

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fludarabine Accord, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu.

Każda fiolka o objętości 2 ml zawiera 50 mg fludarabiny fosforanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml zawiera < 1 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Roztwór przejrzysty, bezbarwny lub lekko brązowawo-żółty bez widocznych cząstek stałych.

pH roztworu: 6,0-7,1

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (ang. *Chronic Lymphocytic Leukaemia* – CLL,) u dorosłych pacjentów z wystarczającą rezerwą szpikową.

Leczenie fludarabiną jako leczenie pierwszego wyboru należy podejmować tylko u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeśli u pacjenta występują objawy choroby lub cechy progresji choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 25 mg fludarabiny fosforanu /m² powierzchni ciała (pc.), podawane dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28 dni (patrz także punkt 6.6).

Wymaganą dawkę odtworzonego roztworu (wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta) nabiera się do strzykawki i rozcieńcza do jednorazowego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Zamiennie, wymaganą dawkę pobraną do strzykawki można rozcieńczyć w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podać w infuzji przez około 30 minut.

Czas leczenia zależy od powodzenia terapii i tolerancji leczenia.

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zaleca się podawanie fludarabiny aż do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa remisja choroby, zwykle 6 cykli), a następnie lek należy odstawić.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawki należy dostosować u pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Jeżeli klirens kreatyniny wynosi od 30 do 70 ml/min, dawkę należy zmniejszyć do 50% i dokładnie monitorować parametry hematologiczne w celu oceny toksyczności (patrz punkt 4.4).

Leczenie fludarabiną jest przeciwwskazane w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania fludarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów fludarabinę należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania fludarabiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dane dotyczące stosowania fludarabiny u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas podawania fludarabiny w tej grupie pacjentów.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat należy oznaczyć klirens kreatyniny (patrz podpunkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” oraz punkt 4.4).

Sposób podawania

Fludarabinę należy podawać pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

Zaleca się, aby fludarabinę podawać wyłącznie dożylnie. Nie odnotowano przypadków, w których pozazyłne podanie fludarabiny doprowadziło do ciężkich miejscowych działań niepożądanych. Należy jednak unikać niezamierzonego podania pozazylnego.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem produktu leczniczego

Informacje dotyczące odtwarzania i postępowania z produktem przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Niewyrównana niedokrwistość hemolityczna.
- Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych fludarabiną opisywano ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię. W badaniu fazy I u pacjentów dorosłych z guzem litym mediana czasu do osiągnięcia nadiru wynosiła 13 dni (zakres od 3 do 25 dni)

w odniesieniu do granulocytów i 16 dni (zakres od 2 do 32 dni) w odniesieniu do płytek krwi. U większości pacjentów wyjściowe parametry hematologiczne były zmniejszone z powodu choroby lub wcześniejszej terapii mielosupresyjnej.

Może być widoczna kumulacyjna mielosupresja. Wprawdzie mielosupresja indukowana chemioterapią jest często odwracalna, jednak podawanie fludarabiny fosforanu wymaga uważnego monitorowania hematologicznego.

Fludarabiny fosforan jest silnie działającym lekiem przeciwnowotworowym o potencjalnie znaczących toksycznych działaniach niepożądanych. Należy obserwować, czy u leczonych pacjentów nie występują objawy toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej. Zaleca się okresową kontrolę morfologii krwi obwodowej, w celu wykrycia niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości.

U dorosłych pacjentów obserwowano kilka przypadków ciężkiej trójliniowej hipoplazji szpiku kostnego lub aplazji, skutkującej pancytopenią, niekiedy zakończonych zgonem. Czas trwania klinicznie istotnej cytopenii w udokumentowanych przypadkach wynosił od około 2 miesięcy do około roku. Te epizody występowały zarówno u pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych.

Tak jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fludarabiny fosforanu, jeśli rozważa się wykonanie w przyszłości pobrania hematopoetycznych komórek macierzystych.

