RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Fludarabina Mylan Generics 50 mg polvere per soluzione per iniezione o infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni flaconcino contiene 50 mg di fludarabina fosfato.
1 ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di fludarabina fosfato.

Eccipiente: 3,84 mg di sodio per ogni flaconcino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere per soluzione per iniezione o infusione.
Liofilizzato bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) con cellule della linea B, in pazienti con sufficiente riserva midollare.
Il trattamento di prima linea con Fludarabina Mylan Generics deve essere iniziato solo in pazienti con malattia in fase avanzata, stadio Rai III/IV (stadio C secondo Binet) o stadi Rai I/II (stadi A/B di Binet), in cui il paziente presenta sintomi correlati alla malattia o evidenza di progressione della malattia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Fludarabina Mylan Generics deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato, con esperienza nell'uso di farmaci antitumorali.
Si raccomanda vivamente di somministrare Fludarabina Mylan Generics esclusivamente per via endovenosa. Non sono mai stati segnalati casi nei quali la somministrazione paravenosa di fludarabina abbia determinato gravi reazioni avverse locali. Tuttavia, la somministrazione paravenosa accidentale deve essere evitata.
Adulti
La dose consigliata è 25 mg di fludarabina fosfato per m^2 di superficie corporea somministrata per via endovenosa per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni. Ogni flacone deve essere ricostituito con 2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Ogni ml della soluzione ottenuta conterrà 25 mg di fludarabina fosfato. La dose richiesta (calcolata sulla base della superficie corporea del paziente) della soluzione ricostituita, va aspirata con una siringa. Per iniezione endovenosa in bolo, la dose va ulteriormente diluita in 10 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezioni. In alternativa, in caso di infusione, la dose richiesta aspirata in una siringa, può essere diluita in 100 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezioni ed infusa in circa 30 minuti (vedere anche paragrafo 6.6).
La durata del trattamento dipende dal successo del trattamento stesso e dalla tollerabilità del medicinale.
In pazienti con LLC, Fludarabina Mylan Generics deve essere somministrata fino al raggiungimento della miglior risposta (remissione completa o parziale, abitualmente 6 cicli), dopo di che il medicinale dovrà essere sospeso.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Compromissione epatica
Non sono disponibili dati relativi all'uso di fludarabina fosfato in pazienti con compromissione epatica. In questo gruppo di pazienti, Fludarabina Mylan Generics deve essere usata con cautela.

Compromissione renale
Nei pazienti con funzione renale ridotta le dosi devono essere adattate. Se la clearance della creatinina è compresa tra 30 e 70 ml/min., la dose deve essere ridotta fino al 50% e deve essere instaurato uno stretto monitoraggio ematologico per valutare la tossicità (vedere paragrafi 4.4). Il trattamento con Fludarabina Mylan Generics è controindicato in caso di clearance della creatinina inferiore ai 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani
Poiché i dati sull'uso di fludarabina fosfato negli anziani (>75 anni) sono limitati, si deve usare cautela con la somministrazione di Fludarabina Mylan Generics in questi pazienti.
Nei pazienti con oltre 70 anni deve essere misurata la clearance della creatinina (vedere "Pazienti con compromissione renale" e paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti
La sicurezza e l'efficacia della fludarabina fosfato in bambini e adolescenti non è stata stabilita. Pertanto l'uso di Fludarabina Mylan Generics non è raccomandato in bambini e adolescenti.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Compromissione renale con una clearance della creatinina <30 ml/min
- Anemia emolitica scompensata
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- *Mielosoppressione*

