RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fludarabina Sandoz 25 mg/ml concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 2 ml contiene 50 mg di fludarabina fosfato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile o per infusione. Soluzione limpida incolore o quasi incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) a cellule B in pazienti con sufficiente funzione midollare.

La terapia di prima linea con Fludarabina Sandoz deve essere iniziata solamente in pazienti con malattia avanzata, stadio Rai III/IV (Stadio C di Binet) o stadio Rai I/II (stadio A/B di Binet) in cui il paziente manifesta sintomi legati alla malattia o evidenze di progressione della stessa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La Fludarabina Sandoz deve essere assunta unicamente sotto la supervisione di un medico specialista esperto nell'uso di terapia antineoplastica.

Si raccomanda vivamente di somministrare Fludarabina Sandoz esclusivamente per via endovenosa. Dopo somministrazione paravenosa di Fludarabina Sandoz non sono stati riportati casi di irritazione locale di grado severo. Tuttavia, la somministrazione paravenosa involontaria di Fludarabina Sandoz va evitata.

- Adulti

La dose raccomandata di Fludarabina Sandoz è di 25 mg/m^2 di superficie corporea al giorno, somministrati per via endovenosa per 5 giorni consecutivi (= un ciclo) ogni 28 giorni.
La dose necessaria (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) viene preparata in una siringa. Per l'iniezione endovenosa in bolo, questa dose viene ulteriormente diluita in 10 ml di soluzione per iniezioni di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%). In alternativa, la dose necessaria può essere diluita in 100 ml di soluzione di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) e somministrata per infusione endovenosa in circa 30 minuti (vedere anche il paragrafo 6.6).
La durata ottimale del trattamento non è stata chiaramente stabilita. Essa dipende dal successo del trattamento e dalla tollerabilità del farmaco.
Si raccomanda di somministrare Fludarabina Sandoz sino al raggiungimento della risposta (generalmente 6 cicli); successivamente il trattamento deve essere sospeso.

- Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati riguardo all'uso della Fludarabina Sandoz in pazienti con compromissione epatica. In questo gruppo di pazienti, la Fludarabina Sandoz va usata con cautela e somministrata soltanto se i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi. Tali pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di una tossicità eccessiva, modificando il dosaggio o sospendendo il farmaco se ritenuto opportuno in base alle circostanze. Vedere paragrafo 4.4.

- Insufficienza renale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La clearance corporea totale del principale metabolita plasmatico 2F-ara-A mostra una correlazione con la clearance della creatinina, indicando l'importanza dell'escrezione renale per l'eliminazione del composto. In pazienti con ridotta funzione renale, è stata osservata un'aumentata esposizione totale (AUC di 2F-ara-A). Sono disponibili dati limitati per quanto riguarda i pazienti con funzione renale compromessa (clearance della creatinina <70 ml/min). Pertanto, in caso di sospetto clinico di una compromissione della funzione renale, o nei pazienti d'età superiore a 70 anni, va misurata la clearance della creatinina. Se questa è compresa tra 30 e 70 ml/min, la dose deve essere ridotta fino al 50% e il quadro ematologico accuratamente monitorato per valutare la tossicità. Il trattamento con Fludarabina Sandoz è controindicato se la clearance della creatinina è <30 ml/min.

- Bambini e adolescenti

La Fludarabina Sandoz non ha indicazione per l'uso nei bambini e negli adolescenti a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e/o efficacia.

- Anziani

Poiché i dati disponibili sull'impiego della fludarabina fosfato negli anziani (>75 anni) sono limitati, quando si usa il farmaco in questi pazienti deve essere esercitata particolare cautela (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Compromissione renale con clearance della creatinina ≤ 30 ml/min,
- anemia emolitica scompensata,
- allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Neurotossicità

