

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fludara 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 10 mg di fludarabina fosfato.

Eccipienti: lattosio monoidrato 74,75 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore rosa salmone, a forma di capsula con impressa su un lato la scritta 'LN' all'interno di un esagono regolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Il trattamento di prima linea con Fludara deve essere iniziato solo in pazienti adulti con patologia avanzata, stadio Rai III/IV (stadio Binet C), o Rai I/II (stadio Binet A/B), dove il paziente mostra i sintomi relativi alla malattia o è evidente la progressione della malattia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 40 mg di fludarabina fosfato/m² di superficie corporea da somministrare quotidianamente per via orale per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni. Tale dose corrisponde a 1,6 volte la dose di fludarabina fosfato raccomandata per via endovenosa (25 mg/m² di superficie corporea al giorno).

La seguente tabella fornisce una guida per la determinazione del numero di compresse di Fludara da somministrare.

Superficie corporea (SC) [m ²]	Dose giornaliera [mg/die] calcolata in base alla SC (arrotondata per eccesso o per difetto al numero intero)	Numero di cpr/die (dose totale/die)
0,75-0,88	30-35	3 (30 mg)
0,89-1,13	36-45	4 (40 mg)
1,14-1,38	46-55	5 (50 mg)
1,39-1,63	56-65	6 (60 mg)
1,64-1,88	66-75	7 (70 mg)
1,89-2,13	76-85	8 (80 mg)
2,14-2,38	86-95	9 (90 mg)
2,39-2,50	96-100	10 (100 mg)

La durata del trattamento dipende dal successo del trattamento stesso e dalla tollerabilità del farmaco. Viene raccomandata la somministrazione di Fludara fino al raggiungimento della migliore risposta (remissione completa o parziale, generalmente 6 cicli di terapia), dopodiché la somministrazione del medicinale deve essere sospesa.

Ad eccezione dei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere “Pazienti con compromissione della funzionalità renale”) per il primo ciclo di trattamento (inizio della terapia con Fludara) non sono raccomandabili adattamenti del dosaggio.

I pazienti sottoposti al trattamento con Fludara devono essere attentamente seguiti per valutare la risposta e la tossicità del trattamento.

Il dosaggio individuale deve essere adattato con cautela in base alla tossicità ematologica riscontrata. Nel caso in cui all’inizio del ciclo successivo la quantità di cellule fosse troppo bassa per consentire di somministrare la dose raccomandata e si evidenziasse una mielosoppressione correlata al trattamento, il ciclo programmato deve essere rimandato fino a quando la conta dei granulociti non sia superiore a $1,0 \times 10^9/l$ e quella delle piastrine a $100 \times 10^9/l$. Il trattamento deve essere posticipato al massimo di due settimane. Qualora la conta dei granulociti e delle piastrine non recuperasse entro le due settimane, la dose deve essere ridotta secondo quanto suggerito nella sottostante tabella.

Granulociti	e/o [$10^9/l$]	Piastrine	Dose di fludarabina fosfato
0,5 – 1,0		50 – 100	30 mg/m ² /die
< 0,5		< 50	20 mg/m ² /die

La dose non va ridotta se la trombocitopenia è correlata alla malattia.

Qualora il paziente non rispondesse al trattamento dopo due cicli e non manifestasse tossicità ematologica o ne manifestasse in misura trascurabile, può essere preso in considerazione un cauto incremento delle dosi di fludarabina fosfato nei successivi cicli di trattamento.

Pazienti con danno renale

Nei pazienti che presentano una ridotta funzionalità renale le dosi devono essere adattate. Se la clearance della creatinina è compresa tra 30 e 70 ml/min, la dose deve essere ridotta fino al 50% e il quadro ematologico deve essere accuratamente monitorato per valutare la tossicità (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Fludara è controindicato in caso di clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione epatica

Non ci sono dati sull’impiego di Fludara in pazienti con compromissione epatica. In tale gruppo di pazienti Fludara deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

L’efficacia e la sicurezza di Fludara nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Perciò l’uso di Fludara non è raccomandato nei bambini.

Anziani

Poiché i dati sull’uso di Fludara negli anziani (> 75 anni) sono limitati, occorre cautela nella somministrazione di Fludara in questi pazienti.

Nei pazienti di età superiore a 65 anni deve essere valutata la clearance della creatinina (vedere “Pazienti con danno renale” e paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

Fludara deve essere prescritto da un medico qualificato con esperienza nell'uso di terapie antineoplastiche.

Fludara può essere assunto sia a stomaco vuoto che insieme agli alimenti. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua, non devono essere masticate o spezzate.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione del medicinale

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla fludarabina fosfato o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Danno renale con clearance della creatinina < 30 ml/min.
- 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 Fludara. In uno studio di fase I con somministrazione intravenosa 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 Fludara 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 Fludara. I pazienti in trattamento con Fludara devono essere attentamente monitorati per i segni di emolisi.

In caso di emolisi si raccomanda di sospendere la terapia con Fludara. 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 Fludara 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.

Nel corso di studi clinici di determinazione della dose nei quali Fludara è stato somministrato endovena ad alte dosi in pazienti con leucemia acuta, sono stati osservati gravi effetti neurologici, comprendenti cecità, coma e morte. I sintomi si manifestavano tra il 21° e il 60° giorno dopo l'ultima somministrazione. Questa grave tossicità a livello del sistema nervoso centrale è stata riscontrata nel 36% dei pazienti trattati per via endovenosa con dosi circa quattro volte maggiori (96 mg/m²/die per 5-7 giorni) a quella consigliata. In pazienti trattati alle dosi raccomandate per il trattamento della LLC si è verificata grave tossicità a livello del sistema nervoso centrale raramente (coma, convulsioni e agitazione) o non comunemente (confusione) (vedere paragrafo 4.8).

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

La somministrazione di Fludara può essere associata a leucoencefalopatia (LE), leucoencefalopatia tossica acuta (ATL), o a sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS).