In pazienti trattati con fludarabina fosfato sono state riscontrate grave soppressione midollare, in particolare anemia, trombocitopenia e neutropenia. In uno studio di Fase I per via endovenosa, condotto su pazienti adulti con tumori solidi, il tempo mediano al 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 mielosoppressione cumulativa. Anche se la mielosoppressione indotta dalla chemioterapia è spesso reversibile, si consiglia un accurato controllo ematologico durante la somministrazione di fludarabina fosfato.
Fludarabina Mylan Generics è un potente agente antineoplastico che può potenzialmente determinare gravi effetti indesiderati. I pazienti in corso di terapia devono essere attentamente controllati allo scopo di evidenziare un'eventuale tossicità ematologica o non ematologica. Si raccomandano controlli periodici della conta ematica periferica allo scopo di identificare l'insorgenza di anemia, neutropenia e trombocitopenia.
In pazienti adulti sono stati riportati diversi casi di ipoplasia trilineare del midollo osseo o di aplasia con conseguente pancitopenia che a volte possono risultare fatali. La durata della citopenia clinicamente significativa nei casi riportati, variava da circa 2 mesi a circa 1 anno. Tali episodi sono comparsi in pazienti sia precedentemente trattati, sia non trattati.
Come per gli altri farmaci citotossici, si deve usare cautela con fludarabina fosfato, quando si considera un ulteriore dosaggio staminale emopoietico.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

- *Patologie autoimmuni*

Indipendentemente dalla presenza nell'anamnesi del paziente di processi autoimmuni o della risposta al test di Coombs, sono stati riferiti nel corso o successivamente al trattamento con fludarabina fosfato fenomeni di autoimmunità che hanno posto in pericolo la vita del paziente e qualche volta si sono rivelati fatali (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti che hanno sofferto di anemia emolitica hanno manifestato una ricomparsa del processo emolitico quando trattati nuovamente con fludarabina. Pertanto, i pazienti in trattamento con Fludarabina Mylan Generics devono essere attentamente monitorati per i fenomeni emolitici.
In caso di emolisi si raccomanda di sospendere la terapia con Fludarabina Mylan Generics. Emotrasfusione (con sangue irradiato, vedi paragrafo precedente) e somministrazione di corticosteroidi rappresentano i trattamenti più comuni per l'anemia emolitica autoimmune.

- *Neurotossicità*

Non è conosciuto l'effetto della somministrazione cronica di Fludarabina Mylan Generics sul sistema nervoso centrale. Comunque, nell'ambito di alcuni studi clinici condotti per periodi di trattamento relativamente lunghi, i pazienti hanno tollerato la dose raccomandata anche quando sono stati somministrati fino a 26 cicli di terapia. I pazienti devono essere attentamente sorvegliati in relazione alla comparsa di sintomi da effetti neurologici.

Nel corso di studi clinici di determinazione della dose, la somministrazione endovena di Fludarabina Mylan Generics ad alte dosi in pazienti con leucemia acuta, è stata associata a gravi effetti neurologici, comprendenti cecità, coma e morte. I sintomi si manifestavano tra il 21° e 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) di quelle raccomandate. In pazienti trattati alle dosi raccomandate per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) si sono verificati rari episodi di tossicità grave del sistema nervoso centrale (coma, convulsioni e agitazione) o non comuni (stato confusionale) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione casi di neurotossicità sono stati segnalati sia più precocemente che più tardivamente rispetto agli studi clinici.

- *Sindrome da lisi tumorale*

La sindrome da lisi tumorale si è manifestata in pazienti con grossa massa tumorale. Poiché fludarabina fosfato 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 fosfato, è stata osservata la comparsa di malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione (reazione contro l'ospite da parte dei linfociti immunocompetenti trasfusi). L'esito fatale di tale malattia è stato segnalato con frequenza elevata. Pertanto, per minimizzare il rischio di malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione, i pazienti che richiedono trasfusioni e che siano o siano stati in trattamento con Fludarabina Mylan Generics devono ricevere esclusivamente sangue irradiato.

- *Tumori della cute*

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

In alcuni pazienti è stato osservato un peggioramento o una riacutizzazione di preesistenti lesioni tumorali della cute *o l'insorgenza di nuove lesioni* durante o in seguito alla terapia con fludarabina fosfato.

- *Stato di salute compromesso*

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

- *Funzionalità renale compromessa*

La clearance corporea totale del principale metabolita plasmatico 2-F-ara-A presenta una correlazione con la clearance della creatinina: questo è indice dell'importanza dell'escrezione renale per l'eliminazione del prodotto. I pazienti con ridotta funzione renale hanno evidenziato un'aumentata esposizione corporea totale (AUC della 2-F-ara-A). Sono disponibili limitati dati clinici in pazienti con funzione renale compromessa (clearance della creatinina <70 ml/min).