Quando usata ad alte dosi in pazienti con leucemia acuta in studi clinici di determinazione della dose , fludarabina fosfato per via endovenosa è stata associata a gravi effetti neurologici, tra cui cecità, coma e morte. I sintomi sono apparsi da 21 a 60 giorni dall'ultima dose. Questa grave tossicità per il sistema nervoso centrale si è verificata nel 36% dei pazienti trattati per via endovenosa con dosi circa quattro volte superiori (96 mg/m^2/die per 5-7 giorni) alla dose raccomandata. Nei pazienti trattati con dosi nell'intervallo della dose raccomandata per la leucemia linfatica cronica, grave tossicità per il sistema nervoso centrale si è verificata raramente (coma, convulsioni e agitazione) o non comunemente (confusione). I pazienti vanno sottoposti a uno stretto monitoraggio dei segni di effetti neurologici. L'effetto della somministrazione cronica di fludarabina fosfato sul sistema nervoso centrale non è noto. Comunque, nell'ambito di alcuni studi clinici condotti per periodi di trattamento relativamente lunghi (fino a 26 cicli di terapia), i pazienti hanno tollerato la dose raccomandata. Nell'esperienza post-marketing è stata riportata neurotossicità che si verifica prima o dopo rispetto agli studi clinici.

Stato di salute compromesso

In pazienti in stato di salute compromesso, la fludarabina fosfato deve essere somministrata con cautela e dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Ciò vale soprattutto per i pazienti con grave compromissione della funzionalità midollare (piastrinopenia, anemia e/o granulocitopenia), immunodeficienza o storia di infezioni opportunistiche.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la fludarabina fosfato deve essere impiegata con cautela in quanto può causare tossicità epatica. La fludarabina fosfato deve essere somministrata solamente se si prevede che i benefici superino i potenziali rischi. Tali pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di una tossicità eccessiva, modificando il dosaggio o sospendendo il farmaco di conseguenza. Vedere anche paragrafo 4.2.

Compromissione renale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La clearance corporea totale del principale metabolita plasmatico 2-F-ara-A mostra una correlazione con la clearance della creatinina, indicando l'importanza dell'escrezione renale per l'eliminazione del composto. I pazienti con ridotta funzionalità renale hanno dimostrato un'aumentata esposizione corporea totale (AUC di 2F-ara-A). Ci sono limitati dati clinici in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <70 ml/min).
Fludarabina fosfato deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con moderata compromissione 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 attentamente monitorato (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con fludarabina fosfato è controindicato se la clearance della creatinina è <30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Mielosoppressione
In pazienti trattati con fludarabina fosfato è stata segnalata grave depressione midollare e in particolare anemia, trombocitopenia e neutropenia. In uno studio endovenoso di Fase I in pazienti adulti con tumori solidi, il tempo mediano al nadir è stato di 13 giorni (intervallo: 3-25 giorni) per i granulociti e di 16 giorni (intervallo: 2-32 giorni) per le piastrine. La maggior parte dei pazienti presentava, compromissione del quadro ematologico al basale, quale risultato della malattia o di una precedente terapia immunosoppressiva. Si può osservare mielosoppressione cumulativa. Anche se la mielosoppressione indotta dalla chemioterapia è spesso reversibile, la somministrazione di fludarabina fosfato richiede un attento monitoraggio ematologico.
La fludarabina fosfato è un potente agente antitumorale che può avere effetti indesiderati importanti. I pazienti sottoposti a questa terapia vanno osservati attentamente per quanto riguarda i segni di tossicità ematologica e non-ematologica. Si raccomandano controlli periodici del quadro ematologico allo scopo di identificare l'insorgenza di anemia, neutropenia e trombocitopenia.
Diversi casi di ipoplasia trilineare del midollo osseo o aplasia con conseguente pancitopenia, che talvolta ha portato alla morte, sono stati riportati in pazienti adulti. La durata della citopenia clinicamente significativa nei casi segnalati ha spaziato approssimativamente da 2 mesi a 1 anno.
Questi episodi si sono verificati sia in pazienti precedentemente trattati che non trattati.
Come con altri farmaci citotossici, è necessario usare cautela nell'impiego della fludarabina fosfato qualora si consideri la possibilità di effettuare una successiva raccolta di cellule staminali ematopoietiche.

Malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione
Dopo trasfusione di sangue non irradiato in pazienti trattati con fludarabina fosfato 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). Esito fatale come conseguenza di tale malattia è stato riportato con alta frequenza. Pertanto, per ridurre al minimo il rischio di malattia da trapianto contro l'ospite-associata a trasfusione, i pazienti che richiedono trasfusioni di sangue e stanno ricevendo, o hanno ricevuto, il trattamento con fludarabina fosfato dovranno ricevere esclusivamente sangue irradiato.