Zaburzenia autoimmunologiczne

Niezależnie od zaburzeń autoimmunologicznych w wywiadzie i od wyników testu Coombsa, u pacjentów w trakcie lub po zakończeniu leczenia fludarabiną obserwowano zagrażające życiu lub w niektórych przypadkach zakończone zgonem powikłania autoimmunologiczne (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów z niedokrwistością hemolityczną po ponownym podaniu fludarabiny występował nawrót procesu hemolitycznego. Należy obserwować, czy u pacjentów leczonych fludarabiną nie występuje hemoliza.

W przypadku hemolizy zaleca się przerwanie leczenia fludarabiną. Najczęściej stosowanym leczeniem w przypadku autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej jest przetoczenie krwi (naświetlonej, patrz powyżej) oraz podanie steroidów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby fludarabinę należy stosować ostrożnie, ponieważ może wywoływać hepatotoksyczność. Fludarabinę należy podawać tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Takich pacjentów należy uważnie kontrolować, czy nie wystąpi nasilona toksyczność i odpowiednio modyfikować dawkę lub przerwać leczenie (patrz także punkt 4.2).

Neurotoksyczność

Nie jest znany wpływ przewlekłego podawania fludarabiny na ośrodkowy układ nerwowy. Niemniej jednak, w niektórych badaniach z względnie długim czasem leczenia, pacjenci dobrze tolerowali zalecaną dawkę nawet do 26 kursów leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów neurologicznych.

W badaniach określających zakres dawkowania, podczas których podawano duże dawki fludarabiny dożylnie pacjentom z ostrą białaczką, dochodziło do ciężkich zaburzeń neurologicznych, w tym do ślepoty, śpiączki i zgonów. Objawy występowały w ciągu 21 do 60 dni od ostatniej dawki. Tak ciężkie działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy występowało u 36% pacjentów leczonych dawkami około 4-krotnie większymi (96 mg/m² p.c. na dobę przez 5–7 dni) niż zalecane. U pacjentów leczonych dawkami mieszczącymi się w zakresie dawkowania zalecanego w CLL ciężkie działanie

toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy (śpiączka, drgawki i pobudzenie) występowało rzadko lub niezbyt często (splątanie) (patrz punkt 4.8).

W badaniach po wprowadzeniu fludarabiny do obrotu odnotowano występowanie neurotoksyczności wcześniej bądź później niż w badaniach klinicznych.

Podawanie fludarabiny może wiązać się z występowaniem leukoencefalopatii (LE), ostrej toksycznej leukoencefalopatii (ATL) oraz zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS).

Mogą one wystąpić:

- w zalecanej dawce
- kiedy fludarabina jest podawana po lub w połączeniu z lekami, które mają związek z występowaniem LE, ATL i RPLS,
- kiedy fludarabina jest stosowana u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak naświetlanie głowy lub całego ciała, transplantacja komórek krwiotwórczych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zaburzenia czynności nerek lub encefalopatia wątrobowa,
- w dawkach większych niż zalecane.

Objawy LE, ATL i RPLS mogą obejmować: ból głowy, nudności i wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku, zaburzenia świadomości i ogniskowe deficyty neurologiczne. Ponadto może wystąpić zapalenie nerwu wzrokowego i tarczy nerwu wzrokowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, paraplegia/tetraplegia, spastyczność mięśni i nietrzymanie moczu. LE /ATL/RPLS mogą być nieodwracalne, zagrażające życiu lub śmiertelne.

W przypadku podejrzenia LE, ATL lub RPLS należy przerwać leczenie fludarabiną. Pacjenci powinni być monitorowani oraz poddani badaniom obrazowym mózgu, najlepiej z wykorzystaniem MRI. Jeśli rozpoznanie zostanie potwierdzone, leczenie fludarabiną powinno zostać przerwane na stałe.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów z dużymi guzami opisano zespół rozpadu guza. Ponieważ fludarabina może indukować odpowiedź już w pierwszym tygodniu leczenia, należy zastosować środki ostrożności u pacjentów obarczonych ryzykiem tego powikłania. Podczas pierwszego cyklu leczenia u tych pacjentów może być zalecana hospitalizacja.

Reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi związana z transfuzją krwi

Po podaniu nienaświetlanej krwi pacjentom leczonym fludarabiną obserwowano związaną z tym zabiegiem reakcję przeszczep przeciw gospodarzowi (reakcję przetoczonych immunokompetentnych limfocytów przeciwko gospodarzowi). Często prowadziło to do zgonu chorego. Z tego względu, aby zminimalizować ryzyko reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi związanej z przetoczeniem krwi, pacjenci wymagający przetoczenia krwi, którzy są lub byli leczeni fludarabiną, powinni otrzymywać tylko naświetlaną krew.

Rak skóry

U niektórych pacjentów podczas leczenia fludarabiną lub po jego zakończeniu obserwowano pogorszenie lub zaostrzenie wcześniejszych nowotworowych zmian skórnych lub wystąpienie nowych ognisk raka skóry.

Zły stan ogólny

U pacjentów w złym stanie ogólnym, fludarabinę należy stosować ostrożnie i po uważnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego (małopłytkowość, niedokrwistość i (lub) granulocytopenia), niedoborem odporności lub z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens głównego metabolitu 2-F-ara-A wykazuje korelację z klirensem kreatyniny, co

wskazuje na znaczenie nerkowej drogi eliminacji związku. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje zwiększona ekspozycja na lek (AUC 2F-ara-A). Dane kliniczne na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) są ograniczone.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek fludarabinę należy podawać z ostrożnością. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 70 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 50% i pacjenta należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.2). Leczenie fludarabiną jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dane dotyczące stosowania fludarabiny u osób w podeszłym wieku (>75 lat) są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas podawania fludarabiny tym pacjentom.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić klirens kreatyniny, patrz podpunkt „Zaburzenia czynności nerek” w punkcie 4.2.

Ciąża

Fludarabiny nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacji zagrożenia życia, braku innej, bezpieczniejszej metody leczenia bez zmniejszenia skuteczności, braku możliwości uniknięcia leczenia). Fludarabina może uszkadzać płód (patrz punkty 4.6 i 5.3). Lekarz przepisujący fludarabinę może rozważyć jej podanie tylko w sytuacji, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia fludarabiną.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym oraz płodni mężczyźni podczas leczenia (a także do 6 miesięcy po jego zakończeniu) muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Szczepienia

Podczas leczenia fludarabiną i po jego zakończeniu należy unikać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Schematy ponownego leczenia po leczeniu początkowym fludarabiną

Należy unikać zamiany początkowego leczenia fludarabiną na chlorambucyl u pacjentów opornych na fludarabinę, ponieważ większość chorych opornych na fludarabinę wykazuje również oporność na chlorambucyl.

Substancje pomocnicze

Każda fiolka produktu leczniczego Fludarabine Accord 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg)/ml, można więc uznać, że praktycznie go nie zawiera.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas badań klinicznych, kiedy w leczeniu opornych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) stosowano fludarabinę w skojarzeniu z pentostatyną (deoksykoformycyną), stwierdzono nieakceptowalnie dużą częstość toksyczności płucnej zakończonej zgonem. W związku z tym nie zaleca się stosowania fludarabiny w skojarzeniu z pentostatyną.

Dipirydamol i inne inhibitory wychwytu adenozyiny mogą zmniejszać skuteczność terapeutyczną fludarabiny.

Obserwacje kliniczne oraz badania *in vitro* wykazały, że podczas leczenia fludarabiną w skojarzeniu z cytarabiną zarówno maksymalne wewnątrzkomórkowe stężenie, jak ekspozycja wewnątrzkomórkowa Ara-CTP (czynnego metabolitu cytarabiny) w komórkach białaczkowych zwiększają się. Stężenie Ara-C w osoczu i szybkość eliminacji Ara-CTP nie były zmienione.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Zarówno aktywne płciowo kobiety w wieku rozrodczym jak i mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia fludarabiny fosforanem oraz co najmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Dane z badań nieklinicznych na szczurach wykazały przenikanie fludarabiny i (lub) metabolitów przez łożysko. Wyniki badań działania toksycznego na płód po podaniu dożylnym dawek terapeutycznych u szczurów i królików wskazują na możliwość obumarcia zarodków i możliwe działanie uszkodzające płód (patrz punkt 5.3).