Fludarabina Mylan Generics deve essere somministrata con cautela in pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con compromissione moderata della funzione 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 fosfato è controindicato se la clearance della creatinina è <30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

- *Anziani*

Poiché i dati sull'uso di fludarabina fosfato negli anziani (>75 anni) sono limitati, si deve usare cautela con la somministrazione di fludarabina in questi pazienti .

Nei pazienti con età uguale o superiore ai 65 anni, la clearance della creatinina deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento, vedere paragrafo "Funzionalità renale compromessa" e paragrafo 4.2

- Gravidanza

Fludarabina Mylan Generics non deve essere somministrato durante una gravidanza se non in caso di effettiva necessità (es. se il paziente è 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). Fludarabina Mylan Generics può causare danni al feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il medico può considerare di prescriverlo solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Le donne devono evitare di avere una gravidanza durante la terapia con Fludarabina Mylan Generics.

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

- *Contraccezione*

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

- *Vaccinazioni*

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

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

Durante e dopo trattamento con Fludarabina Mylan Generics devono essere evitate vaccinazioni con vaccini vivi.

- *Opzioni di modifica del trattamento dopo trattamento iniziale con Fludarabina Mylan Generics*

Per i pazienti che non rispondono alla fludarabina fosfato deve essere evitato il passaggio dal trattamento iniziale con fludarabina fosfato a quello con clorambucil, perché la maggior parte dei pazienti resistenti alla fludarabina fosfato hanno mostrato resistenza al clorambucil.

- *Eccipienti*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, pertanto può essere considerato "esente da sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio condotto con fludarabina fosfato per via endovenosa, associato a pentostatina (desossicoformicina) per il trattamento di leucemie linfatiche croniche refrattarie (LLC) si è evidenziata un'alta incidenza non accettabile di tossicità polmonare con esito mortale. Si sconsiglia quindi l'uso di Fludarabina Mylan Generics associata a pentostatina.
L'efficacia terapeutica di Fludarabina Mylan Generics può essere ridotta dall'uso contemporaneo di dipiridamolo e altri inibitori della captazione dell'adenosina.
Studi clinici e sperimenti *in vitro* hanno dimostrato che durante l'uso di fludarabina in associazione con citarabina, la concentrazione massima intracellulare e l'esposizione intracellulare di Ara-CTP (metabolita attivo della citarabina) aumentano nelle cellule leucemiche. Le concentrazioni plasmatiche di Ara-C e la velocità di eliminazione di Ara-CTP, non vengono influenzate.

4.6 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 intravenosa effettuati su ratti e conigli indicano un potenziale teratogeno e letale per l'embrione a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).

I dati relativi all'uso di fludarabina in donne nei primi tre mesi di gravidanza sono molto limitati.

Fludarabina Mylan Generics non deve essere somministrato durante una gravidanza se non in caso di effettiva necessità (es. se il paziente è 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). Fludarabina Mylan Generics può causare danni al feto. Il medico può considerare di prescriverlo solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

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

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

- *Allattamento*

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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

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 reazioni avverse gravi alla fludarabina nei lattanti, Fludarabina Mylan Generics è controindicato per le madri che allattano (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Fludarabina Mylan Generics può ridurre la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, perché sono stati osservati affaticamento, debolezza, disturbi visivi, confusione, agitazione e convulsioni.