Queste possono verificarsi:

- alla dose raccomandata
 - quando Fludara viene somministrato in seguito, o in associazione, a medicinali noti per essere correlati con LE, ATL, RPLS
 - o quando Fludara è somministrato in pazienti con altri fattori di rischio come irradiazione cranica o totale, trapianto di cellule ematopoietiche, malattia del trapianto contro l'ospite, danno renale o encefalopatia epatica.
- a dosi superiori rispetto alla dose raccomandata.

I sintomi di LE, ATL o RPLS possono includere mal di testa, nausea e vomito, convulsioni, disturbi della vista come perdita della vista, alterazioni sensoriali, e deficit neurologici focali. Ulteriori effetti possono includere neurite ottica, e papillite, confusione, sonnolenza, agitazione, paraparesi/quadriparesi, spasticità muscolare e incontinenza.

LE/ATL/RPLS possono essere irreversibili, pericolose per la vita, o fatali.

In caso di LE, ATL o RPLS sospette, il trattamento con fludarabina deve essere interrotto. I pazienti devono essere monitorati e devono essere sottoposti a brain imaging, preferibilmente utilizzando la risonanza magnetica (MRI). Se la diagnosi è confermata la terapia con fludarabina deve essere interrotta definitivamente.

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale associata al trattamento con Fludara si è manifestata in pazienti LLC con grossa massa tumorale. Poiché Fludara può indurre una risposta fin dalla prima settimana di trattamento, si devono

prendere precauzioni in quei pazienti che presentino il rischio di sviluppare questa complicazione e si raccomanda la loro ospedalizzazione durante il primo ciclo di trattamento.

Malattia da trapianto contro l'ospite associata a trasfusione

Dopo trasfusione di sangue non irradiato, in pazienti trattati con Fludara 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 di tale malattia è stato fatale 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 Fludara dovranno ricevere esclusivamente sangue irradiato.

Tumori della cute

In alcuni pazienti è stato osservato un peggioramento o riacutizzazione di preesistenti lesioni tumorali della cute nonché nuova insorgenza di tumore cutaneo durante o successivamente alla terapia con Fludara.

Stato di salute compromesso

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

Danno renale

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

Fludara deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con riduzione 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 attentamente monitorato (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con Fludara è controindicato se la clearance della creatinina è < 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3)

Anziani

Poiché i dati relativi all'uso di Fludara in soggetti anziani (> 75 anni) sono limitati, deve essere usata cautela nella somministrazione di Fludara in questi pazienti.

Nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni, la clearance della creatinina deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento. Vedere "aDanno renale" e il paragrafo 4.2.

- Gravidanza

Fludara non deve essere somministrato durante una gravidanza se non in caso di effettiva necessità (es. se il paziente è in pericolo di vita, mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico o casi in cui il trattamento non può essere evitato). Fludara può causare danni al feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Il medico può considerare di usare Fludara solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.

Le donne devono evitare la gravidanza durante il trattamento con Fludara.

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

- Contracezione

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

- Vaccinazioni

Durante e dopo il trattamento con Fludara, devono essere evitate vaccinazioni con vaccini vivi.

Altre opzioni dopo trattamento iniziale con Fludara

Il passaggio al trattamento con clorambucile di pazienti che non rispondono ad un iniziale trattamento con Fludara deve essere evitato, in quanto la maggior parte dei pazienti resistenti a Fludara è risultata resistente anche al clorambucile.

Passaggio a Fludara endovena

L'incidenza di nausea/vomito riportata è risultata più elevata con l'impiego della formulazione orale che con quella endovenosa. Se ciò dovesse rappresentare un problema clinico persistente, va considerato il passaggio alla formulazione endovenosa.

Eccipienti

Ciascuna compressa rivestita con film di Fludara 10 mg contiene 74,75 mg di lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio condotto con Fludara per somministrazione endovenosa associato a pentostatina (deossicoformicina) per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) refrattaria si è evidenziata una inaccettabile alta incidenza di tossicità polmonare con esito mortale. Non è raccomandato quindi l'uso di Fludara associato a pentostatina.

L'efficacia terapeutica di Fludara può essere ridotta dall'uso contemporaneo di dipiridamolo e altri inibitori dell'uptake dell'adenosina.

Studi clinici ed esperimenti in vitro hanno dimostrato che, durante l'uso di Fludara in combinazione con citarabina, il picco di concentrazione di Ara-CTP (metabolita attivo della citarabina), così come la sua esposizione intracellulare (AUC), aumentavano nelle cellule leucemiche. Le concentrazioni plasmatiche dell'Ara-C e la quota di eliminazione dell'Ara-CTP non sono state coinvolte.

In una ricerca clinica, i parametri farmacocinetici dopo la somministrazione orale non sono risultati influenzati in maniera significativa dalla contemporanea assunzione di cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

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

Gravidanza

Dati preclinici nei ratti hanno dimostrato un trasferimento di Fludara e/o dei suoi metaboliti attraverso la placenta. I risultati di studi di embriotossicità con somministrazione intravenosa effettuati su ratti e conigli hanno indicato un potenziale teratogeno e letale per l'embrione a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).

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

Fludara non deve essere somministrato durante una gravidanza se non in caso di effettiva necessità (es. se il paziente è in pericolo di vita, mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico o casi in cui il trattamento non può essere evitato). Fludara può causare danni al feto. Il medico può considerare l'uso di Fludara solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.

Allattamento

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

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 rischio di reazioni avverse gravi a Fludara nei lattanti, Fludara è controindicato per le madri che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

Fludara può ridurre la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari, perché nei pazienti sono stati osservati ad esempio fatica, debolezza, disturbi visivi, confusione, agitazione e convulsioni.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sulla base dell'esperienza con Fludara, i più comuni effetti indesiderati comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni compresa la polmonite, tosse, febbre, fatica, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri effetti comunemente riportati sono: brividi di freddo, edema, malessere generale, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucositi, stomatiti e eruzioni cutanee. Gravi infezioni opportunistiche sono comparse in pazienti trattati con Fludara. Sono stati riferiti anche esiti letali di gravi eventi avversi.