Tumori della pelle
In alcuni pazienti è stato riportato il peggioramento o la riacutizzazione di lesioni cancerose cutanee preesistenti così come una nuova comparsa di tumore della pelle durante o dopo il trattamento con fludarabina fosfato.

Sindrome da lisi tumorale
La sindrome da lisi tumorale è stata osservata in pazienti con voluminose masse tumorali. Poiché la fludarabina fosfato può indurre una risposta già entro la prima settimana di trattamento, occorre prendere precauzioni in quei pazienti che sono a rischio di sviluppo di questa complicanza.

Disturbi autoimmuni
Indipendentemente dalla presenza nell'anamnesi del paziente di processi autoimmuni o della risposta al test di Coombs, durante o dopo il trattamento con fludarabina fosfato si sono verificati fenomeni di autoimmunità (ad es. anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia autoimmune, porpora trombocitopenica, pemfigo, sindrome di Evans) che hanno posto il paziente in pericolo di vita e qualche volta si sono rivelati fatali. La maggioranza dei pazienti con anemia emolitica ha sviluppato una recidiva del processo emolitico dopo la risomministrazione della fludarabina fosfato. Pertanto, i pazienti in trattamento con fludarabina fosfato devono essere attentamente monitorati per i segni di emolisi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti sottoposti a trattamento con fludarabina fosfato devono essere strettamente monitorati riguardo ai segni di anemia emolitica autoimmune (diminuzione dell'emoglobina associata ad emolisi e test di Coombs positivo). In caso di emolisi, si raccomanda l'interruzione della terapia con fludarabina fosfato. Le misure terapeutiche più comuni per l'anemia emolitica autoimmune sono le trasfusioni di sangue (irradiato, vedi sopra) e la somministrazione di steroidi surrenalici.

Anziani
Poiché i dati sull'impiego della fludarabina fosfato negli anziani (>75 anni) sono limitati, in questi pazienti deve essere esercitata particolare cautela con la somministrazione di fludarabina fosfato. In pazienti di 65 anni o più, la clearance della creatinina deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento, vedere Compromissione renale e paragrafo 4.2.

Bambini e adolescenti
Non ci sono dati sull'uso della fludarabina fosfato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto il trattamento con fludarabina fosfato nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Gravidanza
Fludarabina Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza se non sia strettamente necessario (ad esempio pericolo di vita, nessun trattamento alternativo disponibile più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico, il trattamento non può essere evitato). Essa può causare danni al feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). I medici possono considerare l'uso di Fludarabina Sandoz, solo se potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.
Le donne devono evitare di rimanere incinte, durante la terapia con Fludarabina Sandoz.
Le donne in età fertile devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

Contraccezione
Gli uomini o le donne in età fertile devono impiegare efficaci misure contraccettive durante e fino a 6 mesi dopo l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.6).

Vaccinazione
Durante e dopo il trattamento con fludarabina fosfato deve essere evitata la vaccinazione con vaccini vivi.

Opzioni di ritrattamento dopo il trattamento iniziale con fludarabina
Nei pazienti non responsivi alla fludarabina fosfato, deve essere evitato il passaggio dal trattamento iniziale con fludarabina fosfato a clorambucile poiché la maggioranza dei soggetti che ha mostrato resistenza alla fludarabina fosfato ha mostrato resistenza al clorambucile.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

In uno studio clinico condotto con fludarabina fosfato per via endovenosa associata a pentostatina (desossicoformicina) per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) refrattaria si è evidenziata un'inaccettabile alta incidenza di tossicità polmonare con esito mortale. Dunque, l'uso di fludarabina fosfato associata alla pentostatina non è raccomandato.
Dipiridamolo e altri inibitori della captazione di adenosina possono diminuire l'efficacia terapeutica della fludarabina fosfato.

È stata osservata una interazione farmacocinetica in pazienti con LLC e LMA (leucemia mieloide acuta) durante il trattamento combinato con fludarabina fosfato e Ara-C. Studi clinici ed esperimenti in vitro hanno dimostrato che durante l'uso della fludarabina fosfato in combinazione con citarabina le concentrazioni massime intracellulari e l'esposizione intracellulare di Ara-CTP (metabolita attivo della citarabina) sono aumentate nelle cellule leucemiche. Le concentrazioni plasmatiche di Ara-C e la velocità di eliminazione dell'Ara-CTP non risultavano influenzate.

4.6 Gravidanza e allattamento

<u>Gravidanza</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dati preclinici su ratti hanno dimostrato un trasferimento di Fludarabina Sandoz e/o dei suoi metaboliti attraverso la placenta. I risultati di studi di embriotossicità per via endovenosa in ratti e conigli hanno indicato un potenziale embrioletale e teratogeno alle dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).
Ci sono dati molto limitati riguardo l'uso di Fludarabina Sandoz in donne al primo trimestre di gravidanza.
Fludarabina Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza se non sia strettamente necessario (ad esempio pericolo di vita, nessun trattamento alternativo disponibile più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico, il trattamento non può essere evitato). Fludarabina Sandoz può causare danni al feto. I medici possono considerare, l'uso di Fludarabina Sandoz solo se potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

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

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

Allattamento
Non è noto se il farmaco o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte umano.
Tuttavia, vi è evidenza dai dati preclinici che la fludarabina fosfato e/o i suoi metaboliti si trasferiscono dal sangue materno al latte.
A causa della possibilità di gravi reazioni avverse a Fludarabina Sandoz in neonati allattati al seno, Fludarabina Sandoz è controindicato nelle madri che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, fludarabina fosfato può ridurre la capacità di guidare veicoli e usare macchinari, in quanto sono stati osservati ad esempio affaticamento, debolezza, disturbi visivi, confusione, agitazione e convulsioni.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con l'uso della fludarabina, gli eventi avversi più comuni comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni compresa polmonite, tosse, febbre, affaticamento, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri eventi comunemente riportati includono: brividi, edema, malessere, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucosite, stomatite ed eruzione cutanea.
Gravi infezioni opportunistiche si sono verificate in pazienti trattati con fludarabina. Sono stati segnalati casi di morte a seguito di gravi eventi avversi.
La tabella sottostante riporta gli eventi avversi per classi di sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze sono basate su dati da studi clinici, indipendentemente dalla relazione causale con fludarabina. Le reazioni avverse rare sono state rilevate principalmente dalla esperienza post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune** ≥ 1/10	**Comune** ≥ 1/100, < 1/10	**Non comune** ≥ 1/1.000, < 1/100	**Raro** ≥ 1/10.000, < 1/1.000	**Non nota**
Infezioni e infestazioni	Infezioni/infezioni opportunistiche (come riattivazione virale latente, ad esempio, leucoencefalopatia multifocale progressiva, virus herpes zoster, virus Epstein-Barr), polmonite			Malattia linfoproliferativa (associata, a EBV)	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta (principalmente associata ad un trattamento precedente concomitante o successivo con agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi o irradiazione)			.
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielosoppressione			
Disturbi del sistema immunitario			Malattia autoimmune (comprese, anemia emolitica autoimmune, sindrome di Evans, porpora trombocitopenica, emofilia acquisita, pemfigo)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Sindrome da lisi tumorale (inclusi insufficienza renale, acidosi metabolica, iperpotassiemia, ipocalcemia, iperuricemia, ematuria, cristalluria, iperfosfatemia)		
Patologie del sistema nervoso		Neuropatia periferica	Confusione	Coma, convulsioni, agitazione	Emorragia cerebrale
Patologie dell'occhio		Alterazioni della vista		Cecità, neurite ottica, neuropatia ottica	
Patologie cardiache				Insufficienza cardiaca, aritmia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Tossicità polmonare (inclusi fibrosi polmonare, polmonite, dispnea)		Emorragia polmonare
Patologie gastrointestinali	Vomito, diarrea, nausea	Stomatite	Emorragia gastrointestinale, alterazione dei livelli degli enzimi pancreatici		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie epatobiliari			Alterazione dei livelli degli enzimi epatici		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Tumore della pelle, necrolisi epidermica tossica (tipo sindrome di Lyell), sindrome di Stevens Johnson	
Patologie renali e urinarie					Cistite emorragica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, affaticamento, debolezza	Edema, mucosite, brividi, malessere			