4.8 Effetti indesiderati
Sulla base dell'esperienza con l'uso di fludarabina fosfato, i più comuni eventi avversi comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni compresa la polmonite, tosse, febbre, affaticamento, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri effetti comunemente segnalati sono: brividi, edema, malessere generale, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucosite, stomatite ed eruzione cutanea. In pazienti trattati con fludarabina fosfato sono comparse gravi infezioni opportunistiche. Sono stati riferiti anche esiti letali di gravi eventi avversi.
La tabella che segue riporta gli eventi avversi classificati per classi di organi e sistemi secondo MedDRA. Le loro frequenze sono basate sui dati delle sperimentazioni cliniche indipendentemente dalla correlazione causale con Fludarabina Mylan Generics. Gli eventi rari sono stati rilevati principalmente dall'esperienza successiva all'immissione in commercio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

Classi di organi e sistemi MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune Da ≥1/100 a <1/10	Non comune Da ≥1/1000 a <1/100	Raro Da ≥1/10.000 a <1/1000	Non not
Infezioni ed infestazioni	Infezioni/ Infezioni opportunistiche (riattivazione di virus latenti, ad es. leucoencefalopatia multifocale progressiva, virus dell'Herpes zoster, virus di Epstein-Barr), polmonite			Patologie linfoproliferative (associati al virus di Epstein-Barr)	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta (associata con precedente, concomitante o successivo trattamento con agenti alchilanti o irradiazione)			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia Anemia Trombocitopenia	Mielosoppressione			
Disturbi del sistema immunitario			Disturbi autoimmuni (compresa anemia emolitica autoimmune, sindrome di Evans, porpora trombocitopenica, emofilia acquisita, pemfigo)		

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Classi di organi e sistemi MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune Da ≥1/100 a <1/10	Non comune Da ≥1/1000 a <1/100	Raro Da ≥1/10.000 a <1/1000	Non not
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Sindrome da lisi tumorale (che include insufficienza renale, acidosi metabolica, iperpotassiemia, ipocalcemia, iperuricemia, ematuria, cristalluria da urati, iperfosfatemia)		
Patologie del sistema nervoso		Neuropatia periferica	Confusione	Coma Convulsioni Agitazione	Emorrag cerebrale
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		Cecità Neurite del nervo ottico Neuropatia del nervo ottico	
Patologie cardiache				Insufficienza cardiaca Aritmia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche,	Tosse		Tossicità polmonare (che comprende fibrosi polmonare, polmonite, dispnea)		Emorrag polmona
Patologie gastrointestinali	Vomito, Diarrea, Nausea	Stomatite	Emorragia gastrointestinale Enzimi pancreatici anormali		
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici anormali		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Cancro della cute Necrolisi epidermica tossica (tipo Lyell) Sindrome di Stevens-Johnson	

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Classi di organi e sistemi MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune Da ≥1/100 a <1/10	Non comune Da ≥1/1000 a <1/100	Raro Da ≥1/10.000 a <1/1000	Non not
Patologie renali ed urinarie					Cistite er
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre Affaticamento Debolezza	Edema Mucosite Brividi Malessere generale			

Sono elencati i termini MedDRA più appropriati per descrivere una data reazione. I sinonimi o le condizioni correlate non vengono elencati, ma devono esser presi in considerazione. I termini ADR sono basati sulla versione 12.0 di MedDRA.
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

4.9 Sovradosaggio
Elevate dosi di fludarabina fosfato sono state associate a tossicità irreversibile a carico del SNC caratterizzata da cecità ritardata, coma e morte. Dosi elevate sono inoltre associate a grave trombocitopenia e neutropenia dovute a soppressione del midollo osseo.

Non è noto alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio da fludarabina fosfato. In tale evenienza si consiglia di interrompere la somministrazione del farmaco e di instaurare una terapia di supporto.

5.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, codice ATC: L01BB05.

Fludarabina Mylan Generics contiene fludarabina fosfato, nucleotide fluorurato idrosolubile analogo dell'agente antivirale vidarabina, 9-beta-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), che è relativamente resistente alla deaminazione operata dall'adenosina deaminasi.
Fludarabina fosfato viene rapidamente defosforilata a 2F-ara-A che, una volta penetrata all'interno della cellula, viene successivamente fosforilata ad opera della desossicitidina chinasi nella forma attiva trifosfato, 2-F-ara-ATP. Questo metabolita inibisce la ribonucleotide riduttasi, la DNA polimerasi a/d e 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 2-F-ara-ATP non siano ancora stati completamente chiariti, si può ritenere che le azioni sul DNA, RNA e sulla sintesi proteica complessivamente contribuiscano all'inibizione della crescita cellulare, essenzialmente 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 la morte cellulare caratteristiche dell'apoptosi.
Uno studio di fase 3 in pazienti precedentemente non trattati, con leucemia linfatica cronica di tipo B, in cui sono stati confrontati il trattamento con fludarabina fosfato e con il clorambucil (40 mg/m per 4 settimane) rispettivamente in 195 e in 199 pazienti, ha mostrato i seguenti esiti: tassi significativamente maggiori di risposta globale e di risposta completa dopo trattamento di prima linea con fludarabina fosfato rispetto al clorambucil (rispettivamente 61,1% vs 37,6% e 14,9% e 3,4%); maggior durata della risposta (19 vs 12,2 mesi) e tempo alla progressione (17 vs 13,2 mesi) statisticamente significativi per i pazienti nel gruppo trattato con fludarabina fosfato. La mediana della sopravvivenza nei 2 gruppi è stata di 56,1 mesi per la fludarabina fosfato e di 55,1 mesi per il clorambucil, una differenza non significativa è stata trovata anche per il "performance status". La percentuale di pazienti che hanno riportato tossicità, è risultata simile per la fludarabina fosfato (89,7%) e clorambucil (89,9%). Mentre la differenza nell'incidenza globale di tossicità ematologica non è risultata significativa tra i 2 gruppi di trattamento, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con fludarabina fosfato ha mostrato tossicità a carico di leucociti (p=0,0054) e linfociti (p=0,0240) rispetto ai pazienti trattati con clorambucil. Le percentuali di pazienti che hanno presentato nausea, vomito e diarrea furono significativamente minori per i pazienti trattati con fludarabina fosfato: (rispettivamente p<0,0001, p<0,0001 e p=0,0489) che in quelli trattati con clorambucil. Tossicità a carico del fegato è stata riportata in una percentuale significativamente minore (p=0,0487) nei pazienti del gruppo trattato con fludarabina fosfato rispetto a quelli del gruppo clorambucil.
I pazienti che rispondono inizialmente alla fludarabina fosfato, hanno possibilità di rispondere nuovamente alla monoterapia con fludarabina fosfato.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

Uno studio randomizzato su fludarabina fosfato vs. ciclofosfamide, adriamicina e prednisone (CAP) su 208 pazienti con LLC, stadio B o C secondo Binet, ha rilevato i seguenti risultati nel sottogruppo di 103 pazienti trattati precedentemente: la percentuale di risposta complessiva e di risposta completa era superiore con fludarabina fosfato rispetto al 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 fosfato e CAP. Entro il periodo di trattamento previsto di 6 mesi, il numero di decessi era di 9 (Fludarabina fosfato) contro 4 (CAP).
L'analisi "post-hoc" usando solo i dati a 6 mesi dall'inizio del trattamento ha rilevato una differenza tra le curve di sopravvivenza di fludarabina fosfato e CAP in favore del CAP nel sottogruppo dei pazienti pretrattati allo stadio C secondo Binet.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica plasmatica ed urinaria di fludarabina (2F-ara-A)
La farmacocinetica della fludarabina (2F-ara-A) è stata studiata dopo somministrazione endovenosa in bolo e infusione di breve durata così come a seguito di infusione continua di fludarabina fosfato (fludarabina fosfato, 2F-ara-AMP).

Distribuzione e metabolismo
La 2F-ara-AMP è un profarmaco idrosolubile che nell'organismo umano viene rapidamente e completamente defosforilato al nucleoside fludarabina (2F-ara-A). Dopo infusione di una dose singola di 25 mg/m^2 di 2F-ara-AMP protratta per 30 minuti in pazienti con LLC, la concentrazione plasmatica massima di 2F-ara-A ha raggiunto il valore medio di 3,5-3,7 µM al termine dell'infusione. I corrispondenti livelli di 2F-ara-A dopo la quinta dose hanno evidenziato un modesto accumulo con livelli massimi medi di 4,4-4,8 µM al termine dell'infusione. Nel corso di un trattamento di 5 giorni consecutivi i livelli plasmatici sono aumentati di un fattore 2. Un accumulo di 2F-ara-A dopo parecchi cicli di trattamento può essere escluso. Dopo il picco i livelli plasmatici si sono ridotti con un andamento trifasico con un'emivita iniziale di circa 5 minuti, intermedia di 1-2 ore e terminale di circa 20 ore.
Un confronto tra studi sulla farmacocinetica della 2F-ara-A ha mostrato 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 un'elevata variabilità interindividuale. Dopo somministrazione endovenosa e orale di fludarabina fosfato, 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 dalla dose dimostrando una corrispondenza lineare con la dose.
Eliminazione
L'evenienza di neutropenia e variazioni dell'ematocrito indicano che la citotossicità della fludarabina fosfato si manifesta come depressione dell'ematopoiesi in modo dose-dipendente.

La 2F-ara-A è in gran parte escreta per via renale. Dopo somministrazione endovenosa il 40-60% della dose è escreto nelle urine. In studi su animali da laboratorio condotti con ^{3}H-2F-ara-AMP le sostanze marcate sono state totalmente ritrovate nelle urine.

Caratteristiche nei pazienti
Un altro metabolita, la 2F-ara-ipoxantina, che nel cane rappresenta il metabolita principale, è stato osservato nell'uomo in minore quantità. Soggetti con funzione renale compromessa presentano una clearance totale ridotta, il che depone per la necessità di diminuire la dose di farmaco in tali pazienti. Le sperimentazioni in vitro con proteine plasmatiche umane non hanno rilevato alcuna rilevante tendenza al legame proteico per la 2F-ara-A.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

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. Il trifosfato 2F-ara-ATP è il maggior metabolita intracellulare ed 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 ed hanno mostrato notevoli variazioni con una concentrazione massima mediana 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 delle cellule bersaglio. L'incubazione *in vitro* di linfociti leucemici ha evidenziato una relazione 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 di emivita mediana di 15 e 23 ore.
Non è stata trovata una chiara relazione tra la cinetica della 2F-ara-A e l'efficacia del trattamento nei pazienti oncologici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

- Tossicità sistemica

In studi di tossicità acuta, singole dosi di fludarabina fosfato hanno causato sintomi gravi di intossicazione o morte a dosi circa cento volte superiori alla dose terapeutica. Come prevedibile per un farmaco citotossico, sono stati influenzati il midollo osseo, il sistema linfatico, la mucosa gastrointestinale, il rene e le gonadi maschili. Nei pazienti sono stati osservati gravi effetti indesiderati a dosi più vicine a quella terapeutica (fattore 3-4) e hanno compreso grave neurotossicità a volte con esito letale (vedere paragrafo 4.9).
Studi di tossicità sistemica dopo somministrazione ripetuta di fludarabina fosfato hanno evidenziato la comparsa degli effetti previsti sui tessuti in rapida proliferazione al di sopra di una dose soglia. La gravità delle manifestazioni morfologiche aumentava in rapporto alla dose e alla durata del trattamento e le modificazioni osservate sono state in genere considerate reversibili. Per lo più, l'esperienza acquisita dall'uso terapeutico di fludarabina fosfato depone per un profilo tossicologico comparabile nell'uomo, sebbene nei pazienti siano stati osservati ulteriori effetti indesiderati, come ad es. la neurotossicità (vedere paragrafo 4.8).

- Embriotossicità

I risultati degli studi di embriotossicità animale hanno indicato una potenziale teratogenicità della fludarabina fosfato. In considerazione dell'esiguo margine di sicurezza tra dosi teratogene negli animali e la dose terapeutica nell'uomo così come per analogia con altri antimetaboliti che si ritiene interferiscano con il processo di differenziazione, l'uso terapeutico di fludarabina fosfato è associato nell'uomo con un rischio teratogeno rilevante (vedere paragrafo 4.6).

- Genotossicità potenziale, cancerogenicità

La fludarabina fosfato induce aberrazioni cromosomiche in un test citogenetico *in vitro*, danni al DNA in un test di scambio dei cromatidi fratelli e aumenta la frequenza di micronuclei nel test dei micronuclei di topo *in vivo*, ma i test di mutazione genica e dei dominanti letali nei topi maschi sono risultati negativi. Pertanto, il potenziale mutageno è stato dimostrato nelle cellule somatiche ma non è stato osservato nelle cellule germinali.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

La nota attività della fludarabina fosfato a livello del DNA e i risultati del test di mutagenicità, costituiscono la base per il sospetto di un potenziale cancerogeno. Non sono stati condotti studi specifici sulla possibilità della fludarabina fosfato di indurre tumori negli animali perché solo dati epidemiologici possono costituire verifica al sospetto di un aumentato rischio di insorgenza di un secondo tumore, a seguito di trattamento con fludarabina fosfato.

- Tollerabilità locale

Sulla base dei risultati sperimentali nell'animale in seguito a somministrazione di fludarabina fosfato per via endovenosa, non è prevedibile la comparsa di irritazioni locali degne di nota nel sito di iniezione. Anche in caso di erronea somministrazione per via paravenosa, endoarteriosa e intramuscolare di una soluzione acquosa contenente 7,5 mg di fludarabina fosfato/ml, non è stata osservata irritazione locale rilevante.

La somiglianza della natura delle lesioni osservate nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione endovenosa o endogastrica in test sugli animali, sostiene l'assunto che l'enterite indotta dalla fludarabina fosfato sia un effetto sistemico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Mannitolo.
Sodio idrossido (per portare il pH a 7,7).

6.2 Incompatibilità
Evitare la miscelazione con altri medicinali, eccetto quelli citati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità
Flaconcino prima dell'apertura
3 anni.

Dopo la ricostituzione
Le stabilità fisica e chimica dopo la ricostituzione in acqua per iniezione sono state dimostrate per 8 ore a 25°C e per 7 giorni a 5°C. Altri periodi di utilizzo e altre condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Da un punto di vista batteriologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni d'uso prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere maggiori di 24 ore a 2-8°C e 8 ore a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.
Per la conservazione dopo la ricostituzione, vedere al paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flaconcini in vetro incolore (tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e capsula metallica (alluminio) con disco in polipropilene.

Confezioni
1 flacone da 50 mg
5 flaconi da 50 mg

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione
Fludarabina Mylan Generics deve essere preparato per l'uso parenterale aggiungendo in condizioni di sterilità, acqua sterile per preparazioni iniettabili. Quando viene ricostituita con 2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili, la polvere deve sciogliersi completamente in 15 secondi o meno. Ogni ml della soluzione che ne deriva contiene 25 mg di fludarabina fosfato, 25 mg di mannitolo e sodio idrossido per portare il pH a 7,7. L'intervallo del pH del prodotto finale è di 7,2-8,2.

Diluizione
La dose richiesta (calcolata sulla base della superficie corporea del paziente) va aspirata in una siringa. Per iniezioni endovenose in bolo la dose va ulteriormente diluita in 10 ml di soluzione per iniezioni di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). In alternativa, in caso di infusione, la dose richiesta, può essere diluita in 100 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezioni e infusa in circa 30 minuti.

Ispezione prima dell'uso
La soluzione ricostituita è chiara e incolore e deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere usate solamente soluzioni chiare e incolori, senza particelle. Fludarabina Mylan Generics non deve essere usato se il contenitore risultasse difettoso.

Manipolazione ed eliminazione
Fludarabina Mylan Generics non deve essere maneggiata da personale in stato di gravidanza. Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione ed eliminazione, in accordo alle normative locali per i medicinali citotossici. Si raccomanda comunque cautela nella preparazione e manipolazione della soluzione di Fludarabina Mylan Generics. È consigliato l'uso di guanti di latex e occhiali di protezione per evitare il contatto diretto in caso di rottura del flacone 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. Evitare l'esposizione per inalazione.
Il medicinale è solo per uso singolo. Il prodotto non utilizzato e il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per i prodotti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039204019 - "50 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione " 1 flaconcino in vetro da 50 mg
039204021 - "50 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione " 5 flaconcini in vetro da 50 mg

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

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).