Tabella delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	
Infezioni ed infestazioni	Infezioni/ Infezioni opportunistiche (come Riattivazione virale latente, es. Leucoencefalopatia progressiva multifocale, Herpes zoster virus, Epstein-Barr-virus), Polmonite			Disturbo linfoproliferativo (EBV-associato)	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Sindrome mielodisplastica e Leucemia mieloide acuta (principalmente associata a trattamento precedente, concomitante o seguente con agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi o irradiazione)			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, Anemia, Trombocitopenia	Mielosoppressione			
Disturbi del sistema immunitario			Disturbi autoimmuni (compresi Anemia emolitica autoimmune, Sindrome di Evan, Porpora trombocitopenica, emofilia acquisita, Pemfigo)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Sindrome da lisi tumorale (inclusi Insufficienza renale, Acidosi metabolica, Iperkaliemia, Ipocalcemia, Iperuricemia, Ematuria, Cristalluria di acido urico, Iperfosfatemia)		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	
Patologie del sistema nervoso		Neuropatia periferica	Confusione	Coma, Convulsioni, Agitazione	
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		Cecità, Neurite ottica, Neuropatia ottica	
Patologie cardiache				Insufficienza cardiaca, Aritmia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Tossicità polmonare (incluse Fibrosi polmonare, Polmonite, Dispnea)		
Patologie gastrointestinali	Vomito, Diarrea, Nausea	Stomatiti	Emorragie gastrointestinali, Alterazione degli enzimi pancreatici		
Patologie epatobiliari			Alterazione degli enzimi epatici		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Tumore della pelle, Necrolisi epidermica tossica (tipo di Lyell), Sindrome di Stevens-Johnson	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	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 elencate, ma devono comunque essere tenute in considerazione. I termini degli eventi avversi sono basati sulla versione 12.0 di MedDRA.

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

Esperienza postmarketing con frequenza non nota:

- Patologie del sistema nervoso
 - Emorragia cerebrale.
 - Leucoencefalopatia (vedere paragrafo 4.4).
 - Leucoencefalopatia tossica acuta (vedere paragrafo 4.4).
 - Sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS) (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
 - Emorragia del polmone
- Patologie renali ed urinarie
 - Cistite emorragica

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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Elevate dosi di Fludara somministrate per via endovenosa sono state associate a leucoencefalopatia (LE), leucoencefalopatia tossica acuta (ATL), o a sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). I sintomi possono includere mal di testa, nausea e vomito, convulsioni, disturbi della vista come perdita della vista, alterazioni sensoriali, e deficit neurologici focali. Ulteriori effetti possono includere neurite ottica e papillite, confusione, sonnolenza, agitazione, paraparesi/quadriparesi, spasticità muscolare, incontinenza, tossicità irreversibile a carico del SNC caratterizzata da cecità ritardata, coma e morte. Dosi elevate sono inoltre associate a grave trombocitopenia e neutropenia dovute a mielosoppressione. Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di Fludara. In tale evenienza si consiglia di interrompere la somministrazione del farmaco e di instaurare una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici e immunomodulatori, analoghi della purina.

Codice ATC: L01BB05

Meccanismo d'azione

Fludara contiene fludarabina fosfato, 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 deossicitidin-chinasi nella forma attiva trifosfato, 2-F-ara-ATP. Questo metabolita è un inibitore della ribonucleotide reductasi, della DNA polimerasi α/δ ed ε, della DNA primasi e ligasi, inibendo quindi la sintesi del DNA. Inoltre inibisce parzialmente la RNA polimerasi II e la conseguente riduzione nella sintesi proteica.

Sebbene alcuni aspetti del meccanismo d'azione della 2-F-ara-ATP non siano ancora stati chiariti, si può ritenere che le azioni sul DNA, RNA e sulla sintesi proteica complessivamente contribuiscano all'inibizione della crescita cellulare, essendo l'inibizione della sintesi del DNA il fattore dominante. 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 caratteristica dell'apoptosi.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio di fase III in pazienti affetti da B-LLC non precedentemente trattati, che confrontava il trattamento con Fludara verso clorambucile (40 mg/m² per 4 settimane) rispettivamente su 195 e 199 pazienti, ha evidenziato i seguenti risultati: percentuali di risposte globali e risposte complete più elevate nel gruppo di pazienti trattati che hanno ricevuto come 1^a linea di trattamento Fludara rispetto a clorambucile (differenza statisticamente significativa: 61,1% vs 37,6% e 14,9% vs. 3,4%); una differenza statisticamente significativa è stata evidenziata anche per la durata della risposta (19 vs 12,2 mesi) e il tempo alla progressione (17 vs 13,2 mesi), più protratte nei pazienti trattati con Fludara. La mediana della sopravvivenza nei due gruppi di pazienti è stata di 56,1 mesi per Fludara e di 55,1 mesi per il clorambucile; è risultata non significativa anche la differenza del performance status. La percentuale di pazienti che ha evidenziato manifestazioni tossiche era paragonabile nel gruppo di pazienti trattati con Fludara (89,7%) e quelli trattati con clorambucile (89,9%). Mentre la differenza di incidenza globale di tossicità ematologica tra i due gruppi di trattamento non è stata significativa, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con Fludara ha evidenziato tossicità sui leucociti (p=0,0054) e linfociti (p=0,0240) rispetto a quelli trattati con clorambucile.

La percentuale di pazienti che ha manifestato nausea, vomito e diarrea è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Fludara (rispettivamente p< 0,0001, p< 0,0001 e p=0,0489) in confronto a quello trattato con clorambucile. Tossicità a livello epatico sono state anche riportate per percentuali di pazienti significativamente inferiori (p=0,0487) nel gruppo Fludara rispetto a quello clorambucile.

