

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fludarabina Accord 25 mg/ml Concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 25 mg di fludarabina fosfato.  
2 ml di soluzione contengono 50 mg di fludarabina fosfato.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml contiene <1 mmol di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.  
Soluzione limpida, incolore o dal colore leggermente giallo bruno, essenzialmente priva di particelle.  
pH: 6,0 - 7,1

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- *Adulti*

La dose raccomandata è 25 mg di fludarabina fosfato per m<sup>2</sup> di superficie corporea somministrata giornalmente per via endovenosa per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni (vedere anche paragrafo 6.6).

La dose necessaria (calcolata in base alla superficie corporea del paziente) viene aspirata con una siringa. In caso di iniezione endovenosa in bolo, questa deve essere ulteriormente diluita in 10 ml di una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). In alternativa, se somministrata per infusione, la dose richiesta può essere diluita in 100 ml di una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) ed infusa nell'arco di circa 30 minuti.

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

Nei pazienti con LLC, la somministrazione di fludarabina deve proseguire fino al raggiungimento della risposta migliore (remissione completa o parziale, generalmente 6 cicli) e successivamente il farmaco deve essere sospeso.

### Popolazioni speciali

- Pazienti con danno renale

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta le dosi devono essere aggiustate. Se la clearance della creatinina è compresa tra 30 e 70 ml/min, la dose deve essere ridotta fino al 50% ed il quadro ematologico deve essere accuratamente monitorato per valutare la tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento con fludarabina è controindicato se la clearance della creatinina è < 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

- Pazienti con compromissione epatica

Non sono disponibili dati riguardo l'uso di fludarabina in pazienti con compromissione epatica. In questo gruppo di pazienti, la fludarabina deve essere utilizzata con cautela e somministrata se il beneficio previsto supera ogni potenziale rischio (vedere anche paragrafo 4.4).

- Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della Fludarabina nei bambini non sono state ancora stabilite. Pertanto, l'uso della Fludarabina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

- Pazienti anziani

Poiché i dati disponibili sull'impiego della Fludarabina nei pazienti anziani (>75 anni) sono limitati, è richiesta cautela quando si somministra Fludarabina a questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.4).

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni deve essere misurata la clearance della creatinina, vedere 'Pazienti con danno renale' e paragrafo 4.4.

#### Modo di somministrazione

La fludarabina deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato con esperienza nell'uso della terapia antineoplastica.

La fludarabina deve essere somministrata solo per via endovenosa.

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

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Anemia emolitica scompensata
- Allattamento

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

- Mielosoppressione

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

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

La fludarabina fosfato è un potente agente antineoplastico con effetti collaterali tossici potenzialmente significativi. I pazienti in corso di terapia devono essere attentamente controllati allo scopo di evidenziare segni di tossicità ematologica e non ematologica. Si raccomandano controlli periodici del conteggio delle cellule ematiche periferiche allo scopo di identificare l'insorgenza di anemia, neutropenia e trombocitopenia.

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

Come con altri farmaci citotossici, è necessario prestare cautela nell'impiego di fludarabina fosfato quando si prevede una successiva raccolta di cellule staminali ematopoietiche.

- Patologie 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 si sono verificati fenomeni autoimmuni che hanno posto il paziente in pericolo di vita e talvolta si sono rivelati fatali (vedere paragrafo 4.8). La maggioranza dei pazienti in cui si è verificata anemia emolitica, ha sviluppato una recidiva del processo emolitico dopo la risomministrazione della fludarabina. I pazienti trattati con fludarabina devono essere attentamente monitorati per possibili segni di emolisi.

In caso di emolisi si raccomanda l'interruzione della terapia con fludarabina. Emotrasfusione (con sangue irradiato, vedere sopra) e somministrazione di preparazioni contenenti adrenocorticosteroidi rappresentano le misure terapeutiche più comuni per l'anemia emolitica autoimmune.

- Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la fludarabina fosfato deve essere usata con cautela, a causa del rischio di tossicità epatica. La fludarabina fosfato deve essere somministrata solo se i benefici attesi sono superiori ai potenziali rischi. Questi pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali segni di un'elevata tossicità, e in tal caso il dosaggio dovrà essere modificato o il trattamento interrotto, se necessario (vedere paragrafo 4.2).

- Neurotossicità

L'effetto della somministrazione cronica di fludarabina sul sistema nervoso centrale non è noto. Tuttavia, 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.

I pazienti devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio per possibili segni di effetti neurologici.

Nel corso di studi clinici di determinazione della dose in cui è stata somministrata ad alti dosi in pazienti affetti da leucemia acuta, la fludarabina per via endovenosa è stata associata a gravi effetti neurologici, inclusi cecità, coma e morte. La comparsa dei sintomi si è verificata tra 21 e 60 giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose. Questa grave tossicità a livello del sistema nervoso centrale è stata osservata 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) alla dose raccomandata. Nei pazienti trattati con dosi comprese nell'intervallo della dose raccomandata per la leucemia linfatica cronica (LLC), episodi di grave tossicità a livello del sistema nervoso centrale sono stati osservati raramente (coma, convulsioni e agitazione) o non comunemente (confusione) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione del prodotto la comparsa di neurotossicità è stata segnalata sia più precocemente che più tardivamente rispetto agli studi clinici.

- **Sindrome da lisi tumorale**

La sindrome da lisi tumorale è stata segnalata in pazienti affetti da LLC con grosse masse tumorali. Poiché la fludarabina può indurre una risposta già entro la prima settimana di trattamento, occorre adottare precauzioni nei pazienti che sono a rischio di sviluppare questa complicanza.

- **Malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione**

La malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione (reazione verso l'ospite da parte dei linfociti immunocompetenti trasfusi) è stata osservata dopo trasfusione di sangue non irradiato in pazienti trattati con fludarabina. L'esito fatale come conseguenza di questa malattia è stato segnalato con una frequenza elevata. Pertanto, al fine di minimizzare il rischio di malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione, i pazienti che necessitano di emotrasfusioni e che sono o sono stati in terapia con fludarabina devono ricevere esclusivamente sangue irradiato.

- **Tumore della cute**

In alcuni pazienti sono stati segnalati casi di peggioramento o riacutizzazione di lesioni tumorali cutanee preesistenti, nonché la comparsa di nuovi tumori cutanei, durante o successivamente alla terapia con fludarabina.

- Stato di salute compromesso

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

- Danno renale

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 prodotto. I pazienti con ridotta funzionalità renale hanno dimostrato un'aumentata esposizione corporea totale (AUC di 2F-ara-A). Sono disponibili dati clinici limitati sui pazienti con funzionalità renale ridotta (clearance della creatinina < 70 ml/min).

La fludarabina deve essere somministrata con cautela in pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina tra 30 e 70 ml/min), la dose deve essere ridotta fino al 50% ed il paziente deve essere accuratamente monitorato (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con fludarabina è controindicato se la clearance della creatinina è < 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

- Anziani

Poiché i dati disponibili sull'impiego di Fludarabina Accord nei soggetti anziani (> 75 anni) sono limitati, deve essere usata cautela nella somministrazione di Fludarabina Accord in questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.2).

Nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, la misurazione della clearance della creatinina deve essere effettuata prima dell'inizio del trattamento, vedere "Danno renale" e il paragrafo 4.2.

- Gravidanza

Fludarabina Accord non deve essere somministrata durante la gravidanza se non in caso di effettiva necessità (ad es. situazioni a rischio per la vita della paziente, in mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza

compromettere il beneficio terapeutico, o nei casi in cui il trattamento non può essere evitato). Il farmaco può causare danni al feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Il medico può considerare di prescrivere l'uso di Fludarabina Accord solo se i benefici potenziali giustificano i possibili rischi per il feto.

Le donne devono evitare la gravidanza durante il trattamento con Fludarabina Accord.

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

- **Contracezione**

Le donne in età fertile e gli uomini sessualmente attivi devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.6).

- **Vaccinazione**

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

- **Possibilità di nuovi trattamenti dopo trattamento iniziale con Fludarabina Accord**

Il passaggio al trattamento con clorambucile nei pazienti non responsivi ad un iniziale trattamento con Fludarabina Accord deve essere evitato, poiché la maggioranza dei soggetti che ha mostrato resistenza a Fludarabina Accord ha mostrato ugualmente resistenza al clorambucile.

- **Eccipienti**

Ogni flaconcino di Fludarabina Accord contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), cioè è essenzialmente "privo di sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In uno studio clinico che ha utilizzato fludarabina per via endovenosa in associazione a pentostatina (deossicoformicina) per il trattamento della leucemia linfocitica cronica refrattaria (LLC), è stata rilevata un'inaccettabile ed elevata incidenza di tossicità polmonare con esito fatale. Pertanto, l'uso della Fludarabina Accord in associazione con pentostatina non è raccomandato.

Il dipiridamolo ed altri inibitori della captazione dell'adenosina possono ridurre l'efficacia terapeutica di Fludarabina Accord.

Studi clinici e ricerche in vitro hanno dimostrato che durante l'uso della fludarabina in associazione a citarabina, il picco di concentrazione intracellulare così come 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 risultavano influenzate.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

- Fertilità

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

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

- Gravidanza

I dati preclinici nei ratti hanno evidenziato un trasferimento della fludarabina e/o dei suoi metaboliti attraverso la placenta. I risultati degli studi di embriotossicità con somministrazione endovenosa condotti nei ratti e nei conigli hanno indicato un potenziale embriotale e teratogeno alle dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).

I dati relativi all'uso della fludarabina nelle donne in gravidanza nel primo trimestre sono molto limitati.

La Fludarabina Accord non deve essere usata durante la gravidanza se non in caso di effettiva necessità (ad es. situazioni pericolose per la vita della paziente, in mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico e nei casi in cui il trattamento non può essere evitato). La fludarabina può causare danni al feto. Il medico può considerare di prescrivere l'uso della fludarabina solo se i potenziali benefici giustificano i possibili rischi per il feto.

- Allattamento

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



Tuttavia, dati preclinici evidenziano che la fludarabina fosfato e i suoi metaboliti passano dal sangue al latte materno.

A causa del rischio potenziale di reazioni avverse gravi indotte dalla Fludarabina Accord nei lattanti, la Fludarabina Accord è controindicata nelle madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza nell'uso della fludarabina, i più comuni effetti indesiderati comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni comprese polmonite, tosse, febbre, affaticamento, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri effetti comunemente segnalati sono brividi, edema, malessere, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucositi, stomatiti ed eruzione cutanea. In pazienti trattati con fludarabina si sono manifestate gravi infezioni opportunistiche. Sono stati segnalati anche casi di decesso come conseguenza di eventi avversi gravi.

La tabella sottostante riporta gli eventi avversi in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici senza riferimento alla relazione causale con la fludarabina. Le reazioni avverse rare sono state rilevate principalmente dall'esperienza successiva alla commercializzazione del prodotto.

<b>Classe Organo-Sistemica</b>	<b>Molto Comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Infezioni /Infezioni opportunistiche (come riattivazione virale latente, ad es. leucoencefalopatia progressiva multifocale,			Disturbo linfoproliferativo (EBV-associato)	

<b>Classe Organo-Sistemica</b>	<b>Molto Comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Non nota</b>
	Herpes zoster virus, Epstein-Barr-virus), polmonite				
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>		Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta (principalmente associate a trattamento precedente, concomitante o seguente con agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi o irradiazione)			
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielosoppressione			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Disturbi autoimmuni (compresi anemia emolitica autoimmune, sindrome di Evan's, porpora trombocitopenica, emofilia acquisita, pemfigo)		
<b>Disturbi del</b>		Anoressia	Sindrome da lisi tumorale		

<b>Classe Organo-Sistemica</b>	<b>Molto Comune</b> $\geq 1/10$	<b>Comune</b> $\geq 1/100,$ $< 1/10$	<b>Non comune</b> $\geq 1/1.000,$ $< 1/100$	<b>Raro</b> $\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$	<b>Non nota</b>
<b>metabolismo e della nutrizione</b>			(inclusi insufficienza renale, acidosi metabolica, iperkaliemia, ipocalcemia, iperuricemia, ematuria, cristalluria di acido urico, 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 (incluse fibrosi polmonare, polmonite, dispnea)		Emorragia polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Vomito, diarrea, nausea	Stomatite	Emorragia gastrointestinale, alterazione degli enzimi pancreatici		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Alterazione degli enzimi epatici		

<b>Classe Organo-Sistemica</b>	<b>Molto Comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea		Tumore della pelle, necrolisi epidermica tossica (tipo di Lyell), sindrome di Stevens-Johnson	
<b>Patologie renali e urinarie</b>					Cistite emorragica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Febbre, affaticamento, debolezza	Edema, mucositi, brividi, malessere			

E' elencato il termine MedDRA più appropriato per descrivere un determinato evento avverso. Sinonimi o condizioni correlate non sono elencati, ma devono comunque essere tenuti in considerazione. La descrizione dell'evento avverso si basa sulla versione 16.1 di MedDRA.

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

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## 4.9 Sovradosaggio

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

Non si conosce alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio da fludarabina. Il trattamento consiste nell'interruzione della somministrazione del farmaco e nel ricorso ad una terapia di sostegno.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

- Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi delle purine

Codice ATC: L01B B05

Fludarabina Accord 25 mg/ml concentrato per soluzione iniettabile o infusione contiene fludarabina fosfato, un nucleotide fluorurato idrosolubile, analogo dell'agente antivirale vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), relativamente resistente alla deaminazione da parte della adenosina deaminasi.

La fludarabina fosfato viene rapidamente defosforilata a 2F-ara-A, che viene captata dalle cellule e, una volta penetrata al loro interno, viene successivamente fosforilata ad opera della deossicitidina chinasi nella forma attiva trifosfato, 2F-ara-ATP. E' stato dimostrato che questo metabolita inibisce la ribonucleotide reduttasi, la DNA polimerasi α/δ e ε, la DNA primasi e la DNA ligasi, inibendo così la sintesi del DNA. Inoltre, si verifica l'inibizione parziale della RNA polimerasi II, con conseguente riduzione della sintesi proteica.

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

Uno studio clinico di fase III condotto in pazienti con leucemia linfatica cronica a cellule B precedentemente non trattati, che ha confrontato il

trattamento con fludarabina a quello con clorambucile (40mg /m<sup>2</sup> per 4 settimane) rispettivamente in 195 e 199 pazienti, ha evidenziato i seguenti risultati: i tassi di risposta complessiva e i tassi di risposta completa sono apparsi più elevati, raggiungendo la soglia di significatività statistica, dopo il trattamento di prima linea con fludarabina rispetto al clorambucile (rispettivamente 61,1% vs. 37,6% e 14,9% vs. 3,4%); da un punto di vista statistico, la durata della risposta (19 vs 12,2 mesi) e il tempo alla progressione (17 vs 13,2 mesi) sono risultati essere significativamente più prolungati nei pazienti del gruppo trattato con fludarabina. La sopravvivenza mediana nei due gruppi di pazienti è stata di 56,1 mesi per la fludarabina e di 55,1 mesi per il clorambucile; è stata inoltre osservata una differenza non significativa per il performance status. La percentuale di pazienti in cui è stata segnalata tossicità era paragonabile nei due gruppi di pazienti trattati con fludarabina (89,7%) e clorambucile (89,9%). Mentre la differenza nell'incidenza complessiva della tossicità ematologica tra i due gruppi di trattamento non risultava significativa, una percentuale significativamente più elevata di pazienti trattati con fludarabina ha manifestato tossicità leucocitaria (p=0,0054) e linfocitaria (p=0,0240) rispetto ai pazienti trattati con clorambucile. La percentuale di pazienti che ha manifestato nausea, vomito e diarrea è apparsa significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con fludarabina (rispettivamente p<0,0001, p<0,0001 e p=0,0489) rispetto al gruppo di pazienti trattati con clorambucile. Anche per quanto riguarda l'epatotossicità è stata osservata una percentuale di pazienti significativamente inferiore (p=0,0487) nel gruppo trattato con fludarabina rispetto al gruppo trattato con clorambucile.

I pazienti che inizialmente hanno risposto alla fludarabina hanno una buona probabilità di rispondere di nuovo alla fludarabina in monoterapia.

Uno studio clinico randomizzato di confronto tra fludarabina e una combinazione di ciclofosfamide, adriamicina e prednisone (CAP) condotto su 208 pazienti affetti da LLC, stadi B o C di Binet, ha fornito i seguenti risultati in un sottogruppo di 103 pazienti precedentemente trattati: il tasso di risposta complessivo e il tasso di risposta completa sono apparsi superiori con fludarabina rispetto a CAP (rispettivamente 45% vs 26% e 13% vs 6%); la durata della risposta e la sopravvivenza complessiva sono risultate simili con fludarabina e CAP. Entro il periodo di trattamento previsto di 6 mesi, il numero di decessi è stato pari a 9 (Fludarabina) contro 4 (CAP).

Le analisi a posteriori che hanno utilizzato soltanto i dati a 6 mesi dall'inizio del trattamento, hanno rivelato una differenza tra le curve di sopravvivenza della fludarabina e di CAP in favore di CAP nel sottogruppo dei pazienti pretrattati allo stadio C di Binet.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

La farmacocinetica della fludarabina (2F-ara-A) è stata studiata dopo somministrazione endovenosa mediante iniezione rapida in bolo e infusione di breve durata, nonché dopo infusione continua e dopo dosaggio per via orale di fludarabina fosfato (Fludarabina, 2F-ara-AMP).

Non è stata individuata una chiara correlazione tra la farmacocinetica di 2F-ara-A e l'efficacia del trattamento nei pazienti affetti da tumore.

Tuttavia, l'insorgenza di neutropenia e di alterazioni dei valori dell'ematocrito hanno indicato che la citotossicità della fludarabina fosfato deprime l'ematopoiesi con una correlazione dose-dipendente.

- Distribuzione e metabolismo

La 2F-ara-AMP è un profarmaco idrosolubile della fludarabina (2F-ara-A), che nell'organismo umano viene rapidamente e completamente defosforilato al nucleoside fludarabina (2F-ara-A).

Un altro metabolita, 2F-ara-ipoxantina, che nel cane rappresenta il metabolita principale, è stato osservato nell'uomo solo a concentrazioni minori.

Dopo infusione di una dose singola di 25 mg 2F-ara-AMP per m<sup>2</sup> protratta per 30 minuti in pazienti con LLC, la concentrazione plasmatica massima di 2F-ara-A ha raggiunto un valore medio di 3,5 - 3,7 µM al termine dell'infusione. I corrispondenti livelli di 2F-ara-A dopo la quinta hanno evidenziato un moderato accumulo con livelli massimi medi di 4,4 - 4,8 µM al termine dell'infusione. Nel corso di un trattamento consecutivo per 5 giorni, i livelli plasmatici minimi di 2F-ara-A sono aumentati di un fattore pari circa a 2. L'accumulo di 2F-ara-A dopo parecchi cicli di trattamento può essere escluso. Dopo il raggiungimento del picco, i livelli plasmatici si riducono con un andamento trifasico, con un'emivita iniziale di circa 5 minuti, un'emivita intermedia di 1 - 2 ore ed un'emivita terminale di circa 20 ore.

Un confronto tra diversi studi sulla farmacocinetica di 2F-ara-A ha mostrato un valore medio della clearance plasmatica totale (CL) di 79 ± 40 ml/min/m<sup>2</sup> (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) ed un volume medio di distribuzione (V<sub>ss</sub>) di 83 ± 55 l/m<sup>2</sup> (2,4 ± 1,6 l/kg). I dati hanno evidenziato un'elevata variabilità interindividuale. Dopo somministrazione endovenosa ed 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 stessa.

- Eliminazione

La 2F-ara-A è in gran parte escreta per via renale. Il 40 - 60 % della dose somministrata per via endovenosa viene escreta nelle urine. In studi sull'equilibrio delle masse condotti in animali da laboratorio trattati con <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP hanno dimostrato che le sostanze radiomarcate venivano rinvenute totalmente nelle urine.

- Caratteristiche nei pazienti

I soggetti con ridotta funzionalità renale presentano una ridotta clearance corporea totale, e ciò indica la necessità di riduzione della dose. Sperimentazioni in vitro con proteine plasmatiche umane non hanno evidenziato alcuna tendenza rilevante di 2F-ara-A al legame proteico.

Farmacocinetica cellulare della fludarabina trifosfato

La 2F-ara-A entra con un meccanismo di trasporto attivo nelle cellule leucemiche, dove è rifosforilata a monofosfato e successivamente a di- e trifosfato. Il trifosfato 2F-ara-ATP è il principale metabolita intracellulare e il solo metabolita di cui sia nota l'attività citotossica. Nei linfociti leucemici di pazienti affetti da LLC, i livelli massimi di 2F-ara-ATP sono stati osservati a un tempo mediano di 4 ore e hanno mostrato considerevoli variazioni con un picco mediano di concentrazione di circa 20 µM. I livelli di 2F-ara-ATP nelle cellule leucemiche sono sempre stati notevolmente più elevati dei livelli massimi di 2F-ara-A nel plasma, indicando un accumulo a livello dei siti bersaglio. L'incubazione in vitro di linfociti leucemici ha mostrato 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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

- Tossicità sistemica

Negli studi di tossicità acuta, dosi singole di fludarabina fosfato hanno causato gravi sintomi di intossicazione o morte a dosaggi di circa due ordini di grandezza superiori alla dose terapeutica. Come atteso per un farmaco citotossico, sono stati influenzati il midollo osseo, il sistema linfatico, la mucosa gastrointestinale, i reni e le gonadi maschili. In alcuni pazienti sono stati osservati effetti indesiderati gravi a dosi più vicine alla dose terapeutica raccomandata (fattore 3- 4) tra cui neurotossicità grave talvolta con esito letale (vedere paragrafo 4.9).



Studi di tossicità sistemica dopo somministrazione ripetuta di fludarabina fosfato hanno evidenziato anche 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 come reversibili. In linea di massima, l'esperienza acquisita dall'uso terapeutico della fludarabina depone per un profilo tossicologico comparabile nell'uomo, sebbene nei pazienti siano stati osservati ulteriori effetti indesiderati, come ad esempio la neurotossicità (vedere paragrafo 4.8).

- Embriotossicità

I risultati degli studi di embriotossicità animale con somministrazione endovenosa condotti nei ratti e nei conigli hanno indicato che fludarabina fosfato è potenzialmente letale per l'embrione e teratogena, come dimostrato da malformazioni scheletriche, perdita di peso fetale e perdita post-impianto. In considerazione dell'esiguo margine di sicurezza tra le 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 della fludarabina è associato nell'uomo ad un rischio rilevante di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.6).

- Potenziale genotossico e cancerogeno

La fludarabina fosfato ha dimostrato di causare danni al DNA in un test di scambio di cromatidi fratelli, di indurre aberrazioni cromosomiche in un test citogenetico in vitro e di aumentare la frequenza dei micronuclei nel test dei micronuclei di topo in vivo, ma i test di mutazione genica e dei dominanti letali nel topo maschio sono risultati negativi. Quindi, il potenziale mutageno è stato dimostrato nelle cellule somatiche ma non è stato osservato nelle cellule germinali.

Il sospetto di un potenziale effetto neoplastico può derivare dalla nota attività della fludarabina fosfato a livello del DNA e dai risultati del test di mutagenicità. Non sono stati condotti studi specifici di tumorigenicità negli animali, poiché soltanto i dati epidemiologici possono costituire verifica al sospetto di un aumentato rischio di insorgenza di un secondo tumore a seguito di terapia con fludarabina.

- Tolleranza locale

Sulla base dei risultati sperimentali nell'animale a seguito di somministrazione di fludarabina fosfato, non è prevedibile la comparsa di irritazioni locali significative nella sede di iniezione. Anche in caso di erronea iniezione, dopo somministrazione per via paravenosa, endoarteriosa ed

intramuscolare di una soluzione acquosa di 7,5 mg di fludarabina fosfato/ml, non è stata osservata irritazione locale rilevante.

La similarità in natura delle lesioni osservate nel tratto gastrointestinale dopo dosaggio endovenoso o intragastrico in esperimenti nell'animale supporta l'assunto che l'enterite indotta da fludarabina fosfato sia un effetto sistemico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Disodio idrogeno fosfato diidrato.  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6

### **6.3 Periodo di validità**

Nella confezione di vendita: 2 anni.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata a 0,2 mg/ml e 6,0 mg/ml dopo diluizione con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% ed iniezione di glucosio al 5% per 7 giorni ad una temperatura di 2-8 °C e per 5 giorni ad una temperatura di 20 - 25 °C in sacche non in PVC e flaconi in vetro.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono comunque superare le 24 ore a temperatura di 2 - 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

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

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

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

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

Flaconcini da 2 ml in vetro di tipo I con tappo in gomma rivestito di fluorotecnica e capsula di chiusura a strappo in alluminio.

I flaconcini da 2 ml contengono 50 mg di fludarabina fosfato e sono forniti in confezioni da 1, 5 e 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

- Diluizione

La dose richiesta (calcolata sulla base della superficie corporea del paziente) viene aspirata con una siringa.

In caso di iniezione endovenosa in bolo, questa dose viene ulteriormente diluita in 10 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). In alternativa, per l'infusione, la dose richiesta può essere diluita in 100 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e infusa nell'arco di circa 30 minuti.

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

- Ispezione prima dell'uso

La soluzione diluita appare limpida, incolore o di colore leggermente giallo-brunastro. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide, incolori o di colore leggermente giallo-brunastro prive di particelle. Fludarabina Accord iniettabile non deve essere utilizzata in caso di confezionamento difettoso.

- Manipolazione e smaltimento

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

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione in conformità alla normativa locale vigente per i farmaci citotossici.

Va esercitata cautela nella manipolazione e nella preparazione della soluzione di Fludarabina Accord. E' raccomandato l'uso di guanti in lattice e occhiali protettivi per evitare il contatto diretto in caso di rottura del flaconcino o di altre perdite accidentali. In caso di contatto della soluzione con cute o mucose, lavare accuratamente la parte interessata 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 esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Accord Healthcare Limited,  
Sage House,  
319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

"25 mg/ml concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino da 2ml AIC. 043104013

"25 mg/ml concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini da 2ml AIC. 043104025

"25 mg/ml concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 10 flaconcini da 2ml AIC. 043104037

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**