

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia 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 paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.  
Liofilizzato di colore bianco o quasi bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della leucemia linfatica cronica di linea B (LLC) in pazienti con riserve sufficienti di midollo osseo.

Il trattamento di prima linea con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia si deve iniziare solo in pazienti con malattia in stadio avanzato, stadi Rai III/IV (stadio C di Binet), o stadi Rai I/II (stadio A/B di Binet) in cui il paziente presenta sintomi collegati alla malattia o evidenze di malattia in progressione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

Lo schema posologico raccomandato è 25 mg/die di fludarabina fosfato/m<sup>2</sup> di superficie corporea somministrati per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni per via endovenosa. Ciascun flaconcino si deve sciogliere in 2 ml di acqua per soluzione iniettabile. Ciascun ml della risultante soluzione ricostituita conterrà 25 mg di fludarabina fosfato. La dose necessaria (calcolata in base alla superficie corporea del singolo paziente) di soluzione ricostituita viene introdotta in una siringa. Per l'iniezione del bolo endovenoso questa dose viene ulteriormente diluita in 10 ml di sodio cloruro 0,9%. Per l'infusione, invece, la dose richiesta può venire diluita in 100 ml di sodio cloruro 0,9% e infusa nell'arco di circa 30 minuti (vedi anche paragrafo 6.6).

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

Si raccomanda di somministrare Fludarabina Aurobindo Pharma Italia finché non si ottiene una risposta (solitamente dopo 6 cicli); poi il farmaco può essere sospeso.

##### *Insufficienza epatica*

Non sono disponibili dati sull'uso della fludarabina fosfato in pazienti con insufficienza epatica. In questo gruppo di pazienti, Fludarabina Aurobindo Pharma Italia deve essere usato con precauzione e somministrato quando i benefici previsti superano i potenziali rischi.

#### *Compromissione renale*

Il dosaggio deve essere adattato per pazienti con riduzione della funzionalità renale. Se la clearance della creatinina è compresa fra 30 e 70 ml/min, si deve ridurre la dose fino al 50% e si deve instaurare un attento monitoraggio ematologico per valutare la tossicità. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4.

Se la clearance della creatinina è <30 ml/min, il trattamento con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di fludarabina nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni non è raccomandato, perché mancano dati sulla sicurezza e l'efficacia.

#### *Popolazione geriatrica*

Poiché i dati sull'uso della fludarabina nelle persone anziane (> 75 anni) sono limitati, si deve usare cautela nella somministrazione di fludarabina a questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato specializzato nell'uso della terapia neoplastica.

Si raccomanda nel modo più assoluto di utilizzare Fludarabina Aurobindo Pharma Italia solo per via endovenosa. Non sono stati segnalati casi in cui la fludarabina somministrata per via paravenosa abbia portato a gravi reazioni avverse locali. Tuttavia, si deve evitare la somministrazione paravenosa involontaria.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia è inoltre controindicato:

- nei pazienti con alterazione della funzione renale la cui clearance della creatinina è < 30 ml/min;
- nei pazienti con anemia emolitica scompensata;
- durante l'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 Aurobindo Pharma Italia. 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) 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 soppressione midollare indotta dalla chemioterapia è spesso reversibile, la somministrazione di fludarabina fosfato richiede un accurato monitoraggio ematologico.

La fludarabina fosfato è un potente farmaco antineoplastico con effetti collaterali tossici potenzialmente gravi. 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 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, deve essere esercitata cautela con fludarabina fosfato quando si prende in considerazione una successiva raccolta di cellule staminali ematopoietiche.

#### *Disturbi 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 Aurobindo Pharma Italia, fenomeni di autoimmunità (vedere paragrafo 4.8) che hanno posto il paziente in pericolo di vita e qualche volta si sono rivelati fatali. La maggior parte dei pazienti in cui si è verificata anemia emolitica, hanno sviluppato una recidiva del processo emolitico quando trattati nuovamente con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia. I pazienti in trattamento con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia devono essere attentamente monitorati per i segni di emolisi.

In caso di emolisi si raccomanda di sospendere la terapia con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia. Emotrasfusione (con sangue irradiato, vedi sotto) e somministrazione di preparazioni contenenti adrenocorticosteroidi rappresentano i trattamenti più comuni per l'anemia emolitica autoimmune.

#### *Neurotossicità*

Non è conosciuto l'effetto della somministrazione cronica di Fludarabina Aurobindo Pharma Italia 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 all'eventuale comparsa di sintomi da effetti secondari neurologici.