I pazienti che inizialmente hanno risposto al trattamento con Fludara hanno una buona probabilità di rispondere ad un ritrattamento con Fludara in monoterapia.

Uno studio randomizzato su Fludara vs. ciclofosfamide, adriamicina e prednisone (CAP) su 208 pazienti con LLC, stadio B o C secondo Binet, ha rilevato i seguenti risultati nel sottogruppo di 103 pazienti trattati precedentemente: la percentuale di risposta complessiva e di risposta completa era superiore con Fludara rispetto al CAP (rispettivamente del 45% contro il 26% e del 13% contro il 6%); la durata della risposta e il tempo di sopravvivenza complessiva erano simili con Fludara e CAP. Entro il periodo di trattamento previsto di 6 mesi, il numero di decessi era di 9 (Fludara) 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 Fludara e CAP in favore del CAP nel sottogruppo dei pazienti pretrattati allo stadio C secondo Binet.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

La farmacocinetica di fludarabina (2F-ara-A) è stata studiata dopo somministrazione endovenosa attraverso l'iniezione rapida di un bolo e infusione di breve durata così come a seguito di infusione continua e dopo dosaggio per via orale di fludarabina fosfato (Fludara, 2F-ara-AMP).

Non è stata trovata una chiara correlazione tra la farmacocinetica della 2F-ara-AMP e l'efficacia del trattamento su pazienti oncologici. Comunque, la presenza di neutropenia e di cambiamenti nell'ematocrito indicavano 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, la 2F-ara-ipossantina, che rappresenta il metabolita principale nel cane, è stato osservato nella specie umana, ma solo in misura minore.

Dopo infusione di una dose singola di 25 mg/m² di 2F-ara-AMP protratta 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 $79 \pm 40 \text{ ml/min/m}^2$ ($2,2 \pm 1,2 \text{ ml/min/kg}$) ed un volume medio di distribuzione (V_{ss}) di $83 \pm 55 \text{ l/m}^2$ ($2,4 \pm 1,6 \text{ l/kg}$). I dati hanno evidenziato un'elevata variabilità interindividuale.

Dopo somministrazione di fludarabina fosfato per via endovenosa e orale 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.

Dopo la somministrazione di fludarabina fosfato per via orale, i livelli massimi plasmatici di 2F-ara-A hanno raggiunto circa il 20 - 30% dei corrispondenti livelli osservati dopo somministrazione endovenosa alla fine dell'infusione e si sono verificati dopo 1-2 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità sistemica di 2F-ara-A è risultata del 50 - 65% dopo la somministrazione di dosi singole e ripetute ed è risultata simile dopo l'ingestione di una soluzione o di compresse a rilascio immediato.

Dopo l'assunzione contemporanea di 2F-ara-AMP e cibo, sono stati osservati un lieve aumento (< 10%) della biodisponibilità sistemica (AUC), una lieve diminuzione dei livelli massimi nel plasma (C_{max}) di 2F-ara-A ed un ritardo del raggiungimento della C_{max} ; le emivite terminali non erano influenzate.

Eliminazione

L'eliminazione di 2F-ara-A avviene in massima parte mediante l'escrezione renale. Il 40-60% della dose somministrata per via endovenosa viene eliminata attraverso le urine. In studi di bilancio della massa su animali da laboratorio condotti con ^3H -2F-ara-AMP, le sostanze radiomarcate sono state totalmente ritrovate nelle urine.

Caratteristiche nei pazienti

Soggetti con compromissione della funzionalità renale presentano una clearance totale ridotta, ad indicazione della necessità di ridurre la dose. Studi *in vitro* con proteine plasmatiche umane non hanno rivelato alcuna tendenza pronunciata da parte di 2F-ara-A a legarsi alle proteine.

Farmacocinetica cellulare di fludarabina trifosfato

La 2F-ara-A entra con meccanismo di trasporto attivo nelle cellule leucemiche, dove è rifosforilata a monofosfato e poi a difosfato e trifosfato. Il trifosfato 2F-ara-ATP è il maggior metabolita intracellulare ed il solo metabolita del quale sia nota l'attività citotossica. I livelli massimi di 2F-ara-ATP nei linfociti leucemici di pazienti con LLC sono stati osservati 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 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 correlazione lineare tra l'esposizione extracellulare alla 2F-ara-A (prodotto della concentrazione della 2F-ara-A e della durata dell'incubazione) e l'accumulo intracellulare del 2F-ara-ATP. L'eliminazione del 2F-ara-ATP dalle cellule bersaglio ha mostrato una mediana dei valori di emivita di 15 e 23 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

Negli studi di tossicità acuta, singole dosi di fludarabina fosfato hanno causato gravi sintomi di intossicazione, o morte, a dosaggi circa due ordini di grandezza superiori alla dose terapeutica. In conformità con la natura citotossica del farmaco sono stati influenzati il midollo osseo, il sistema linfatico, la mucosa gastrointestinale, il rene e le gonadi maschili. Nei pazienti sono stati osservati gravi effetti indesiderati a dosi più vicine alla dose terapeutica raccomandata (fattore 3-4) e hanno compreso grave neurotossicità, a volte con esito letale (vedere paragrafo 4.9).

Studi di tossicità sistemica dopo somministrazione ripetuta di fludarabina fosfato hanno evidenziato la comparsa degli effetti previsti sui tessuti in rapida proliferazione al di sopra di una dose soglia. La gravità delle manifestazioni morfologiche aumentava in rapporto alla dose ed alla durata del trattamento e le modificazioni osservate sono state in genere considerate reversibili. Per lo più, l'esperienza acquisita dall'uso terapeutico di Fludara depone per un profilo tossicologico comparabile nell'uomo, sebbene nei pazienti siano stati osservati ulteriori effetti indesiderati come ad es. la neurotossicità (vedere paragrafo 4.8).