Il termine MedDRA più appropriato per descrivere un certo evento avverso è elencato. Sinonimi o condizioni correlate non sono elencati, ma devono essere presi in considerazione. La descrizione del termine dell'evento avverso si basa sulla versione MedDRA 12.0.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

4.9 Sovradosaggio

Dosi elevate di fludarabina fosfato sono state associate a tossicità irreversibile per il sistema nervoso centrale, caratterizzata da cecità ritardata, coma e morte. Queste dosi sono anche associate a trombocitopenia e neutropenia gravi dovute a depressione midollare. Non c'è alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da fludarabina fosfato. Il trattamento consiste nell'interruzione del farmaco e nell'instaurare una terapia di sostegno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, codice ATC: L01BB05

La fludarabina fosfato contiene fludarabina fosfato (2F-Ara-AMP), un nucleotide fluorurato idrosolubile, analogo dell'agente antivirale vidarabina (Ara-A, 9-p-D-arabinofuranosiladenina) che è relativamente resistente alla deaminazione operata dalla adenosina deaminasi.

La fludarabina fosfato viene rapidamente defosforilata a 2F-ara-A, che viene captata dalle cellule e all'interno di queste rapidamente fosforilata dalla desossicitidina chinasi a trifosfato attivo, 2F-ara-ATP. Questo metabolita inibisce la ribonucleotide reduttasi, la DNA polimerasi α/β and ε, la DNA primasi e la DNA ligasi, inibendo in tal modo la sintesi del DNA. Inoltre, si verifica inibizione parziale della RNA polimerasi II, con conseguente riduzione della sintesi proteica.

Sebbene alcuni aspetti del meccanismo di azione del 2F-ara-ATP non siano stati ancora completamente chiariti, si ritiene che gli effetti su DNA, RNA e sintesi proteica contribuiscano tutti alla inibizione della

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

crescita cellulare, in particolare l'inibizione della sintesi del DNA. Inoltre, studi *in vitro* hanno dimostrato che l'esposizione di linfociti LLC alla 2F-ara-A scatena l'apoptosi con estesa frammentazione del DNA.

Uno studio di fase III in pazienti affetti da LLC a cellule B non precedentemente trattati, che confrontava il trattamento con fludarabina fosfato verso clorambucile (40 mg/m^2 ogni 4 settimane), su 195 e 199 pazienti rispettivamente, ha evidenziato i seguenti risultati:

le percentuali di remissione complessiva e di remissione completa sono state più elevate nel gruppo di pazienti trattati con fludarabina fosfato in prima linea, rispetto a clorambucile (differenza statisticamente significativa: una differenza statisticamente significativa è stata evidenziata anche per la durata della risposta (19 *vs* 12,2 mesi) e il tempo alla progressione (17 *vs* 13,2 mesi), più protratte nei pazienti trattati con fludarabina fosfato rispetto a clorambucile. La sopravvivenza mediana nei due gruppi di pazienti è stata di 56,1 mesi per la fludarabina fosfato e di 55,1 mesi per il clorambucile; è risultata non significativa anche la differenza riguardante il *performance status.* La percentuale di pazienti che hanno presentato manifestazioni tossiche è stata paragonabile nei gruppi di pazienti trattati con fludarabina fosfato (89,7%) e con clorambucile (89,9%). Mentre la differenza di incidenza globale di tossicità ematologica tra i due gruppi di trattamento non è stata significativa, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con fludarabina fosfato hanno evidenziato tossicità a carico dei leucociti (P=0,0054) e dei linfociti (P=0,0240), rispetto a quelli trattati con clorambucile. La percentuale di pazienti che hanno manifestato nausea, vomito e diarrea è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con fludarabina fosfato (rispettivamente, P <0,0001, P <0,0001, e P=0,0489), in confronto al clorambucile.

Anche per quanto riguarda la tossicità a livello epatico sono state riportate percentuali di pazienti significativamente inferiori (P=0,0487) nel gruppo fludarabina fosfato rispetto al clorambucile.