Quando è stata usata a dosi elevate in studi su intervalli di dose in pazienti affetti da leucemia acuta, la somministrazione endovenosa di Fludarabina Aurobindo Pharma Italia 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 dose. Questa grave tossicità a carico del sistema nervoso centrale ha avuto luogo nel 36% dei pazienti trattati per via endovenosa con dosi circa quattro volte superiori (96 mg/m<sup>2</sup>/die per 5-7 giorni) alla dose raccomandata. Nei pazienti trattati con dosi che rientravano nell'intervallo di dosi raccomandate per la leucemia linfatica cronica, una tossicità grave a carico del sistema nervoso centrale è comparsa raramente (coma, attacchi epilettici e agitazione) o sporadicamente (confusione) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione è stato riportato che la neurotossicità si è verificata 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 Aurobindo Pharma Italia può indurre una risposta fin dalla prima settimana di trattamento, si devono prendere precauzioni in quei pazienti a 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 Aurobindo Pharma Italia 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). L'esito fatale come conseguenza di questa malattia è stato riportato con frequenza alta. 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 Aurobindo Pharma Italia 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, nonché nuova insorgenza di tumore cutaneo, durante o dopo terapia con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia.

#### *Stato di salute compromesso*

Nei pazienti con stato di salute compromesso, Fludarabina Aurobindo Pharma Italia deve essere somministrato con cautela e dopo un'attenta valutazione del rapporto 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.

#### *Compromissione della funzionalità renale*

La clearance totale corporea del principale metabolita plasmatico, 2-F-ara-A, mostra una correlazione con la clearance della creatinina, il che sta ad indicare l'importanza della via di escrezione renale per l'eliminazione del composto. I pazienti con funzione renale ridotta hanno mostrato una maggiore esposizione in tutto l'organismo (AUC di 2-F-ara-A). - Sono disponibili limitati dati clinici relativi a pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min).

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con compromissione moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina compresa tra 30 e 70 ml/min) la dose deve essere ridotta fino al 50% e il paziente deve essere accuratamente monitorato (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia è controindicato se la clearance della creatinina è < 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

#### *Anziani*

Dal momento che esistono informazioni limitate sull'uso di Fludarabina Aurobindo Pharma Italia nelle persone anziane (più di 75 anni), Fludarabina Aurobindo Pharma Italia si deve somministrare con cautela in questi pazienti.

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

#### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono informazioni sull'uso della fludarabina fosfato nella popolazione pediatrica, e pertanto si sconsiglia un trattamento con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

#### *Gravidanza*

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario (ad esempio in una situazione pericolosa per la vita, se non è disponibile un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico, se il trattamento non può essere evitato). Essa può causare danni al feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). I medici possono prendere in considerazione l'uso di Fludarabina Aurobindo Pharma Italia, solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Le donne devono evitare di intraprendere una gravidanza durante la terapia con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia.

Le donne in età fertile devono essere informate dei potenziali rischi per il feto.

#### *Contracezione*

Le donne in età fertile, così come gli uomini fertili, devono usare efficaci metodiche contraccettive durante la terapia e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della stessa (vedere paragrafo 4.6).

#### *Vaccinazione*

Durante e dopo il trattamento con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia si devono evitare vaccinazioni con vaccini vivi.

#### *Possibilità di nuovo trattamento dopo un trattamento iniziale con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia*

Nei pazienti che non rispondono a Fludarabina Aurobindo Pharma Italia si eviti di passare da un trattamento iniziale con Fludarabina Aurobindo Pharma Italia al clorambucile, poiché la maggior parte dei pazienti che hanno mostrato di resistere a Fludarabina Aurobindo Pharma Italia hanno mostrato resistenza anche al clorambucile.

#### *Eccipienti*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) dopo la ricostituzione, cioè è praticamente "senza sodio".

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

Negli studi clinici che hanno utilizzato fludarabina fosfato in associazione con pentostatina (deossicoformicina) per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) refrattaria, c'è stata un'incidenza inaccettabilmente alta di tossicità polmonare fatale; pertanto, si sconsiglia di utilizzare Fludarabina Aurobindo Pharma Italia in associazione con pentostatina.

L'efficacia terapeutica della fludarabina fosfato può venire ridotta dal dipiridamolo e da altri inibitori della captazione di adenosina.

Studi clinici ed esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che, durante l'uso di fludarabina in combinazione con citarabina, il picco di concentrazione intracellulare e l'esposizione intracellulare di Ara-CTP (metabolita attivo della citarabina) aumentavano nelle cellule leucemiche. Le concentrazioni plasmatiche di Ara-C e il tasso di eliminazione di Ara-CTP non risultavano influenzati.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### *Gravidanza*

Dati preclinici nel ratto hanno dimostrato un passaggio della fludarabina fosfato e/o dei suoi metaboliti attraverso la placenta. I risultati degli studi sulla tossicità embrionale con somministrazione endovenosa in ratti e conigli hanno mostrato un potenziale effetto letale per l'embrione e teratogeno alle dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).

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

Fludarabina non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario (ad esempio in una situazione pericolosa per la vita, se non è disponibile un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico, se il trattamento non può

essere evitato). Fludarabina può causare danni al feto. I medici possono prendere in considerazione l'uso di fludarabina, solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Le donne in età fertile devono essere informate dei potenziali rischi per il feto.

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

#### *Allattamento*

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

Tuttavia ci sono prove da dati preclinici che la fludarabina fosfato e/o i suoi metaboliti passano dal sangue materno al latte.

Fludarabina è controindicato nelle donne che allattano, a causa della possibilità di gravi reazioni avverse alla fludarabina nei neonati allattati al seno.

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia può influenzare la capacità di guidare e di usare macchinari, dato che sono stati osservati effetti come stanchezza, debolezza, agitazione, attacchi epilettici e disturbi alla vista.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi più comuni riguardano la mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia ed anemia), infezioni tra cui polmonite, tosse, febbre, affaticamento, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri eventi comunemente segnalati includono stomatite, malessere, anoressia, edema, brividi, neuropatia periferica, disturbi della vista e rash cutanei. In pazienti trattati con fludarabina fosfato si sono manifestate gravi infezioni opportunistiche. Sono stati segnalati casi di mortalità come conseguenza di eventi avversi gravi.

La tabella seguente riporta le reazioni avverse in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici senza riferimento alla relazione causale con fludarabina.

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

<b>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</b>	<b>Molto comune</b> ≥ 1/10	<b>Comune</b> ≥ 1/100 a <1/10	<b>Non comune</b> ≥ 1/1.000 a <1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000 a <1/1.000	<b>Non nota</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezioni/ infezioni opportunistiche (come riattivazione virale latente,			Disturbo linfoproliferati vo (EBV- associato)	

	es. leucoencefalopatia progressiva multifocale, 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 (associata a trattamento precedente, concomitante o seguente con agente alchilante, inibitori delle 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, 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 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	Stomatiti	Emorragie gastrointestinali, alterazione degli enzimi pancreatici		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Alterazione degli enzimi epatici		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash		Tumore della pelle, necrolisi epidermica tossica (tipo di Lyell), sindrome di Stevens-Johnson	
<b>Patologie renali ed urinarie</b>					Cistite emorragica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Febbre, fatica, debolezza	Edema, mucositi, brividi, malessere generale			

E' 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.

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati 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 rischio/beneficio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

Dosi elevate di fludarabina fosfato sono state associate a tossicità irreversibile a danno del sistema nervoso centrale caratterizzata da cecità ritardata, coma e morte. Dosi elevate sono state associate anche a grave trombocitopenia e neutropenia gravi dovute a depressione del midollo osseo. Non esiste uno specifico antidoto noto per il sovradosaggio di fludarabina fosfato. Il trattamento consiste nella sospensione dell'assunzione del farmaco e in una terapia di sostegno.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, codice ATC L01B B05.

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia 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.

La fludarabina fosfato viene rapidamente defosforilata a 2-F-ara-A che, una volta penetrata all'interno della cellula, viene successivamente fosforilata ad opera della deossicitidin-kinasi nella forma attiva trifosfato, 2-F-ara-ATP. Questo metabolita inibisce la ribonucleotide riduttasi, la DNA polimerasi  $\alpha/\delta$  e  $\epsilon$ , 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 2-F-ara-A scatena un'estesa frammentazione del DNA e morte cellulare caratteristica dell'apoptosi.

Uno studio in fase III su pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B non trattati in precedenza che metteva a confronto un trattamento con fludarabina fosfato e clorambucile (40mg/m<sup>2</sup> ogni quattro settimane) in 195 e 199 pazienti rispettivamente ha dato i seguenti risultati: tassi di risposta globale significativamente più alti dal punto di vista statistico e tassi di risposta completa dopo un trattamento di prima linea con fludarabina fosfato vs clorambucile (61,1% vs. 37,6% e 14,9% vs 3,4%, rispettivamente); una durata della risposta più lunga dal punto di vista statistico (19 vs 12,2 mesi) e tempo più lungo fino alla progressione (17 vs 13,2 mesi) per i pazienti del gruppo trattato con fludarabina fosfato. La sopravvivenza media dei due gruppi di pazienti è stata di 56,1 mesi per quelli trattati con fludarabina fosfato e di 55,1 mesi per quelli trattati con clorambucile, una differenza non significativa, come è stata anche quella relativa allo stato di performance. La percentuale di pazienti per i quali sono state segnalate tossicità era paragonabile fra i pazienti trattati con

fludarabina fosfato (89,7%) e quelli che assumevano clorambucile (89,9%). Anche se la differenza di incidenza globale delle tossicità ematologiche fra i due gruppi di trattamento non era significativa, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con fludarabina fosfato ha sviluppato tossicità leucocitarie ( $p=0,0054$ ) e linfocitarie ( $p=0,0240$ ) rispetto ai pazienti trattati con clorambucile. La percentuale di pazienti che hanno avuto nausea, vomito e diarrea era significativamente inferiore nei pazienti trattati con fludarabina fosfato ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ , e  $p=0,0489$ , rispettivamente) rispetto ai pazienti trattati con clorambucile. Sono state inoltre segnalate tossicità epatiche in percentuali di pazienti trattati con fludarabina fosfato significativamente inferiori ( $p=0,0487$ ) a quelle segnalate nei pazienti trattati con clorambucile.

I pazienti che rispondono inizialmente alla fludarabina fosfato hanno una probabilità di rispondere nuovamente a una monoterapia con fludarabina fosfato.

Uno studio randomizzato di fludarabina fosfato vs ciclofosfamide, adriamicina e prednisone (CAP) in 208 pazienti con LLC, stadio B o C di 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 (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 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 di Binet.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Farmacocinetica plasmatica ed urinaria di fludarabina (2-F-ara-A)*

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

La 2-F-ara-AMP è un profarmaco idrosolubile che nell'organismo umano viene rapidamente e completamente defosforilato al nucleoside fludarabina (2-F-ara-A). Dopo infusione di una dose singola di  $25 \text{ mg/m}^2$  di 2-F-ara-AMP protratta per 30 minuti in pazienti oncologici la concentrazione plasmatica massima di 2-F-ara-A ha raggiunto il valore medio di  $3,5\text{-}3,7 \mu\text{M}$  al termine dell'infusione. I corrispondenti livelli di 2-F-ara-A dopo la quinta dose hanno evidenziato un moderato accumulo con livelli massimi medi di  $4,4 - 4,8 \mu\text{M}$  al termine dell'infusione. Nel corso di un trattamento di 5 giorni consecutivi i livelli plasmatici di 2-F-ara-A sono aumentati di un fattore 2. Un accumulo di 2-F-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 2-F-ara-A ha mostrato un valore medio della clearance plasmatica totale (CL) di  $79 \pm 40 \text{ ml/min/m}^2$  ( $2,2 \pm 1,2 \text{ ml/min/kg}$ ) ed un volume medio di distribuzione (Vss) di  $83 \pm 55 \text{ l/m}^2$  ( $2,4 \pm 1,6 \text{ l/kg}$ ). I dati hanno evidenziato un'elevata variabilità interindividuale. I livelli plasmatici di 2-F-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.

La comparsa di neutropenia e variazioni dell'ematocrito indicavano che la citotossicità della fludarabina fosfato si manifesta come depressione dell'ematopoiesi in modo dose-dipendente.

La 2-F-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 <sup>3</sup>H-2-F-ara-AMP, le sostanze marcate sono state ritrovate totalmente nelle urine. Un altro metabolita, la 2-F-ara-ipoxantina, che nel cane rappresenta il metabolita principale, è stato osservato nell'uomo in minore quantità. Soggetti con funzionalità renale compromessa 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 rilevato alcuna marcata tendenza al legame proteico per la 2-F-ara-A.

#### *Farmacocinetica cellulare della fludarabina trifosfato*

La 2-F-ara-A entra con meccanismo di trasporto attivo nelle cellule leucemiche, dove è rifosforilata a monofosfato e poi a di- e trifosfato. Il trifosfato 2-F-ara-ATP è il maggior metabolita intracellulare l'unico metabolita del quale sia nota l'attività citotossica. I livelli massimi di 2-F-ara-ATP nei linfociti leucemici di pazienti con LLC sono stati osservati ad un tempo mediano di 4 ore ed hanno mostrato notevoli variazioni con un picco mediano di concentrazione di circa 20 µM. I livelli di 2-F-ara-ATP nelle cellule leucemiche sono sempre stati notevolmente più elevati dei livelli massimi di 2-F-ara-A nel plasma; ciò indica un accumulo a livello delle cellule bersaglio. L'incubazione *in vitro* di linfociti leucemici ha evidenziato una correlazione lineare tra l'esposizione extracellulare alla 2-F-ara-A (prodotto della concentrazione della 2-F-ara-A e della durata dell'incubazione) e l'arricchimento intracellulare del 2-F-ara-ATP. L'eliminazione del 2-F-ara-ATP dalle cellule bersaglio ha mostrato valori di emivita mediana di 15 e 23 ore.

Non è stata trovata una chiara correlazione fra la farmacocinetica di 2-F-ara-A e l'efficacia del trattamento nei pazienti oncologici.

### **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 2 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.

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 ed alla durata del trattamento e le modificazioni osservate sono state in genere considerate reversibili. In linea di massima, l'esperienza acquisita dall'uso terapeutico della 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 paragrafo 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 della fludarabina fosfato è associato nell'uomo a un rischio teratogeno rilevante (vedi paragrafo 4.4 e 4.6).

La fludarabina fosfato induce aberrazioni cromosomiche in un test citogenetico *in vitro*, causa 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 mutagenicità. Non sono stati condotti studi specifici sulla possibilità della 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 fosfato.

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 nella sede 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 LISTA DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo, sodio idrossido (per adattamento del pH).

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, tranne quelli citati nella sezione 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

*Prima dell'apertura:*  
4 anni.

*Dopo ricostituzione:*

La stabilità fisico-chimica del farmaco dopo la ricostituzione in acqua per preparazioni iniettabili è stata dimostrata per 8 ore a 25°C e per 7 giorni a 2-8°C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

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

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.  
Per la conservazione dopo la ricostituzione o la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

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

Flaconcino di vetro incolore (tipo I) con chiusura in gomma bromobutile e cappuccio metallico (alluminio) con disco in polipropilene.

*Dimensioni delle confezioni*

Flaconcino 1 x 50 mg

Flaconcino 5 x 50 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

*Ricostituzione*

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia 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 in 15 secondi o meno. Ogni ml della soluzione preparata conterrà 25 mg di fludarabina fosfato, 25 mg di mannitolo e idrossido di sodio per portare il pH a 7,7. Il valore di pH del prodotto finale è di 7,2 - 8,2.

#### *Diluizione*

La dose necessaria (calcolata in base alla superficie corporea del singolo paziente) viene introdotta in una siringa.

Per l'iniezione del bolo endovenoso, questa dose viene ulteriormente diluita in 10 ml di cloruro di sodio allo 0,9%. Per l'infusione, invece, la dose richiesta, può venire diluita in 100 ml di cloruro di sodio allo 0,9% (vedere paragrafo 4.2).

#### *Controllo prima dell'uso*

La soluzione ricostituita è chiara e incolore. Prima dell'uso deve essere controllata visivamente.

Si devono utilizzare esclusivamente le soluzioni chiare e incolori senza particelle. Fludarabina Aurobindo Pharma Italia non deve essere utilizzato se il contenitore risulta difettoso.

#### *Manipolazione ed eliminazione*

Fludarabina Aurobindo Pharma Italia non deve essere maneggiata da personale in stato di gravidanza.

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione, in accordo alle linee guida locali usate per i farmaci citotossici. Si raccomanda comunque cautela nella preparazione e manipolazione della soluzione di Fludarabina Aurobindo Pharma Italia. È consigliato l'uso di guanti di lattice e occhiali di protezione per evitare il contatto diretto in caso di rottura del flaconcino 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 esclusivamente monouso. Il prodotto non utilizzato od il materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le disposizioni locali in materia di prodotti citotossici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102 – 21047 Saronno (VA)

## **8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

50mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino – AIC n. 038375010

50mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini – AIC n. 038375022

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

Data della prima autorizzazione: 07/08/2008.

Data del rinnovo più recente:

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

Agenzia Italiana del Farmaco