Embriotossicità

I risultati degli studi di embriotossicità animale con somministrazione intravenosa condotti su ratti e conigli hanno indicato che la fludarabina fosfato è potenzialmente letale per l'embrione e teratogena, come dimostrato da malformazioni scheletriche, perdita di peso del feto e distacco post impianto. 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 Fludara è associato nell'uomo con un rischio teratogeno rilevante (vedi paragrafo 4.6).

Genotossicità potenziale, Cancerogenicità

La fludarabina fosfato ha indotto aberrazioni cromosomiche in un test citogenetico in vitro, danni al DNA in un test di scambio di cromatidi fratelli e ha aumentato 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 di Fludara 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.

Tollerabilità locale

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

La somiglianza della natura delle lesioni osservate nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione endovenosa o intragastrica negli studi preclinici supporta l'ipotesi che l'enterite indotta dalla fludarabina fosfato sia un effetto sistemico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

Film di rivestimento: ipromellosa, talco, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister contenenti 5 compresse ciascuno, formati da un foglio termoplastabile di poliammide/alluminio/polipropilene saldato con un foglio di alluminio. I blister sono confezionati in un contenitore per compresse in polietilene, fornito di un tappo a vite a prova di bambino in polipropilene. Confezioni: 15 o 20 compresse rivestite con film per contenitore per compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione e smaltimento

Fludara non deve essere manipolato da personale in stato di gravidanza.

Devono essere seguite le procedure per una corretta manipolazione. in accordo con le direttive locali per i farmaci citotossici. Eventuale materiale non utilizzato deve essere smaltito per incenerimento.

Il medicinale non utilizzato o i residui di prodotto devono essere distrutti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029552027 15 compresse rivestite con film in blister di PA/AL/PP/AL da 10 mg

AIC n. 029552039 20 compresse rivestite con film in blister di PA/AL/PP/AL da 10 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17.02.2003/20.08.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fludara 50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg fludarabina fosfato.

Un 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 bianco per la ricostituzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

Il trattamento di prima linea con Fludara deve essere iniziato solo in pazienti adulti con patologia avanzata, stadio Rai III/IV (stadio Binet C), o stadio Rai I/II (stadio Binet A/B), dove il paziente mostra i sintomi relativi alla malattia o è evidente la progressione della malattia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Fludara è di 25 mg di fludarabina fosfato per m² di superficie corporea somministrata quotidianamente 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 (vedere paragrafo 6.6).

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

La durata del trattamento dipende dal suo successo e dalla tollerabilità del farmaco.

Nei pazienti con LLC Fludara deve essere somministrato sino al raggiungimento della risposta migliore (remissione completa o parziale, generalmente 6 cicli) e poi il trattamento deve essere sospeso.

Pazienti con danno renale

Il dosaggio deve essere adattato per pazienti con riduzione della funzionalità renale. Qualora la clearance della creatinina sia compresa tra 30 e 70 ml/min., la dose deve essere ridotta fino al 50% e il quadro ematologico deve essere accuratamente monitorato per valutare la tossicità (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Fludara è controindicato se la clearance della creatinina è < 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione epatica
Non ci sono dati disponibili sull'uso di Fludara in pazienti con compromissione epatica. In tale gruppo di pazienti Fludara deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica
L'efficacia e la sicurezza di Fludara nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Perciò l'uso di Fludara non è raccomandato nei bambini.

• Anziani

Poiché i dati sull'uso di Fludara negli anziani (> 75 anni) sono limitati, si deve usare cautela nella somministrazione di Fludara a questi pazienti. In pazienti con età superiore ai 65 anni, la clearance della creatinina deve essere misurata (vedere "Pazienti con danno renale" e paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

Fludara deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato con esperienza nell'uso di terapie antineoplastiche.

È fortemente raccomandato che Fludara sia somministrato esclusivamente per via endovenosa. Non sono stati riportati casi in cui la somministrazione paravenosa di Fludara ha determinato reazioni avverse locali gravi. Tuttavia la somministrazione paravenosa accidentale deve essere evitata.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione del medicinale
Per le istruzioni sulla manipolazione e ricostituzione 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.
- Danno renale con una clearance della creatinina < 30 ml/min.
- 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 Fludara. In uno studio di fase I con somministrazione intravenosa 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 Fludara 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 Fludara. Pertanto, i pazienti in trattamento con Fludara devono essere attentamente monitorati per i segni di emolisi. In caso di emolisi si raccomanda di sospendere la terapia con Fludara. 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 Fludara 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. Nel corso di studi clinici di determinazione della dose nei quali Fludara è stato somministrato ad alte dosi in pazienti con leucemia acuta, sono stati osservati gravi effetti neurologici, comprendenti cecità, coma e morte. Tali 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/m²/die per 5-7 giorni) a quella consigliata. In pazienti trattati alle dosi raccomandate per il trattamento della LLC si è verificata grave tossicità a livello del sistema nervoso centrale raramente (coma, convulsioni e agitazione) o non comunemente (confusione) (vedere il paragrafo 4.8).

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

La somministrazione di Fludara può essere associata a leucoencefalopatia (LE), leucoencefalopatia tossica acuta (ATL), o a sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS).

Queste possono verificarsi:

- alla dose raccomandata
 - quando Fludara viene somministrato in seguito, o in associazione, a medicinali noti per essere correlati con LE, ATL, RPLS
 - o quando Fludara è somministrato in pazienti con altri fattori di rischio come irradiazione cranica o totale, trapianto di cellule ematopoietiche, malattia del trapianto contro l'ospite, danno renale o encefalopatia epatica.
- a dosi superiori rispetto alla dose raccomandata.

I sintomi di LE, ATL o RPLS possono includere mal di testa, nausea e vomito, convulsioni, disturbi della vista come perdita della vista, alterazioni sensoriali, e deficit neurologici focali. Ulteriori effetti possono includere neurite ottica, e papillite, confusione, sonnolenza, agitazione, paraparesi/quadruparesi, spasticità muscolare e incontinenza.

LE/ATL/RPLS possono essere irreversibili, pericolose per la vita, o fatali.

In caso di LE, ATL o RPLS sospette, il trattamento con fludarabina deve essere interrotto. I pazienti devono essere monitorati e devono essere sottoposti a *brain imaging*, preferibilmente utilizzando la risonanza magnetica (MRI). Se la diagnosi è confermata la terapia con fludarabina deve essere interrotta definitivamente.

- **Sindrome da lisi tumorale**

La sindrome da lisi tumorale si è manifestata in pazienti con LLC con grossa massa tumorale. Poiché Fludara 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, e può essere raccomandato il ricovero ospedaliero per questi pazienti durante il primo ciclo di trattamento.

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

Dopo trasfusione di sangue non irradiato, in pazienti trattati con Fludara 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 di tale malattia è stato fatale in molti casi. 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 Fludara dovranno ricevere esclusivamente sangue irradiato.

- **Tumore della cute**

In alcuni pazienti è stato osservato un peggioramento o riacutizzazione di preesistenti lesioni tumorali della cute nonché nuova insorgenza di tumore cutaneo durante o successivamente alla terapia con Fludara.

- **Stato di salute compromesso**

Nei pazienti con uno stato di salute compromesso, Fludara deve essere somministrato con precauzione e dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio. Ciò riguarda in particolare i

pazienti con grave compromissione della funzione midollare (trombocitopenia, anemia e/o granulocitopenia), immunodeficienza o anamnesi di infezioni opportunistiche.

- Danno renale

La clearance 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. Pazienti con ridotta funzionalità renale hanno dimostrato un'aumentata esposizione corporea totale (AUC di 2-F-ara-A). Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti con compromessa funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min). Fludara deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con riduzione 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 Fludara è controindicato se la clearance della creatinina è < 30 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

- Anziani

Poiché i dati relativi all'uso di Fludara in soggetti anziani (> 75 anni) sono limitati, deve essere usata prudenza nella somministrazione di Fludara in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni, la clearance della creatinina deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento. Vedere "Danno renale" e il paragrafo 4.2.

- Gravidanza

Fludara non deve essere somministrato durante una gravidanza se non in caso di effettiva necessità (es. se il paziente è in pericolo di vita, mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico o casi in cui il trattamento non può essere evitato). Fludara può causare danni al feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Il medico può considerare di usare Fludara solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.

Le donne devono evitare la gravidanza durante il trattamento con Fludara.

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

- Contraccezione

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

- Vaccinazione

Durante e dopo trattamento con Fludara devono essere evitate vaccinazioni con vaccini vivi.

- Possibilità di nuovi trattamenti dopo un trattamento iniziale con Fludara

Il passaggio al trattamento con clorambucile di pazienti non rispondenti ad un iniziale trattamento con Fludara deve essere evitato, in quanto la maggior parte dei pazienti resistenti a Fludara è risultata resistente al clorambucile.

- Eccipienti

Ciascun flaconcino di Fludara 50 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In uno studio clinico condotto con Fludara per somministrazione intravenosa, associato a pentostatina (deossicoformicina) per il trattamento di leucemie linfatiche croniche refrattarie (LLC) si è evidenziata un'inaccettabile alta incidenza di tossicità polmonare con esito mortale. Si sconsiglia quindi l'uso di Fludara associato a pentostatina.

L'efficacia terapeutica di Fludara può essere ridotta dall'uso di dipiridamolo e altri inibitori dell'uptake dell'adenosina.

Studi clinici ed esperimenti in vitro hanno dimostrato che, durante l'uso di Fludara in combinazione con citarabina, il picco di concentrazione intracellulare di Ara-CTP (metabolita attivo della citarabina), così come la sua esposizione intracellulare (AUC), aumentavano nelle cellule leucemiche. Le concentrazioni plasmatiche dell'Ara-C e la quota di eliminazione dell'Ara-CTP non sono state coinvolte.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

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

Gravidanza

Dati preclinici nei ratti hanno dimostrato un trasferimento di Fludara e/o dei suoi metaboliti attraverso la placenta. I risultati di studi di embriotossicità con somministrazione intravenosa effettuati su ratti e conigli hanno indicato un potenziale teratogeno e letale per l'embrione a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).

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

Fludara non deve essere somministrato durante una gravidanza se non in caso di effettiva necessità (es. se il paziente è in pericolo di vita, mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico o casi in cui il trattamento non può essere evitato). Fludara può causare danni al feto. Il medico può considerare l'uso di Fludara solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.

Allattamento

Non è noto se questo farmaco o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Vi è comunque evidenza dai dati preclinici che la fludarabina fosfato e i suoi metaboliti passano dal sangue materno al latte.

A causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi a Fludara nei lattanti, Fludara è controindicato per le madri che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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

Fludara può ridurre la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, poiché sono stati osservati ad esempio fatica, debolezza, disturbi visivi, confusione, agitazione e convulsioni.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sulla base dell'esperienza nell'uso di Fludara, i più comuni effetti indesiderati comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni compresa la polmonite, tosse, febbre, affaticamento, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri effetti comunemente riportati sono: brividi, edema, malessere generale, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucositi, stomatiti e eruzioni cutanee. Gravi infezioni opportunistiche sono comparse in pazienti trattati con Fludara. Sono stati riferiti anche esiti letali di gravi eventi avversi.

Tabella delle reazioni avverse

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 Fludara.

