuropatia ottica*);
 - insufficienza cardiaca;
 - battito cardiaco irregolare (*aritmia*);
 - tumore della cute;
 - reazione della pelle e/o delle mucose con rossore, infiammazione, vesciche e lacerazione (*sindrome di Lyell, sindrome di Steven-Johnson*)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- sanguinamento nel cervello;
- disturbi neurologici che si manifestano con mal di testa, malessere (nausea) e vomito, convulsioni, disturbi della vista incluso perdita della vista, cambiamenti dello stato mentale (pensieri anomali, confusione, alterazione della coscienza) e occasionalmente disturbi neuromuscolari che si manifestano con debolezza muscolare agli arti (inclusa paralisi irreversibile parziale o completa) (sintomi di *leucoencefalopatia, leucoencefalopatia tossica acuta, o sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS)*).
- sanguinamento nei polmoni.
- infiammazione della vescica, che può causare dolore al passaggio dell'urina e può portare alla presenza di sangue nelle urine (*cistite emorragica*);

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE FLUDARA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del cartone e del flaconcino dopo Scad.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

•

Flaconcino sigillato
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

Soluzioni ricostituite e diluite

Fludara ricostituito deve essere usato immediatamente o entro 8 ore dalla ricostituzione se conservato a temperatura ambiente, o entro 24 ore se conservato tra i 2°C e gli 8°C

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fludara

Il principio attivo è la fludarabina fosfato. Ogni flaconcino contiene 50 mg di fludarabina fosfato. 1 ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di fludarabina fosfato.

Gli altri componenti sono mannitolo e idrossido di sodio

Descrizione dell'aspetto di Fludara e contenuto della confezione

Fludara è una polvere sterile, di colore bianco, per soluzione iniettabile o per infusione fornita in flaconcini di vetro da 10 ml. La polvere è ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluita.

La soluzione ricostituita è chiara e incolore.

Fludara è disponibile in confezioni contenenti 5 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

Produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer Pharma AG, D-13353 Berlino, (Germania)

Genzyme Ltd, 37 Hollands Road Haverhill CB9 8PU (Regno Unito)

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria	Fludara
Belgio	Fludara
Danimarca	Fludara
Francia	Fludara
Finlandia	Fludara
Germania	Fludara
Grecia	Fludara
Irlanda	Fludara
Italia	Fludara
Lussemburgo	Fludara
Olanda	Fludara
Portogallo	Fludara
Spagna	Beneflur
Svezia	Fludara
Regno Unito	Fludara

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ricostituzione

Fludara deve essere preparato per uso parenterale aggiungendo asetticamente acqua sterile per iniezione. Quando ricostituito con 2 ml di acqua sterile per iniezione, la polvere si deve sciogliere completamente in 15 secondi o meno. Ogni ml della soluzione ottenuta conterrà 25 mg di fludarabina fosfato, 25 mg di mannitolo, e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH a 7,7). L'intervallo di pH del prodotto finale è 7,2-8,2.

Diluizione

La dose necessaria (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) è aspirata in una siringa. Per l'iniezione intravenosa in bolo, questa dose è ulteriormente diluita in 10 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). In alternativa, per l'infusione la dose necessaria può essere diluita in 100 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e infuso nell'arco di circa 30 minuti.

Negli studi clinici il prodotto è stato diluito in 100 ml o 125 ml di destrosio 5% preparazione iniettabile o sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

Ispezione prima dell'uso

La soluzione ricostituita è limpida e incolore. Deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso.

Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide e incolore senza particelle. Fludara non deve essere utilizzato nel caso in cui il contenitore sia difettoso.

Manipolazione e smaltimento

Fludara non deve essere manipolato dal personale in gravidanza.

Devono essere seguite le procedure per una manipolazione corretta secondo la normativa locale per farmaci citotossici.

Prestare cautela nella manipolazione e nella preparazione della soluzione di Fludara. È consigliato l'uso di guanti in lattice e di occhiali di sicurezza per evitare l'esposizione in caso di rottura del flaconcino o di altra dispersione accidentale. Se la soluzione entra in contatto con la pelle o con le mucose, l'area deve essere lavata accuratamente con sapone e acqua. Se il prodotto viene in contatto con gli occhi, sciacquarli accuratamente con abbondante acqua. Evitare l'esposizione per inalazione.

Il medicinale è esclusivamente monodose. Qualunque residuo di medicinale, perdita o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.