I pazienti che inizialmente rispondono alla fludarabina fosfato hanno una buona probabilità di rispondere di nuovo al farmaco in monoterapia.

Uno studio randomizzato di confronto tra fludarabina fosfato e una combinazione di ciclofosfamide più adriamicina e prednisolone (CAP) in 208 pazienti con LLC (stadi B e C di Binet) ha fornito, in un sottogruppo di 103 pazienti precedentemente trattati, i seguenti risultati: la percentuale di risposte complessive e il numero di remissioni complete sono state maggiori con la fludarabina fosfato rispetto al CAP (45% *vs* 26%, e 13% *vs* 6%, rispettivamente); la durata della risposta e la sopravvivenza globale sono state simili con la fludarabina fosfato e il CAP. Nel periodo di trattamento stabilito della durata di 6 mesi, il numero di morti è stato pari a 9 (con la fludarabina fosfato) rispetto a 4 (con il CAP).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica plasmatica e urinaria della fludarabina (2F-ara-A).
La farmacocinetica della fludarabina fosfato è stata studiata dopo somministrazione endovenosa mediante iniezione rapida in bolo e infusione di breve durata, come pure dopo infusione continua di fludarabina fosfato (2F-ara-AMP) in soggetti con neoplasie maligne.

II 2F-ara-AMP è un profarmaco idrosolubile, che nell'organismo è rapidamente e completamente defosforilato al nucleoside fludarabina (2F-ara-A). Dopo infusione di una dose singola di 25 mg/m^2 di 2F-ara-A della durata di 30 minuti in pazienti oncologici, le concentrazioni plasmatiche massime hanno raggiunto in media, al termine dell'infusione, il valore di 3,5-3,7 µM. I corrispondenti livelli di 2T-ara-A dopo la quinta dose hanno evidenziato un modesto accumulo, con livelli massimi medi, al termine dell'infusione, di 4,4-4,8 µM. Nel corso di un periodo di trattamento di 5 giorni, i livelli plasmatici minimi di 2F-ara-A sono aumentati di un fattore di circa 2. L'accumulo di 2F-ara-A dopo parecchi cicli di trattamento può essere escluso. Dopo il picco, i livelli massimi di 2F-ara-A si sono ridotti con andamento trifasico, con un'emivita iniziale di circa 5 minuti, intermedia di 1-2 ore e terminale di circa 20 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Un confronto tra studi sulla farmacocinetica del 2F-ara-A ha evidenziato un valore medio della clearance plasmatica totale (CL) di 79 ± 40 ml/min/m^2 (2,2 ± 1,2 ml/min/kg), e un volume medio di distribuzione (Vss) di 83 ± 55 L/m^2 (2,4 ± 1,6 L/kg). I dati hanno evidenziato una 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, mentre le emivite, la clearance plasmatica e i volumi di distribuzione rimanevano costanti indipendentemente dal dosaggio, mostrando un comportamento lineare.

La comparsa di neutropenia e di modificazioni dell'ematocrito indicavano che la citotossicità della fludarabina fosfato provoca una inibizione dose-dipendente dell'ematopoiesi.

La principale via di eliminazione del 2F-ara-A è quella renale. Il 40-60% della dose somministrata endovena viene escreta con le urine. Studi sull'equilibrio delle masse condotti in animali di laboratorio con ^{3}H-2F-ara-AMP hanno dimostrato che le sostanze radiomarcate venivano eliminate completamente con le urine. La 2F-ara-ipoxantina, che nei cani è il principale metabolita, è stata ritrovata nell'uomo solo in piccole quantità. Poiché i pazienti con compromissione della funzione renale hanno una ridotta clearance totale della 2F-ara A, in questi casi è necessario diminuire il dosaggio. Studi *in vitro* con proteine plasmatiche umane non hanno evidenziato alcuna particolare tendenza della 2F-ara-A al legame proteico.

Farmacocinetica cellulare della fludarabina trifosfato

La 2F-ara-A entra con meccanismo di trasporto attivo nelle cellule leucemiche, dove è rifosforilata a monofosfato e poi a di- e trifosfato. La fludarabina trifosfato 2F-ara-ATP è il principale metabolita intracellulare e il solo metabolita del quale sia nota l'attività citotossica. I livelli massimi di 2F-ara-ATP nei linfociti leucemici di pazienti con LLC sono stati osservati a un tempo mediano di 4 ore e 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; ciò indica un accumulo a livello dei siti bersaglio. L'incubazione *in vitro* di linfociti leucemici ha evidenziato una correlazione lineare tra l'esposizione extracellulare alla 2F-ara-A (prodotto della concentrazione della 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.

Non è stata evidenziata alcuna chiara correlazione tra farmacocinetica del 2F-ara-A ed efficacia del trattamento nei pazienti oncologici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi condotti sugli animali sulla tossicità acuta e a dosi ripetute, hanno evidenziato che il midollo osseo, la mucosa gastrointestinale e l'apparato riproduttivo nel maschio sono stati i principali organi interessati dagli effetti tossici. La neurotossicità è stata rilevata in associazione con la somministrazione di dosaggi elevati.

La fludarabina fosfato si è rivelata teratogena negli animali e ha causato malformazioni scheletriche e deformità esterne a dosaggi simili o inferiori alla dose terapeutica.

Gli studi di genotossicità della fludarabina fosfato nei test di mutazione genica e dei dominanti letali in topi maschi hanno dato esito negativo, ma ha indotto effetti clastogeni nel test di aberrazione cromosomica non attivata su cellule CHO (Chinese Hamster Ovary) e nel test del micronucleo condotto in vivo su topi.

Tuttavia, sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati dei test di mutagenicità, si ipotizza un potenziale tumorigenico della fludarabina fosfato.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disodio fosfato diidrato, sodio idrossido, acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

Il farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Medicinale confezionato per la vendita:
3 anni

Periodo di validità dopo la diluizione:
Le soluzioni per infusione indicate nel paragrafo 6.6 sono fisicamente e chimicamente stabili per almeno 28 giorni, quando conservate in frigorifero (2–8°C) al riparo dalla luce o a temperatura ambiente compresa tra 20°C e 25°C, con o senza protezione dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, è necessario che il prodotto sia utilizzato immediatamente. Se non è utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Medicinale confezionato per la vendita:
Conservare in frigorifero (2–8°C).
Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro chiaro di tipo I, con tappo in gomma di clorobutile di colore grigio, rivestito di fluoropolimero, con o senza contenitore protettivo in plastica (ONCO-SAFE).

Dimensioni delle confezioni: 1 flaconcino, 5 flaconcini, 10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

Diluizione
La dose necessaria (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) viene preparata in una siringa.
Per l'iniezione endovenosa in bolo, questa dose viene ulteriormente diluita in 10 ml di soluzione per iniezioni di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%). In alternativa, la dose necessaria può essere diluita in 100 ml di soluzione di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) e infusa endovena in circa 30 minuti.

Ispezione prima dell'uso
Utilizzare solamente le soluzioni limpide e incolori prive di particelle visibili. In caso di danni al contenitore, il prodotto non deve essere utilizzato.

Manipolazione e smaltimento
Le donne in stato di gravidanza non devono manipolare la fludarabina fosfato. Devono essere osservate le normative relative alla manipolazione e allo smaltimento appropriati, seguendo al riguardo le linee guida concernenti i farmaci citotossici. Qualsiasi materiale versato o non utilizzato deve essere distrutto mediante incenerimento.

Va esercitata cautela nella manipolazione e nella preparazione della soluzione di fludarabina fosfato. È

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

consigliato l'uso di guanti e di occhiali protettivi, onde evitare l'esposizione in caso di rottura del flacone o di altre perdite accidentali. Se la soluzione viene in contatto con la cute o le mucose, l'area interessata deve essere lavata accuratamente con acqua e sapone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA) Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fludarabina Sandoz - "25 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Iniettabile O Per Infusione"
1 Flaconcino Di Vetro Da 2 Ml: 038746018;
Fludarabina Sandoz - "25 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Iniettabile O Per Infusione"
5 Flaconcini Di Vetro Da 2 Ml: 038746020;
Fludarabina Sandoz - "25 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Iniettabile O Per Infusione"
10 Flaconcini Di Vetro Da 2 Ml: 038746032.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).