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni/ Infezioni opportunistiche (come Riattivazione virale latente, es. Leucoencefalopatia progressiva multifocale, Herpes zoster virus, Epstein-Barr-virus), Polmonite			Disturbo linfoproliferativo (EBV-associato)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Sindrome mielodisplastica e Leucemia mieloide acuta (principalmente associata a trattamento precedente, concomitante o seguente con agenti alchilanti, inibitori della topoisomerasi o irradiazione)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, Anemia, Trombocitopenia	Mielosoppressione		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Disturbi del sistema immunitario			Disturbi autoimmuni (compresi Anemia emolitica autoimmune, Sindrome di Evan, Porpora trombocitopenica, emofilia acquisita, Pemfigo)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Sindrome da lisi tumorale (inclusi Insufficienza renale, Acidosi metabolica, Iperkaliemia, Ipocalcemia, Iperuricemia, Ematuria, Cristalluria di acido urico, Iperfosfatemia)	
Patologie del sistema nervoso		Neuropatia periferica	Confusione	Coma, Convulsioni, Agitazione
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		Cecità, Neurite ottica, Neuropatia ottica
Patologie cardiache				Insufficienza cardiaca, Aritmia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Tossicità polmonare (incluse Fibrosi polmonare, Polmonite, Dispnea)	
Patologie gastrointestinali	Vomito, Diarrea, Nausea	Stomatiti	Emorragie gastrointestinali, Alterazione degli enzimi pancreatici	
Patologie epatobiliari			Alterazione degli enzimi epatici	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Tumore della pelle, Necrolisi epidermica tossica (tipo di Lyell), Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	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 elencate, ma devono comunque essere tenute in considerazione. I termini degli eventi avversi sono basati sulla versione 12.0 di MedDRA.

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

Esperienza postmarketing con frequenza non nota:

- **Patologie del sistema nervoso**
 - Emorragia cerebrale.
 - Leucoencefalopatia (vedere paragrafo 4.4).
 - Leucoencefalopatia tossica acuta (vedere paragrafo 4.4).
 - Sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4).
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**
 - Emorragia del polmone
- **Patologie renali ed urinarie**
 - Cistite emorragica

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/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Elevate dosi di Fludara sono state associate a leucoencefalopatia (LE), leucoencefalopatia tossica acuta (ATL), o a sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile (RPLS). I sintomi possono includere mal di testa, nausea e vomito, convulsioni, disturbi della vista come perdita della vista,

alterazioni sensoriali, e deficit neurologici focali. Ulteriori effetti possono includere neurite ottica e papillite, confusione, sonnolenza, agitazione, paraparesi/quadriparesi, spasticità muscolare, incontinenza, tossicità irreversibile a carico del SNC caratterizzata da cecità ritardata, coma e morte. Dosi elevate sono inoltre associate a grave trombocitopenia e neutropenia dovute a mielosoppressione.

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di Fludara. In tale evenienza si consiglia di interrompere la somministrazione del farmaco e di instaurare una terapia di sostegno.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, analoghi della purina.

Codice ATC: L01BB05

Meccanismo d'azione

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

Fludarabina fosfato viene rapidamente defosforilata a 2F-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 reductasi, 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 2-F-ara-ATP non siano ancora stati chiariti, si può ritenere che le azioni sul DNA, RNA e sulla sintesi proteica complessivamente contribuiscano all'inibizione della crescita cellulare, essendo l'inibizione della sintesi del DNA il fattore dominante. 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 caratteristica dell'apoptosi.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio di fase III in pazienti affetti da B-LLC non precedentemente trattati, che confrontava il trattamento con Fludara verso clorambucile (40 mg/m² per 4 settimane) rispettivamente su 195 e 199 pazienti, ha evidenziato i seguenti risultati: percentuali di risposte globali e risposte complete più elevate nel gruppo di pazienti trattati che hanno ricevuto come 1^a linea di trattamento Fludara rispetto a clorambucile (differenza statisticamente significativa: 61,1% vs 37,6% e 14,9% vs. 3,4%); una differenza statisticamente significativa è stata evidenziata anche per la durata della risposta (19 vs 12,2 mesi) e il tempo alla progressione (17 vs 13,2 mesi), più protratte nei pazienti trattati con Fludara. La mediana della sopravvivenza nei due gruppi di pazienti è stata di 56,1 mesi per Fludara e di 55,1 mesi per il clorambucile; è risultata non significativa anche la differenza del performance status. La percentuale di pazienti che ha evidenziato manifestazioni tossiche era paragonabile nel gruppo di pazienti trattati con Fludara (89,7%) e quelli trattati con clorambucile (89,9%). Mentre la differenza di incidenza globale di tossicità ematologica tra i due gruppi di trattamento non è stata significativa, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con Fludara ha evidenziato tossicità sui leucociti (p=0,0054) e linfociti (p=0,0240) rispetto a quelli trattati con clorambucile.

La percentuale di pazienti che ha manifestato nausea, vomito e diarrea è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Fludara (rispettivamente p < 0,0001, p < 0,0001 e p = 0,0489) in confronto a quello trattato con clorambucile. Tossicità a livello epatico sono state anche riportate per percentuali di pazienti significativamente inferiori (p=0,0487) nel gruppo Fludara rispetto a quello clorambucile.

I pazienti che inizialmente hanno risposto al trattamento con Fludara hanno una buona probabilità di rispondere ad un ritrattamento con Fludara in monoterapia.

Uno studio randomizzato su Fludara vs. ciclofosfamide, adriamicina e prednisone (CAP) su 208 pazienti con LLC, stadio B o C secondo Binet, ha rilevato i seguenti risultati nel sottogruppo di 103 pazienti trattati precedentemente: la percentuale di risposta complessiva e di risposta completa era superiore con Fludara rispetto al CAP (rispettivamente del 45% contro il 26% e del 13% contro il 6%); la durata della risposta e il tempo di sopravvivenza complessiva erano simili con Fludara e CAP. Entro il periodo di trattamento previsto di 6 mesi, il numero di decessi era di 9 (Fludara) 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 Fludara e CAP in favore del CAP nel sottogruppo dei pazienti pretrattati allo stadio C secondo Binet.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

La farmacocinetica di fludarabina (2F-ara-A) è stata studiata dopo somministrazione endovenosa attraverso l'iniezione rapida di un bolo e infusione di breve durata così come a seguito di infusione continua e dopo dosaggio per via orale di fludarabina fosfato (Fludara, 2F-ara-AMP).