Dane na temat stosowania fludarabiny u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży są bardzo ograniczone.

Nie należy stosować fludarabiny fosforanu podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacji zagrożenia życia, braku innej, bezpieczniejszej metody leczenia bez zmniejszenia jego skuteczności, braku możliwości uniknięcia leczenia). Fludarabina może powodować uszkodzenia płodu. Lekarze przepisujący fludarabinę mogą rozważyć jej zastosowanie jedynie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Niemniej jednak, istnieją dowody z badań nieklinicznych, że fludarabiny fosforan i (lub) jego metabolity przenikają z krwi matki do mleka.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych fludarabiny u karmionego dziecka, nie należy stosować fludarabiny u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fludarabina może ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ obserwowano reakcje takie, jak: zmęczenie, osłabienie, zaburzenia widzenia, splątanie, pobudzenie i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W oparciu o doświadczenie ze stosowania fludarabiny, najczęściej występujące działania niepożądane obejmują zahamowanie szpiku kostnego (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość), zakażenia, w tym zapalenie płuc, kaszel, gorączkę, zmęczenie, osłabienie, nudności, wymioty i biegunkę. Do innych często zgłaszanych działań niepożądanych należą: dreszcze, obrzęki, złe samopoczucie, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia, brak łaknienia, zapalenie błony śluzowej, w tym jamy ustnej i wysypka skórna. U pacjentów leczonych fludarabiną występują ciężkie zakażenia oportunistyczne. Opisano zgony spowodowane ciężkimi działaniami niepożądanymi.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania są podane w oparciu o dane z badań klinicznych, bez względu na związek przyczynowo-skutkowy z fludarabiną. Działania niepożądane występujące rzadko zgłoszono głównie po wprowadzeniu fludarabiny do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia/ zakażenia oportunistyczne (w tym reaktywacja wirusa utajonego, np. postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, półpasiec, wirus Epsteina i Barr), zapalenie płuc			Zaburzenia limfoproliferacyjne (związane z EBV)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (głównie związana z wcześniejszym, jednoczesnym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub naświetlaniami)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość	Zahamowanie czynności szpiku kostnego			
Zaburzenia układu immunologicznego			Zaburzenia autoimmunologiczne (w tym niedokrwistość autoimmunologiczna, zespół Evansa, zakrzepowa		

			plamica małopłytkowa, nabyta hemofilia, pęcherzyca)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zespół rozpadu guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, krwiomocz, wydalanie kryształów moczanowych z moczem, hiperfosfatemia)		
Zaburzenia układu nerwowego		Neuropatia obwodowa	Splątanie	Śpiączka, napady drgawkowe, pobudzenie	Krwotok wewnątrzmożgowy, leukoencefalopatia (patrz punkt 4.4), ostra toksyczna leukoencefalopatia (patrz punkt 4.4), zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		Ślepota, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego	
Zaburzenia serca				Niewydolność serca, zaburzenia rytmu	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		Toksyczne działanie na płuca (w tym włóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność)		Krwotok płucny

Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności	Zapalenie błony jamy ustnej	Krwawienia z przewodu pokarmowego, zmiany aktywności enzymów trzustkowych		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zmiany aktywności enzymów wątrobowych		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka		Rak skóry, martwica toksyczna naskórka (o typie Lyella), zespół Stevensa-Johnsona	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany miejscu podania	Gorączka, zmęczenie, osłabienie	Obrzęk, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie			

W celu opisanego działania niepożądanego zastosowano najbardziej odpowiedni termin systemu MedDRA. Należy brać także pod uwagę synonimy lub podobne stany niewymienione powyżej. Opis działań niepożądanych został przygotowany w oparciu o terminologię MedDRA wersja 16.1

W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane wymieniono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dużych dawek fludarabiny miało związek z występowaniem leukoencefalopatii, ostrej toksycznej leukoencefalopatii lub zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Objawy mogą obejmować ból głowy, nudności i wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia, takie jak utrata

wzroku, zaburzenia świadomości oraz ogniskowe deficyty neurologiczne. Ponadto może wystąpić zapalenie nerwu wzrokowego i tarczy nerwu wzrokowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, paraplegia/tetraplegia, spastyczność mięśni, nietrzymanie moczu, paraplegia/tetraplegia, nieodwracalne działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy, charakteryzujące się opóźnioną ślepotą, śpiączką i prowadzące do zgonu. Duże dawki mają też związek z ciężką małopłytkowością i neutropenią wskutek zahamowania szpiku kostnego.

Nie jest znana swoista odtrutka w razie przedawkowania fludarabiny. Postępowanie polega na przerwaniu podawania produktu leczniczego i zastosowaniu terapii podtrzymującej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi puryny
kod ATC: L01B B05

Mechanizm działania

Fludarabina zawiera fludarabiny fosforan, rozpuszczalny w wodzie fluorowany nukleotydowy analog przeciwwirusowego produktu leczniczego, widarabiny, 9-β-D-arabinofuranozyladeninę (ara-A), która jest stosunkowo oporna na dezaminację spowodowaną przez dezaminazę adenozynową.

Fludarabiny fosforan ulega szybkiej defosforylacji do 2F-ara-A, który jest wychwytywany przez komórki, a następnie w ich wnętrzu fosforylowany przez kinazę deoksycytydynową do czynnego trifosforanu 2F-ara-ATP. Wykazano, że metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę DNA α/δ i ε, primazę DNA i ligazę DNA, hamując w ten sposób syntezę DNA. Ponadto, dochodzi do częściowego hamowania polimerazy II RNA, co pociąga za sobą zmniejszenie syntezy białka.

Chociaż nie poznano jeszcze w pełni mechanizmu działania 2F-ara-ATP, zakłada się, że jego wpływ na syntezę DNA, RNA i białek przyczynia się do zahamowania podziału komórek, przy czym rolę dominującą odgrywa zablokowanie syntezy DNA. Dodatkowo, wykazano w trakcie badań *in vitro*, że ekspozycja limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje silną fragmentację DNA i śmierć komórek typową dla apoptozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W toku badań fazy III u pacjentów z dotychczas nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową typu B porównywano leczenie fludarabiną i leczenie chlorambucylem (40 mg/m² p.c. co 4 tygodnie).

W grupach liczących odpowiednio 195 i 199 pacjentów stwierdzono następujący wynik końcowy: łączna częstość odpowiedzi i częstość pełnej odpowiedzi po leczeniu fludarabiną jako lekiem pierwszego rzutu była statystycznie znamienne wyższa niż po chlorambucylu (odpowiednio 61,1% wzgl. 37,6% i 14,9% wzgl. 3,4%). W grupie fludarabiny stwierdzono też statystycznie znamienne dłuższy czas trwania odpowiedzi (19 wzgl. 12,2 miesiąca) oraz czas do wystąpienia progresji (17 wzgl. 13,2 miesiąca). Mediana przeżycia w obu grupach pacjentów wyniosła 56,1 miesięcy dla fludarabiny i 55,1 miesięcy dla chlorambucylu. W obu grupach nie stwierdzono różnicy sprawności pacjentów. Odsetek pacjentów uskarżających się na objawy toksyczności był porównywalny w grupie otrzymującej fludarabinę (89,7%) i leczonej chlorambucylem (89,9 %). Choć łączna częstość tych objawów ze strony układu krwiotwórczego w obu grupach nie różniła się istotnie, u znamienne większego odsetka pacjentów otrzymujących fludarabinę – w porównaniu z grupą chlorambucylu – występowały odczyny toksyczne ze strony krwinek białych (p = 0,0054) i ze strony limfocytów (p = 0,0240). Odsetek pacjentów uskarżających się na nudności, wymioty i biegunkę był znamienne mniejszy w grupie fludarabiny (odpowiednio p <0,0001, p <0,0001 i p=0,0489) w porównaniu z grupą chlorambucylu. Stwierdzono też, że objawy działania toksycznego ze strony wątroby dotyczyły znamienne mniejszego (p=0,0487) odsetka pacjentów z grupy fludarabiny

w porównaniu z grupą chlorambucylu.

Pacjenci, którzy wstępnie reagowali na fludarabinę, mają szansę ponownej odpowiedzi na monoterapię fludarabiną.

W randomizowanym badaniu klinicznym nad fludarabiną w porównaniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (schemat CAP), którym objęto 208 pacjentów z CLL w stadium B lub C według klasyfikacji Bineta, uzyskano w podgrupie 103 poprzednio leczonych pacjentów następujące wyniki: ogólna liczba odpowiedzi i liczba całkowitej odpowiedzi była wyższa po fludarabinie niż po CAP (odpowiednio 45% wzgl. 26% i 13% wzgl. 6%); czas trwania odpowiedzi i ogólna przeżywalność po fludarabinie i po CAP były podobne. W założonym 6-miesięcznym okresie leczenia liczba zgonów wyniosła 9 (w grupie fludarabiny) wzgl. 4 (w grupie CAP).

W podgrupie wcześniej leczonych pacjentów w stadium C według klasyfikacji Bineta, analizy krzywej przeżywalności uzyskanej *post hoc* na podstawie danych z okresu do 6 miesiąca od początku leczenia wykazały różnicę na korzyść leczonych CAP w porównaniu z fludarabiną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne fludarabiny (2F-ara-A) w osoczu i w moczu

Właściwości farmakokinetyczne 2F-ara-A badano po dożylnym wstrzyknięciu pojedynczej dawki (bolus) i po krótkotrwałej infuzji, jak i po ciągłej infuzji fludarabiny fosforanu (fludarabina, 2F-ara-AMP).

Nie stwierdzono wyraźnego związku między farmakokinetyką 2F-ara-A i skutecznością leczenia chorych na raka. Jednakże, występowanie neutropenii i zmiany hematokrytu wskazują, że cytotoksyczność fludarabiny fosforanu hamuje hematopoezę w sposób zależny od dawki.

Dystrybucja i metabolizm

2F-ara-AMP to rozpuszczalny w wodzie prekursor leku, który w organizmie człowieka szybko i w stosunku ilościowym jest defosforylowany do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A).

Inny metabolit 2F-ara-hipoksantyna, który stanowi czynny metabolit u psów występuje u ludzi, tylko w niewielkiej ilości.

Po infuzji jednej dawki 25 mg 2F-ara-AMP/m² powierzchni ciała przez 30 minut u pacjenta z CLL uzyskuje się pod koniec infuzji maksymalne stężenie 2F-ara-A w osoczu wynoszące 3,5–3,7 μM. Odpowiadające temu stężenia 2F-ara-A po piątej dawce wykazują umiarkowaną akumulację, także pod koniec infuzji średnie stężenie maksymalne wynosi 4,4–4,8 μM. W trakcie 5-dniowego leczenia najmniejsze stężenie 2F-ara-A w osoczu wzrasta o współczynnik około 2. Można wykluczyć kumulację 2F-ara-A w trakcie kilku cykli leczenia. Po osiągnięciu stężenia maksymalnego zmniejszały się w trzech fazach usuwania, przy czym początkowy okres półtrwania wynosił około 5 minut, pośredni 1-2 godz., a końcowy około 20 godz.

Z porównania wyników różnych badań właściwości farmakokinetycznych 2F-ara-A wynika, że średni całkowity klirens osoczkowy (CL) wynosi 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg), a średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Dane wykazują dużą zmienność wyników poszczególnych badań. Zarówno po podaniu dożylnym jak i doustnym stężenie 2F-ara-A w osoczu i krzywe relacji czasu do obszaru pod krzywą (AUC) narastają wraz z dawką w sposób liniowy, natomiast okresy półtrwania, klirens osoczkowy i objętości dystrybucji pozostają stałe niezależnie od dawki, co wskazuje na liniową charakterystykę dawki.

Eliminacja

Eliminacja 2F-ara-A następuje głównie przez nerki - z moczem wydalane jest 40% do 60% podanej dożylnie dawki. W przeprowadzonych u zwierząt laboratoryjnych badaniach metodą bilansu masowego przy użyciu ³H-2F-ara-AMP odzyskiwano z moczu pełną ilość podanych substancji promieniotwórczych.

Szczególne grupy pacjentów

U osób z zaburzoną czynnością nerek dochodzi do zmniejszenia całkowitego klirensu ustrojowego, co nakazuje zmniejszenie dawkowania. Z badań białek ludzkiego osocza *in vitro* wynika, że nie istnieje wyraźna tendencja do wiązania się 2F-ara-A z białkami.

Farmakokinetyka komórkowa fludarabiny trifosforanu

2F-ara-A jest czynnie transportowana do komórek białaczkowych, gdzie ulega refosforylacji do monofosforanu, a następnie do di- i trifosforanu. Trifosforan 2F-ara-ATP stanowi jego najważniejszy metabolit śródkomórkowy i jednocześnie jedyny, o którym wiemy, że wykazuje aktywność cytotoksyczną. Największe stężenie 2F-ara-ATP w limfocytach białaczkowych u pacjentów z CLL stwierdzano średnio po 4 godz., zaobserwowano jednak znaczne różnice średniego maksymalnego stężenia, sięgające około 20 μM. Stężenie 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych było zawsze znacznie wyższe niż maksymalne stężenie 2F-ara-A w osoczu, co dowodzi akumulacji tego związku w miejscach docelowych. Inkubacja *in vitro* limfocytów białaczkowych wykazuje liniową zależność między zewnątrzkomórkową ekspozycją na 2F-ara-A (iloczyn stężenia 2F-ara-A i czasu trwania inkubacji) a zwiększeniem ilości 2F-ara-ATP w komórce. Średni okres półtrwania 2F-ara-ATP w komórkach docelowych wynosi od 15 do 23 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność układowa

W badaniach ostrej toksyczności, pojedyncze dawki fludarabiny fosforanu powodowały ciężkie objawy zatrucia lub zgon po dawkach dwukrotnie przekraczających dawki terapeutyczne. Jak można się spodziewać w przypadku związku cytotoksycznego, wykazano wpływ na szpik kostny, narządy limfoidalne, błonę śluzową żołądka i jelit, nerki oraz gonady samców. U pacjentów ciężkie działania niepożądane obejmujące ciężką toksyczność neurologiczną, w części przypadków zakończoną zgonem (patrz punkt 4.9), występowały po dawkach bardziej zbliżonych do dawek terapeutycznych (czynnik 3 do 4).

Badania toksyczności układowej po wielokrotnym podaniu dawek fludarabiny fosforanu powyżej dawki progowej wykazały również spodziewany wpływ na szybko rozrastające się tkanki. Nasilenie zmian morfologicznych zwiększało się wraz z dawką oraz czasem stosowania leczenia, a obserwowane zmiany były na ogół uważane za odwracalne. Ogólnie, dostępne doświadczenia ze stosowania fludarabiny fosforanu w celach terapeutycznych wskazują na porównywalne profile toksykologiczne u ludzi, chociaż u pacjentów obserwowano dodatkowe działania niepożądane, takie jak neurotoksyczność (patrz punkt 4.8).

Embriotoksyczność

Wyniki badań embriotoksyczności przeprowadzonych po dożylnym podaniu fludarabiny fosforanu na szczurach i królikach wskazują na jego letalne i teratogenne działanie, które objawiało się występowaniem wad rozwojowych, utratą masy ciała płodu czy stratą zarodków po implantacji. Ze względu na mały margines bezpieczeństwa między dawkami teratogennymi u zwierząt i dawkami terapeutycznymi u ludzi, jak również analogię w stosunku do innych antymetabolitów, w przypadku których zakłada się wpływ na proces różnicowania, terapeutyczne zastosowanie fludarabiny fosforanu wiąże się ze znaczącym ryzykiem działania teratogenne u ludzi (patrz punkt 4.6).

Genotoksyczność, rakotwórczość

Wykazano, że fludarabiny fosforan powoduje aberracje chromosomalne w analizie cytogenetycznej *in vitro*, uszkodzenia DNA w teście wymiany chromatydy siostrzanej oraz zwiększenie liczby mikrojąder w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy, jednak wynik badań mutacji genów oraz test śmiertelności dominującej u samców myszy był negatywny. Dlatego też wykazano możliwość wystąpienia działania mutagennego w komórkach somatycznych, ale nie została wykazana w komórkach drobnoustrojów.

Znana czynność fludarabiny fosforanu na poziomie DNA oraz wyniki badania mutagenności dają podstawę, aby podejrzewać możliwość działania rakotwórczego. Nie przeprowadzono żadnych badań na zwierzętach bezpośrednio dotyczących kwestii działania rakotwórczego, ponieważ podejrzenie zwiększonego ryzyka wystąpienia przerzutów guzów wywołanych leczeniem fludarabiny fosforanem można zweryfikować wyłącznie na podstawie danych epidemiologicznych.

Tolerancja miejscowa

Zgodnie z wynikami badań po podaniu dożylnym fludarabiny fosforanu u zwierząt nie należy się spodziewać wyjątkowego podrażnienia w miejscu podania. Nawet po wstrzyknięciu w nieprawidłowym miejscu, nie obserwowano znaczącego podrażnienia miejscowego po okołożylnym, dotętnicznym oraz domięśniowym podaniu wodnego roztworu zawierającego 7,5 mg/ml fludarabiny fosforanu.

Podobieństwo charakteru obserwowanych zmian patologicznych w przewodzie pokarmowym po podaniu dożylnym lub dożołądkowym u zwierząt potwierdza tezę, że zapalenie jelit spowodowane stosowaniem fludarabiny fosforanu jest działaniem ogólnoustrojowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Disodu fosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem: 2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworów o stężeniu 0,2 mg/ml i 6 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% NaCl i 5% glukozie przez 7 dni w temperaturze 2-8°C i 5 dni w temperaturze 20-25°C w worku infuzyjnym nie-PVC i szklanej butelce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia ten produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli roztworu nie zużyje się natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania, które prawidłowo nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka (typu I) o objętości 2 ml, zamknięta korkiem z gumy fluorotec i aluminiowym zamknięciem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.

Fiolka o objętości 2 ml zawiera 50 mg fosforanu fludarabiny i dostępne są w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- Rozcieńczanie

Wymagana dawka (obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta) jest pobierana do strzykawki.

W przypadku bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) taka dawka jest później rozcieńczana w 10 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu. Alternatywnie, do infuzji, wymaganą dawkę można rozcieńczyć w 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu i podawać w ciągu około 30 minut.

W badaniach klinicznych produkt rozcieńczany był w 100 ml lub 125 ml 5% roztwory dekstrozy lub 0,9% chlorku sodu (9 mg/ml).

- Ocena przed użyciem

Rozcieńczony koncentrat jest przejrzystym, bezbarwnym lub lekko brązowawo-żółtym roztworem. Należy go obejrzyć przed użyciem.

Należy stosować tylko przezroczysty i bezbarwny lub lekko brązowawo-żółty roztwór bez widocznych nierozpuszczonych cząstek. Nie należy stosować produktu z uszkodzonego pojemnika.

- Postępowanie z lekiem i usuwanie odpadów

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z fludarabiny fosforanem.

Postępowanie z produktem leczniczym powinno być zgodne z lokalnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

W trakcie postępowania z roztworem fludarabiny należy zachować ostrożność. Zaleca się używanie lateksowych rękawiczek i okularów ochronnych, w celu uniknięcia ekspozycji w razie rozbicia fiolki lub przypadkowego rozlania zawartości. Jeśli doszło do przypadkowego zetknięcia się roztworu ze skórą lub błoną śluzową, należy tę okolicę dokładnie obmyć wodą z mydłem. W razie kontaktu z oczami trzeba je dokładnie przepłukać obfitą ilością wody. Należy unikać wdychania produktu.

Produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23072

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO