

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fludarabina Hospira 50 mg Polvere per soluzione iniettabile o per 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.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Un agglomerato bianco

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della leucemia linfatica cronica della linea B (CLL) in pazienti con sufficiente riserva midollare.

Il trattamento di prima linea con Fludarabina Hospira deve essere iniziato solo in pazienti con malattia in stadio avanzato, stadio III/IV di Rai (Stadio C di Binet), oppure stadio I/II di Rai (stadio A/B di Binet) se il paziente ha sintomi correlati alla malattia o evidenti segni di progressione della malattia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Fludarabina Hospira deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato con esperienza nell'uso di farmaci antitumorali.

##### Trattamento endovenoso

Fludarabina Hospira deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa. Non sono mai stati segnalati casi nei quali la somministrazione paravenosa abbia determinato gravi reazioni avverse locali. Tuttavia, la somministrazione accidentale al di fuori della vena deve essere evitata.

##### Adulti

La dose raccomandata di fludarabina fosfato è 25 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno somministrata, per via endovenosa, per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni.

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Ogni ml della soluzione preparata conterrà 25 mg di fludarabina fosfato.

La dose richiesta (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) viene raccolta con una siringa. In caso di iniezione endovenosa in bolo, la suddetta dose deve essere ulteriormente diluita in 10 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9%. In alternativa, la dose richiesta, raccolta nella siringa, può essere ulteriormente diluita in 100 ml di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e infusa in circa 30 minuti (consultare anche la sezione 6.6).

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

Viene raccomandata la somministrazione di Fludarabina Hospira sino al raggiungimento della risposta (remissione completa o parziale, generalmente 6 cicli) e poi il trattamento dovrà essere sospeso.

### *Compromissione epatica*

Non vi sono dati disponibili riguardo l'utilizzo di Fludarabina Hospira in pazienti con compromissione epatica. In questo gruppo di pazienti, Fludarabina Hospira deve essere impiegato con cautela e somministrato solo se l'atteso beneficio supera ogni potenziale rischio.

### *Compromissione renale*

La clearance totale corporea del principale metabolita plasmatico, la fludarabina (2-F-ara-A), mostra una correlazione con la clearance della creatinina, quindi per l'eliminazione del composto la via renale è importante. I pazienti con ridotta funzionalità renale hanno mostrato una maggiore concentrazione corporea totale (AUC di 2F-ara-A). Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min) sono disponibili dati clinici limitati. Quindi qualora si sospetti un'insufficienza renale oppure nei pazienti di età superiore ai 70 anni, è opportuno controllare la clearance della creatinina. Qualora la clearance della creatinina sia 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. Il trattamento con Fludarabina Hospira è controindicato in caso di clearance della creatinina <30 ml/min (consultare la sezione 4.3).

### Bambini

La sicurezza e l'efficacia di Fludarabina Hospira nei bambini non sono ancora state stabilite.

### Pazienti anziani

I dati sull'impiego di fludarabina fosfato nelle persone anziane (> 75 anni) sono limitati, pertanto è necessaria cautela quando si somministra fludarabina fosfato in questi pazienti.

È opportuno misurare la clearance della creatinina nei pazienti di età superiore ai 70 anni, consultare la sezione 4.4 'Pazienti con ridotta funzionalità renale.

## **4.3 Controindicazioni**

Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione è controindicata

- Nei pazienti che hanno dimostrato una ipersensibilità al principio attivo o a qualunque eccipiente.
- In pazienti con funzionalità renale compromessa con una clearance della creatinina <30 ml/min.
- In pazienti con anemia emolitica scompensata.
- Allattamento

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### • **Mielosoppressione**

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

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

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

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

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

- **Malattie autoimmuni**

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

In caso di emolisi si raccomanda di sospendere la terapia con Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione. Emotrasfusione (con sangue irradiato, vedi sopra) e somministrazione di preparazioni contenenti adrenocorticosteroidi rappresentano i trattamenti più comuni per l'anemia emolitica autoimmune.

- **Neurotossicità**

Nel corso di studi clinici di determinazione della dose nei quali fludarabina fosfato è stata somministrata ad alte dosi in pazienti con leucemia acuta, la fludarabina fosfato per via endovenosa è stata associata a gravi effetti neurologici, comprendenti cecità, coma e morte. I sintomi sono apparsi tra il 21° ed il 60° giorno dopo l'ultima somministrazione. Questa grave tossicità a livello del sistema nervoso centrale è stata riscontrata nel 36% dei pazienti trattati per via endovenosa con dosi circa quattro volte maggiori (96 mg/m<sup>2</sup>/die per 5-7 giorni) di quelle raccomandate. In pazienti trattati alle dosi nel range della dose raccomandata per il trattamento della LLC si è verificata grave tossicità neurologica raramente (coma, convulsioni e agitazione) o non comunemente (confusione).

L'effetto della somministrazione cronica di Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione sul sistema nervoso centrale non è noto. Tuttavia, i pazienti hanno tollerato la dose raccomandata, in alcuni studi per periodi di tempo relativamente lunghi, (fino a 26 cicli di terapia). I pazienti devono essere attentamente sorvegliati per l'eventuale comparsa di segni di effetti indesiderati neurologici.

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione è stato riportato che si è verificata neurotossicità sia più precocemente che più tardivamente rispetto agli studi clinici.

- **Sindrome da lisi tumorale**

Sindrome da lisi tumorale associata a fludarabina fosfato è stata riportata in pazienti con LLC con grosse masse tumorali. Poiché Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione 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 la 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). In conseguenza di tale malattia è stato segnalato esito fatale con frequenza elevata. Pertanto, per minimizzare il rischio di malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione, i pazienti che richiedono trasfusioni di sangue e che siano o siano stati in trattamento con Fludarabina Hospira dovranno ricevere esclusivamente sangue irradiato.

- **Tumore della cute**

In alcuni pazienti è stato osservato un peggioramento o una riacutizzazione di preesistenti lesioni tumorali della cute come anche comparsa di nuovo tumore della cute durante o successivamente alla terapia con fludarabina fosfato.

- **Stato di salute deteriorato**

Nei pazienti con stato della salute deteriorato la Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione deve essere somministrata con cautela e dopo attenta valutazione del rischio/beneficio. Ciò si applica particolarmente nei pazienti con grave compromissione della funzione midollare (trombocitopenia, anemia e/o granulocitopenia), immunodeficienza o anamnesi di infezioni opportunistiche.

- **Compromissione renale:**

La clearance totale del principale metabolita 2-F-ara-A mostra una correlazione con la creatinina, indicando l'importanza dell'escrezione renale per l'eliminazione del prodotto. Pazienti con ridotta funzionalità renale hanno dimostrato un'aumentata esposizione corporea totale (AUC di 2-F-ara-A). Sono disponibili limitati dati clinici in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 70 ml/min).

Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione deve essere somministrata con attenzione nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato (clearance della creatinina tra 30 e 70 ml/min) la dose dovrà essere ridotta fino al 50% e il paziente deve essere monitorato attentamente (vedere il paragrafo 4.2). Il trattamento con Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione è controindicato quando la clearance della creatinina è <30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

- **Pazienti anziani**

Poiché i dati relativi all'uso di Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione in soggetti anziani (> 75 anni) sono limitati, deve essere usata prudenza nella somministrazione in questi pazienti.

Nei pazienti di 65 anni e oltre, deve essere misurata la clearance della creatinina prima di iniziare il trattamento, vedere "Compromissione renale" e paragrafo 4.2.

- **Gravidanza**

La fludarabina fosfato non deve essere usata in gravidanza salvo nei casi in cui sia assolutamente necessaria (ad es. situazioni a rischio di vita, non disponibilità di trattamenti alternativi più sicuri senza compromettere il beneficio terapeutico, il trattamento non può essere evitato). Fludarabina è potenzialmente dannosa per il feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Il medico può valutare l'impiego di fludarabina fosfato solo se i benefici potenziali giustificano i potenziali rischi per il feto.

Le donne devono evitare di restare gravide durante il trattamento con fludarabina fosfato.

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

- **Contracezione**

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

- **Vaccinazione**

Durante e dopo il trattamento con Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione devono essere evitate vaccinazioni con vaccini vivi.

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

Si deve evitare di passare da un trattamento iniziale con Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione al clorambucil nei pazienti che non rispondono a Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione essendo la maggior parte dei pazienti resistenti alla fludarabina fosfato anche resistenti al clorambucil.

#### 4.5 Interazioni 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 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 Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione associato a pentostatina.

Il diripidamolo e altri inibitori dell'uptake dell'adenosina possono ridurre l'efficacia terapeutica della Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Gli studi clinici e gli esperimenti in vitro hanno dimostrato che durante l'uso di fludarabina in combinazione con citarabina l'esposizione intracellulare di Ara-CTP (metabolita attivo della citarabina) aumentava nelle cellule leucemiche. Le concentrazioni plasmatiche di Ara-C e la velocità di eliminazione di Ara-CTP non erano influenzate.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

- **GRAVIDANZA**

Dati preclinici nei ratti hanno dimostrato il passaggio della fludarabina e/o dei metaboliti attraverso la placenta. I risultati da studi embriotossici su ratti e conigli per via endovenosa hanno indicato un potenziale letale sull'embrione e teratogeno a dosaggi terapeutici (vedere paragrafo 5.3).

Ci sono dati molto limitati dell'uso di fludarabina nelle donne gravide nel primo trimestre.

La fludarabina non deve essere usata in gravidanza salvo nei casi in cui sia assolutamente necessaria (ad es. situazioni a rischio di vita, non disponibilità di trattamenti alternativi più sicuri senza compromettere il beneficio terapeutico, il trattamento non può essere evitato). Fludarabina è potenzialmente dannosa per il feto. Il medico può valutare l'impiego di fludarabina fosfato solo se i suoi potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

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

Le donne in età fertile, così come gli uomini fertili, sessualmente attivi devono adottare efficaci metodi contraccettivi durante e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

- **ALLATTAMENTO**

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

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

A causa del potenziale grave rischio di reazioni avverse gravi nei neonati che allattano al seno, la fludarabina è controindicata nelle madri che allattano (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Fludarabina può ridurre la capacità di guidare veicoli o usare macchine, poichè sono stati osservati ad esempio affaticamento, debolezza, disturbi visivi, confusione, agitazione e convulsioni.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I più comuni eventi avversi comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni compresa la polmonite, tosse, febbre, affaticamento, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri eventi comunemente riportati sono brividi, edema, malessere, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucosite, stomatite ed eruzioni cutanee. In pazienti trattati con Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione sono comparse gravi infezioni opportunistiche. Sono stati segnalati anche esiti letali di gravi eventi avversi.

La tabella seguente riporta gli eventi avversi in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici indipendentemente dalla relazione causale con fludarabina.

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

Classificazione per sistema e organo MedDRA	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1000, <1/100	Raro ≥ 1/10.000, <1/1000	Non nota
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezioni/Infezioni opportunistiche (come riattivazione virale latente, es. Leucoencefalopatia progressiva multifocale, Herpes zoster virus Epstein-Barr-virus), Polmonite			Disturbo linfoproliferativo (EBV-associato)	
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>		Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta (associato a trattamento precedente, concomitante o seguente con agenti alchilanti o irradiazione)			

<b>Classificazione per sistema e organo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b> ≥ 1/10	<b>Comune</b> ≥ 1/100, <1/10	<b>Non comune</b> ≥ 1/1000, <1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, <1/1000	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielosoppressione			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Disturbi autoimmuni (compresi anemia emolitica autoimmune, sindrome di Evans, porpora trombocitopenica, emofilia acquisita, pemfigo)		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	Sindrome da lisi tumorale (inclusi insufficienza renale, acidosi metabolica, iperkaliemia, ipocalcemia, iperuricemia, ematuria, cristalluria uratica, iperfosfatemia)		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Neuropatia periferica	Confusione	Coma, convulsioni, agitazione	Emorragia cerebrale
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi visivi		Cecità, neurite ottica, neuropatia ottica	
<b>Patologie cardiache</b>				Insufficienza cardiaca, aritmia	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse		Tossicità polmonare (inclusi fibrosi polmonare, polmonite, dispnea)		Emorragia polmonare
<b>Patologie gastrointestinale</b>	Vomito, diarrea, nausea	Stomatite	Emorragia gastrointestinale, alterazioni degli enzimi pancreatici		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Alterazioni degli enzimi epatici		

Classificazione per sistema e organo MedDRA	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, <1/10	Non comune ≥ 1/1000, <1/100	Raro ≥ 1/10.000, <1/1000	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash		Tumore della pelle, necrosi epidermica tossica (tipo di Lyell), sindrome di Stevens-Johnson	
Patologie renali ed urinarie					Cistite emorragica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, fatica, debolezza	Edema, mucosite, brividi, malessere			

È elencato il termine MedDRA più appropriato per descrivere un certo evento avverso. Sinonimi o condizioni correlate non sono elencati, ma devono comunque essere tenuti in considerazione. La terminologia degli eventi avversi si basa sulla versione 12.0 MedDRA.

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Dosi elevate di fludarabina fosfato sono state associate a tossicità irreversibile a carico del sistema nervoso centrale caratterizzata da cecità ritardata, coma e morte. Dosi elevate sono inoltre associate a grave trombocitopenia e neutropenia dovute a mielosoppressione.

Non esiste alcun antidoto specifico noto per il sovradosaggio di Fludarabina Hospira polvere per soluzione iniettabile o per infusione. Il trattamento consiste nell'interruzione del farmaco e in una terapia di sostegno.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, antimetaboliti, analoghi delle purine.  
Codice ATC: L01B B05

Fludarabina Hospira è un nucleotide fluorurato idrosolubile analogo dell'agente antivirale vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), che è relativamente resistente alla deaminazione operata dall'adenosindeaminasi.

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

Sebbene alcuni aspetti del meccanismo d'azione della 2F-ara-ATP non siano ancora stati completamente chiariti, si può ritenere che le azioni su DNA, RNA e 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 morte cellulare caratteristiche dell'apoptosi.

Uno studio di fase III in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B non precedentemente trattati ha confrontato il trattamento con fludarabina fosfato vs. clorambucil (40 mg/m<sup>2</sup> ogni 4 settimane) in rispettivamente 195 e 199 pazienti ha dimostrato quanto segue: una percentuale significativamente superiore di risposta complessiva e di risposta completa dopo la prima linea di trattamento con fludarabina fosfato rispetto al clorambucil (rispettivamente, 61,1% vs. 37,6% e 14,9% vs. 3,4%); una risposta di durata maggiore e statisticamente significativa (19 vs. 12,2 mesi) e tempo di progressione (17 vs. 13,2 mesi) per i pazienti nel gruppo fludarabina fosfato. La mediana di sopravvivenza dei due gruppi di pazienti era di 56,1 mesi per la fludarabina fosfato e di 55,1 mesi per il clorambucil, una differenza non significativa è stata anche riscontrata con il *performance status*. La percentuale di pazienti che riportava tossicità era comparabile tra fludarabina fosfato (89,7%) e clorambucil (89,9%). Mentre la differenza di incidenza complessiva di tossicità ematologica non era significativa tra i due gruppi, percentuali significativamente maggiori di pazienti con fludarabina fosfato ha segnalato una tossicità sui leucociti ( $p=0,0054$ ) e sui linfociti ( $p=0,0240$ ) rispetto ai pazienti con clorambucil. Le percentuali di pazienti che hanno avuto nausea, vomito e diarrea erano significativamente più basse nei pazienti con fludarabina fosfato (rispettivamente,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ , e  $p=0,0489$ ) rispetto ai pazienti con clorambucil. Tossicità epatica è stata anche essa segnalata percentuale significativamente inferiori di pazienti ( $p=0,0487$ ) nel gruppo fludarabina fosfato rispetto al gruppo clorambucil.

I pazienti che rispondevano inizialmente alla Fludarabina Hospira hanno la possibilità di rispondere nuovamente alla monoterapia con Fludarabina Hospira.

Uno studio randomizzato con fludarabina fosfato vs. ciclofosfamide, adriamicina e prednisone (CAP) su 208 pazienti con LLC, stadio B o C secondo Binet, ha rivelato 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 a CAP (45% contro 26% e 13% contro 6 %, rispettivamente); 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 è stato di 9 (fludarabina fosfato) contro 4 (CAP).

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### • Farmacocinetica plasmatica e 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 nonché a seguito di infusione continua di fludarabina fosfato (2F-ara-AMP).

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<sup>2</sup> di 2F-ara-AMP per 30 minuti in pazienti oncologici, 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  $79 \pm 40$  ml/min/  $m^2$  ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/kg) e un volume medio di distribuzione (Vss) di  $83 \pm 55$  l/ $m^2$  ( $2,4 \pm 1,6$  l/kg). I dati hanno evidenziato un'elevata variabilità interindividuale. I livelli plasmatici di 2F-ara-A e le aree sotto le curve delle concentrazioni plasmatiche nel tempo aumentavano in modo lineare con la dose; mentre le emivite, la clearance plasmatica e i volumi di distribuzione rimanevano costanti indipendentemente dalla dose dimostrando una corrispondenza lineare con la dose.

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 escreta nelle urine. In studi su animali da laboratorio condotti con  $^3H$ -2F-ara-AMP le sostanze marcate sono state totalmente ritrovate nelle urine. Un altro metabolita, la 2F-ara-ipoxantina, che nel cane rappresenta il metabolita principale, è stato osservato nell'uomo in minore quantità. Soggetti con compromessa funzionalità renale presentano una ridotta clearance totale, 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 rivelato alcuna rilevante tendenza per la 2F-ara-A a legarsi alle proteine.

- **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 2F-ara-ATP trifosfato è il maggior 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 ad un tempo mediano di 4 ore e hanno mostrato notevoli variazioni con una concentrazione massima mediana di circa 20  $\mu M$ .

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 correlazione tra la cinetica della 2F-ara-A e l'efficacia del trattamento nei pazienti oncologici.

La clearance corporea totale del metabolita principale plasmatico 2-F-ara-A mostra una correlazione con la clearance della creatinina, dimostrando l'importanza dell'escrezione renale per l'eliminazione del composto. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale è stata dimostrata una maggiore esposizione totale corporea (AUC di 2F-ara-A).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli 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 atteso con un composto 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 collaterali a dosi più vicine a quella terapeutica (fattore 3-4) e hanno compreso grave neurotossicità a volte con esito letale (vedere la sezione 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. In linea di principio, 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 collaterali come ad es. la neurotossicità (vedere la sezione 4.8).

I risultati degli studi di embriotossicità animale hanno indicato per fludarabina fosfato una potenziale teratogenicità. 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 Hospira è associato nell'uomo con un rischio teratogeno rilevante (vedere la sezione 4.6).

La fludarabina fosfato induce aberrazioni cromosomiche in un test citogenetico in vitro, danni al DNA in un test di scambio di 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.

Un sospetto di potenziale effetto neoplastico può derivare dalla nota attività della fludarabina fosfato a livello del DNA e dai risultati del test di mutagenesi. Non sono stati condotti studi specifici sulla possibilità di fludarabina fosfato di indurre tumori negli animali poiché solo dati epidemiologici possono costituire verifica al sospetto di un aumentato rischio di insorgenza di un secondo tumore, a seguito di trattamento con fludarabina.

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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Sodio idrossido (per correggere il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

In mancanza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Durante l'uso:

Fludarabina Hospira 50mg, dopo ricostituzione in acqua per preparazioni iniettabili a 25 mg/ml, è stabile per 8 ore a 2-8°C lontano dalla luce o a 25°C esposto alle normali condizioni di luce.

La soluzione infusionale è chimicamente stabile quando conservata in sacche per infusione di PVC, preparate in condizioni di asepsi controllate, per 8 ore quando conservata a 2-8°C lontano dalla luce o a 25°C esposta alle normali condizioni di luce.

Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 8 ore a 2-8°C o le 8 ore a temperatura ambiente.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C

Per la conservazione dopo ricostituzione o diluizione, vedere la Sezione 6.3

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro Tipo I trasparente da 10 ml con chiusura in gomma e tappo flip-off.

Ogni confezione contiene 5 flaconcini.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### **Ricostituzione**

Fludarabina Hospira deve essere preparato per l'uso parenterale, aggiungendo acqua sterile per preparazioni iniettabili in condizioni di sterilità. Una volta ricostituito con 2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili, la polvere si dissolverà completamente entro 15 secondi o meno. Ogni ml della soluzione preparata conterrà 25 mg di fludarabina fosfato, 25 mg di mannitolo e sodio idrossido per portare il pH a 7,7. L'intervallo di pH del prodotto finale è 7,2 - 8,2.

##### **Diluizione**

La dose richiesta (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) viene raccolta con una siringa. In caso di iniezione endovenosa in bolo, la suddetta dose deve essere ulteriormente diluita in 10 ml di sodio cloruro 0,9%. In alternativa, la dose richiesta, raccolta nella siringa, può essere ulteriormente diluita in 100 ml di sodio cloruro 0,9% e infusa in circa 30 minuti.

Negli studi clinici il prodotto è stato diluito in 100 ml o 125 ml di destrosio 5% o di sodio cloruro 0,9%.

##### **Ispezione prima dell'uso**

Fludarabina Hospira non deve essere impiegata quando il flaconcino non è integro.

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

Devono essere impiegate solo soluzioni trasparenti e incolori senza particelle visibili.

##### **Manipolazione ed eliminazione**

Fludarabina Hospira non deve essere maneggiato da personale in stato di gravidanza.

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione e eliminazione, in accordo con le linee guida locali per i farmaci citotossici. Si raccomanda cautela nella preparazione e manipolazione della soluzione di fludarabina fosfato. 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 prodotto medicinale è monouso. Qualunque residuo di prodotto o materiale di scarto deve essere distrutto conformante alle disposizioni locali.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hospira Italia S.r.l. – Via Orazio, 20/22 – 80122 Napoli

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro  
AIC n. 038351019/M

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

02/09

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

06/2012

Agenzia Italiana del Farmaco