Non è stata trovata una chiara correlazione tra la farmacocinetica della 2F-ara-AMP e l'efficacia del trattamento su pazienti con tumori.

Comunque, la presenza di neutropenia e di cambiamenti nell'ematocrito indicavano 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, la 2F-ara-ipoxantina, che nel cane rappresenta il metabolita principale, è stato osservato nell'uomo solo a dosi minori.

Dopo infusione di una dose singola di 25 mg/m² di 2F-ara-AMP protratta per 30 minuti in pazienti con LLC la concentrazione plasmatica massima di 2F-ara-A ha raggiunto il valore medio di 3,5 - 3,7 µM al termine dell'infusione. I corrispondenti livelli di 2F-ara-A dopo la quinta dose hanno evidenziato un modesto accumulo con livelli massimi medi di 4,4 - 4,8 µM al termine dell'infusione. Nel corso di un trattamento di 5 giorni consecutivi i livelli plasmatici sono aumentati di un fattore 2. Un accumulo di 2F-ara-A dopo parecchi cicli di trattamento può essere escluso. Dopo il picco i livelli plasmatici si sono ridotti con un andamento trifasico con una emivita iniziale di circa 5 minuti, intermedia di 1-2 ore e terminale di circa 20 ore.

Un confronto tra studi sulla farmacocinetica della 2F-ara-A ha mostrato un valore medio della clearance plasmatica totale (CL) di 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) ed un volume medio di distribuzione (V_{ss}) di 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 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 un comportamento lineare con la dose.

Eliminazione

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 di bilancio della massa su animali da laboratorio condotti con ^3H -2F-ara-AMP le sostanze radiomarcate sono state totalmente ritrovate nelle urine.

Caratteristiche nei pazienti
Soggetti con compromessa funzionalità renale presentano una ridotta clearance totale, ciò indica la necessità di diminuire la dose di farmaco in tali pazienti. Sperimentazioni in vitro con proteine plasmatiche umane non hanno evidenziato alcuna tendenza rilevante al legame proteico per la 2F-ara-A.

Farmacocinetica cellulare della fludarabina trifosfato

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

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

Negli studi di tossicità acuta, singole dosi di fludarabina fosfato hanno causato gravi sintomi di intossicazione o morte, a dosaggi circa due ordini di grandezza superiori alla dose terapeutica. In conformità con la natura citotossica del farmaco sono stati influenzati il midollo osseo, il sistema linfatico, la mucosa gastrointestinale, il rene e le gonadi maschili. Sono stati osservati nei pazienti gravi effetti collaterali a dosi più vicine alla dose terapeutica (fattore 3-4) e hanno compreso grave neurotossicità a volte con esito letale (vedere paragrafo 4.9).

Studi di tossicità sistemica dopo somministrazione ripetuta di fludarabina fosfato hanno evidenziato la comparsa degli effetti previsti sui tessuti in rapida proliferazione al di sopra di una dose soglia. La gravità delle manifestazioni morfologiche aumentava in rapporto alla dose ed alla durata del trattamento e le modificazioni osservate sono state in genere considerate reversibili. Per lo più, l'esperienza acquisita dall'uso terapeutico di Fludara depone per un profilo tossicologico comparabile nell'uomo, sebbene nei pazienti siano stati osservati ulteriori effetti indesiderati come ad es. la neurotossicità (vedere paragrafo 4.8).

Embriotossicità

I risultati degli studi di embriotossicità animale con somministrazione intravenosa condotti su ratti e conigli hanno indicato che la fludarabina fosfato è potenzialmente letale per l'embrione e teratogena, come dimostrato da malformazioni scheletriche, perdita di peso del feto e distacco post impianto. 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 Fludara è associato nell'uomo con un rischio teratogeno rilevante (vedere paragrafo 4.6).

Potenziale genotossico e cancerogeno

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 mutagenicità. Non sono stati condotti studi specifici sulla possibilità di Fludara 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.

Tollerabilità locale

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

Sodio idrossido (per portare il pH a 7,7).

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3. Periodo di validità

Flaconcino sigillato:

3

anni.

Soluzione ricostituita e diluita

La stabilità chimico-fisica dopo ricostituzione è stata dimostrata per 7 giorni a 4°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono eccedere le 24 ore da 2°C a 8°C o le 8 ore a temperatura ambiente.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito o diluito, vedere paragrafo 6.3

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro incolore di Tipo I da 10 ml contenenti ciascuno 50 mg di fludarabina fosfato.

Confezione: 5 flaconcini per scatola.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

- Ricostituzione

Fludara deve essere preparato per l'uso parenterale, aggiungendo acqua sterile per preparazioni iniettabili in condizioni di sterilità. Una volta ricostituita con 2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili la polvere deve dissolversi completamente entro 15 secondi. 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 richiesta (calcolata sulla base della superficie corporea del paziente) è raccolta in una siringa.

Per iniezione endovenosa in bolo questa dose viene successivamente diluita in 10 ml di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Alternativamente, per infusione, la dose richiesta può essere diluita in 100 ml di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e infusa in circa 30 minuti.

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

- Ispezione prima dell'uso

La soluzione ricostituita è chiara e incolore. Deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni chiare e incolori, senza corpuscoli. Fludara non deve essere usato in caso di confezionamento difettoso.

- Manipolazione ed eliminazione

Fludara non deve essere maneggiato da personale in stato di gravidanza.

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione e eliminazione, in accordo alle linee guida usate per i farmaci citotossici.

Si raccomanda comunque cautela nella preparazione e manipolazione della soluzione di Fludara. E' consigliato l'uso di guanti di lattice 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. Si deve evitare l'esposizione per inalazione.

Il prodotto è monodose. Qualunque residuo di medicinale o materiale di scarto venuto a contatto con Fludara deve essere distrutto in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029552015 5 flaconcini 50 mg soluzione iniettabile o per infusione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01.03.1995/11 agosto 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco