

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Zawiera sód (pochodzący z sodu wodorotlenku) w ilości do 23 mg na ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór o pH 7,3 – 7,7.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (ang. *Chronic Lymphocytic Leukaemia* – CLL) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu produktem leczniczym Fludarabine Actavis należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby 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 zależne od choroby lub cechy progresji choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Fludarabine Actavis należy podawać pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 25 mg fludarabiny fosforanu na m² powierzchni ciała, podawane dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28 dni. Wymaganą dawkę (wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta) należy nabrać do strzykawki. W celu wstrzyknięcia dożylnego (bolus) należy ją rozcieńczyć w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Zamiennie, wymaganą dawkę można rozcieńczyć w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podać w infuzji trwającej około 30 minut (patrz również punkt 6.6). Nie ustalono jednoznacznie optymalnego czasu leczenia. Czas leczenia zależy od powodzenia terapii oraz tolerancji na lek. Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fludarabine Actavis aż do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie (zwykle 6 cykli), a następnie lek należy odstawić.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania fludarabiny fosforanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Fludarabine Actavis należy stosować ostrożnie i podawać, jeśli przewidywane korzyści przewyższają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Dawki powinny być dostosowane 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. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.4.

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania fludarabiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności 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 (patrz także punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fludarabine Actavis należy podawać wyłącznie dożylnie.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neurotoksyczność

Nie jest znany wpływ przewlekłego podawania produktu leczniczego Fludarabine Actavis na ośrodkowy układ nerwowy. Jednak, w niektórych badaniach ze względnie długim czasem leczenia, pacjenci dobrze tolerowali zalecaną dawkę nawet do 26 cykli leczenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia objawów neurologicznych. W badaniach określających zakres dawkowania, podczas których podawano duże dawki fludarabiny 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 dożylnie dawkami około 4-krotnie większymi (96 mg/m² p.c. na dobę przez 5 do 7 dni) niż zalecane. U pacjentów leczonych dawkami mieszczącymi się w zakresie dawkowania zalecanego w przewlekłej białaczce limfocytowej, ciężkie działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy (śpiączka, drgawki i pobudzenie) występowało rzadko lub niezbyt często (dezorientacja) (patrz punkt 4.8).

W badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano występowanie neurotoksyczności wcześniej lub później niż w badaniach klinicznych.

Ogólny zły stan zdrowia

U pacjentów w ogólnie złym stanie zdrowia produkt leczniczy Fludarabine Actavis należy stosować ostrożnie oraz po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dotyczy to zwłaszcza

pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego (trombocytopenią, niedokrwistością i (lub) granulocytopenią), niedoborem odporności lub z występowaniem zakażeń oportunistycznych w wywiadzie.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja)

U pacjentów leczonych fludarabiny fosforanem opisywano ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, głównie niedokrwistość, trombocytopenię i neutropenię. W badaniu I fazy u dorosłych pacjentów z guzem litym, mediana czasu do osiągnięcia nadiru (najmniejszej liczby) wynosiła 13 dni (zakres 3–25 dni) dla granulocytów i 16 dni (zakres 2–32) dla płytek krwi. U większości pacjentów wyjściowe parametry hematologiczne były zmniejszone z powodu choroby lub wcześniejszej terapii hamującej czynność szpiku.

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

Produkt leczniczy Fludarabine Actavis jest silnie działającym lekiem przeciwnowotworowym o potencjalnie znaczących toksycznych działaniach niepożądanych. Pacjenci poddawani leczeniu powinni być uważnie obserwowani w kierunku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. W celu wykrycia rozwoju niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości zaleca się okresową kontrolę morfologii krwi obwodowej.

U pacjentów dorosłych obserwowano kilka przypadków trójliniowej hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego, skutkującej pancytopenią, niekiedy prowadzącej do zgonu. Czas trwania klinicznie istotnej cytopenii w zgłoszonych przypadkach wynosił od około 2 miesięcy do około roku. Epizody te występowały zarówno u pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych.

Tak jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fludarabiny fosforanu, jeśli rozważa się pobranie próbek hematopoetycznych komórek macierzystych.

Reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi związana z transfuzją krwi

Po podaniu nienapromienianej krwi pacjentom leczonym fludarabiny fosforanem obserwowano reakcję przeszczep przeciw gospodarzowi (reakcja przetoczonych immunokompetentnych limfocytów w stosunku do gospodarza). Bardzo często zgłaszanym skutkiem tej reakcji była śmierć chorego. Z tego względu, aby zminimalizować ryzyko reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi, pacjenci wymagający przetoczenia krwi, którzy są lub byli leczeni produktem leczniczym Fludarabine Actavis, powinni otrzymywać wyłącznie napromienianą krew.

Rak skóry

U niektórych pacjentów podczas leczenia fludarabiny fosforanem lub po jego zakończeniu obserwowano pogorszenie lub zaostrzenie wcześniej istniejących nowotworowych zmian skórnych lub wystąpienie nowych ognisk raka skóry.

Zespół lizy guza

U pacjentów z dużymi guzami zgłaszano zespół lizy guza. Ponieważ fludarabiny fosforan może indukować odpowiedź już w pierwszym tygodniu leczenia, należy zastosować środki ostrożności u pacjentów obarczonych ryzykiem tego powikłania.

Zaburzenia autoimmunologiczne

Niezależnie od zaburzeń autoimmunologicznych w wywiadzie lub od wyników testu Coombsa, u pacjentów podczas leczenia fludarabiny fosforanem lub po jego zakończeniu obserwowano zagrażające życiu lub czasem prowadzące do śmierci zjawiska autoimmunologiczne (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów z niedokrwistością hemolityczną po ponownym podaniu fludarabiny fosforanu występował nawrót procesu hemolitycznego. Należy obserwować, czy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fludarabine Actavis nie pojawiają się objawy hemolizy.

W przypadku hemolizy zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Fludarabine Actavis. Najczęściej stosowanym leczeniem w przypadku autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej jest przetoczenie krwi (napromienianej, patrz powyżej) oraz podanie kortykosteroidów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby fludarabiny fosforan należy stosować ostrożnie, ponieważ może toksyczne działanie na wątrobę. Fludarabiny fosforan należy podawać tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Takich pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia nasilonej toksyczności i odpowiednio modyfikować dawkę, lub przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens głównego metabolitu 2-F-ara-A wykazuje korelację z klirensiem kreatyniny, co wskazuje na znaczenie nerkowej drogi eliminacji związku. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek występuje zwiększona ekspozycja na lek (AUC dla 2F-ara-A). Dane kliniczne dotyczące 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 uważnie obserwować pacjenta (patrz punkt 4.2). Leczenie fludarabiną jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ograniczone dane dotyczące podawania fludarabiny fosforanu pacjentom w podeszłym wieku (>75 lat) należy zachować ostrożność podczas leczenia w tej grupie pacjentów produktem leczniczym Fludarabine Actavis.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć klirens kreatyniny. Patrz „Zaburzenia czynności nerek” i punkt 4.2.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania fludarabiny fosforanu u dzieci i młodzieży.

Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fludarabine Actavis u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Ciąża

Produkt leczniczy Fludarabine Actavis nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (tj. w sytuacji zagrożenia życia, brak innej, bezpieczniejszej metody leczenia dostępnej bez zmniejszenia korzyści wynikających z leczenia, brak możliwości uniknięcia leczenia). Fludarabina może spowodować uszkodzenie płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Lekarz może rozważyć podanie fludarabiny tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia fludarabiną. Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym oraz płodni mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz co najmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

Szczepienia

Podczas leczenia produktem leczniczym Fludarabine Actavis i po jego zakończeniu należy unikać szczepień produktami zawierającymi żywe drobnoustroje.

Schematy ponownego leczenia po leczeniu początkowym fludarabiną

Należy unikać zamiany początkowego leczenia fludarabiny fosforanem na chlorambucyl u pacjentów opornych na leczenie fludarabiny fosforanem, ponieważ większość pacjentów opornych na fludarabiny fosforan wykazuje oporność na chlorambucyl.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml roztworu po odtworzeniu, tj. w zasadzie „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których w leczeniu odpornej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) zastosowano fludarabiny fosforan w połączeniu z pentostatyną (deoksykoformicyną), stwierdzono nieakceptowalnie dużą częstość występowania toksyczności płucnej zakończonej zgonem. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fludarabine Actavis w połączeniu z pentostatyną.

Dipirydamol i inne inhibitory wychwyty adenozyiny mogą zmniejszać skuteczność terapeutyczną fludarabiny fosforanu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badań nieklinicznych u szczurów wykazały przenikanie fludarabiny i (lub) jej metabolitów przez łożysko. Wyniki badań działania toksycznego na płód po podaniu u szczurów i królików wskazują na możliwość śmierci zarodków i możliwe działanie teratogenne przy dawkach terapeutycznych (patrz punkt 5.3).

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

Fludarabina nie powinna być stosowana podczas ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne (tj. sytuacja zagrożenia życia, brak innej, bezpieczniejszej metody leczenia bez zmniejszenia korzyści wynikających z leczenia, brak możliwości uniknięcia leczenia). Fludarabina może spowodować uszkodzenie płodu. Lekarze mogą rozważyć zastosowanie fludarabiny tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Niemniej jednak istnieją dowody z badań nieklinicznych wskazujące na przenikanie fosforanu fludarabiny i (lub) jego metabolitów z krwi do mleka ludzkiego.

Fludarabina jest przeciwwskazana u matek karmiących piersią z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych fludarabiny u karmionego dziecka (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

Aktywne seksualnie kobiety w wieku rozrodczym oraz aktywni seksualnie mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia fludarabiny fosforanem oraz co najmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fludarabine Actavis może ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ obserwowano zmęczenie, osłabienie, pobudzenie, splątanie, drgawki oraz zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zahamowanie czynności szpiku kostnego (neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość), zakażenia, w tym zapalenie płuc, kaszel, gorączka, zmęczenie, osłabienie, nudności, wymioty i biegunka. Do innych często zgłaszanych działań niepożądanych należą: zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, złe samopoczucie, jadłowstręt, obrzęki, dreszcze, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia oraz wysypka skórna. U pacjentów leczonych fludarabiny fosforanem obserwowano ciężkie zakażenia oportunistyczne. Zgłaszano przypadki zgonów spowodowanych ciężkimi działaniami niepożądanymi.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs). Częstości występowania przedstawiono w oparciu o dane z badań klinicznych bez względu na związek przyczynowo-skutkowy z fludarabiną. Rzadko występujące działania niepożądane zgłaszano głównie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często ≥1/10 | Często ≥1/10 do <1/10 | Niezbędnie często ≥1/1000 do <1/100 | Rzadko ≥1/10000 do <1/1000 | Nieznana |
|---|--|---|--|---|----------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | zakażenia/ zakażenia oportunistyczne, (w tym reaktywacja wirusa uśpionego, np. postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, półpasiec, wirus Epsteina-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 napromienianiem) | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia | zahamowanie czynności szpiku kostnego | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często ≥1/10 | Często ≥1/10 do <1/10 | Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100 | Rzadko ≥1/10000 do <1/1000 | Nieznana |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|---|--|--------------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | zaburzenia autoimmunologiczne (w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół Evansa, zakrzepowa płamica małopłytkowa, nabyta hemofilia, pęcherzyca) | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | jadłowstręt | zespół lizy guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, krwimocz, obecność kryształów moczanych w moczu, hiperfosfatemia) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | neuropatia obwodowa | splątanie | śpiączka, napady drgawkowe, pobudzenie | krwotok wewnątrz-mózgowy |
| Zaburzenia oka | | zaburzenia widzenia | | ślepotą, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego | |
| Zaburzenia serca | | | | niewydolność serca, arytmia | |
| Zaburzenia układu oddechowego, śródpiersia i klatki piersiowej | kaszel | | toksyczność płucna (w tym zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność) | | krwotok płucny |
| Zaburzenia żołądka i jelit | wymioty, biegunka, nudności | zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | krwawienia z przewodu pokarmowego, nieprawidłowa aktywność enzymów trzustki | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych | | |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często ≥1/10 | Często ≥1/10 do <1/10 | Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100 | Rzadko ≥1/10000 do <1/1000 | Nieznana |
|--|---------------------------------|--|--|---|---|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | wysypka | | rak skóry, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (typ Lyella), zespół Stevensa-Johnsona | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | | krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | gorączka, zmęczenie, osłabienie | obrzęk, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie | | | |

Do opisu niektórych działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA. Nie wymieniono synonimów ani podobnych stanów, ale zostały one również uwzględnione.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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 podejrzewanie 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.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Duże dawki fludarabiny fosforanu były powiązane z nieodwracalnym działaniem toksycznym na ośrodkowy układ nerwowy, charakteryzującym się opóźnioną ślepotą, śpiączką i zgonem. Duże dawki mają też związek z ciężką trombocytopenią i neutropenią spowodowanymi zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Nie jest znane swoiste antidotum w przypadku przedawkowania fludarabiny fosforanu. Postępowanie polega na przerwaniu podawania produktu leczniczego i zastosowaniu terapii podtrzymującej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Fludarabine Actavis zawiera fludarabiny fosforan, rozpuszczalny w wodzie, fluorowany nukleotydowy analog przeciwwirusowego produktu leczniczego, widarabiny, 9- β -D-arabinozuryloadeninę (ara-A), która jest stosunkowo oporna na dezaminację spowodowaną przez dezaminazę adozynową.

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 i w konsekwencji do zmniejszenia syntezy białka.

Chociaż niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie zostały w pełni poznane, uznaje się, że jego wpływ na syntezę DNA, RNA i białek przyczynia się do zahamowania wzrostu komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest zablokowanie syntezy DNA. Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że ekspozycja limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje rozległą fragmentację DNA i śmierć komórek typową dla apoptozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania III fazy u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową, mające na celu porównanie leczenia fludarabiny fosforanem i chlorambucylem (40 mg/m², powtarzane co 4 tygodnie) u odpowiednio 195 i 199 pacjentów wykazały następujące rezultaty: statystycznie znacząco wyższy łączny wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz całkowity wskaźnik odpowiedzi po leczeniu pierwszego rzutu fludarabiny fosforanem w porównaniu do chlorambucylu (odpowiednio 61,1% względem 37,6% oraz 14,9 względem 3,4%); znacząco dłuższy czas trwania odpowiedzi (19 względem 12,2 miesiący) oraz czas do progresji (17 względem 13,2 miesiący) w grupie pacjentów otrzymujących fludarabiny fosforan. Średnia długość przeżycia w obu grupach pacjentów wynosiła 56,1 miesiący dla fludarabiny fosforanu i 55,1 miesiący dla chlorambucylu, wykazano również nieistotne różnice w zakresie stanu ogólnego pacjentów. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła toksyczność był porównywalny w przypadku pacjentów otrzymujących fludarabiny fosforan (89,7%) i chlorambucyl (89,9%). Podczas gdy różnica w występowaniu całkowitej częstości występowania toksyczności hematologicznej nie była znacząca pomiędzy dwoma grupami terapeutycznymi, u znacząco większego odsetka pacjentów otrzymujących fludarabiny fosforan wystąpiła toksyczność w odniesieniu do białych krwinek ($p=0,0054$) oraz limfocytów ($p=0,0240$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chlorambucyl. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności, wymioty i biegunka był znacząco niższy u pacjentów otrzymujących fludarabiny fosforan (odpowiednio $p<0,0001$, $p<0,0001$ i $p=0,0489$) względem pacjentów otrzymujących chlorambucyl. Toksyczne działanie na wątrobę obserwowano również u znacząco ($p=0,0487$) mniejszego odsetka pacjentów w grupie leczonej fludarabiny fosforanem w porównaniu do grupy otrzymującej chlorambucyl.

U pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź terapeutyczna na leczenie fludarabiny fosforanem jest szansa na ponowne wystąpienie odpowiedzi terapeutycznej również na monoterapię fludarabiny fosforanem.

Randomizowane badanie porównujące zastosowanie fludarabiny fosforanu do stosowania cyklofosfamidu, adriamycyny i prednizonu (CAP) przeprowadzone u 208 pacjentów z CLL stopnia B lub C w skali Bineta wykazało następujące rezultaty w podgrupie 103 wcześniej leczonych pacjentów: łączny wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz całkowity wskaźnik odpowiedzi były wyższe w grupie otrzymującej fludarabiny fosforan w porównaniu do CAP (odpowiednio 45% względem 26% oraz 13% względem 6%); czas trwania odpowiedzi oraz całkowite przeżycie były podobne w grupie fludarabiny fosforanu i w grupie CAP. Liczba zgonów w wyznaczonym czasie leczenia wynoszącym 6 miesięcy wynosiła 9 (fludarabiny fosforan) względem 4 (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 fludarabiny fosforanem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Farmakokinetykę fludarabiny (2F-ara-A) badano po podaniu dożylnym w postaci szybkiego pojedynczego wstrzyknięcia (bolus) oraz krótkotrwałej infuzji, jak również po podaniu w ciągłym wlewie dożylnym fludarabiny fosforanu (fludarabiny fosforan, 2F-ara-AMP).

Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między farmakokinetyką 2F-ara-A a skutecznością leczenia u pacjentów chorujących na nowotwór.

Występowanie neutropenii i zmian hematokrytu wskazują, że cytotoksyczność fludarabiny fosforanu hamuje hematopoezę w sposób zależny od dawki.

Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

2F-ara-AMP jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem leku, który w organizmie człowieka jest szybko i ilościowo defosforylowany do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A). Po jednorazowej infuzji dawki 25 mg 2F-ara-AMP/m² pc. przez 30 minut u pacjenta z nowotworem, uzyskuje się pod koniec infuzji maksymalne stężenie 2F-ara-A w osoczu wynoszące 3,5 – 3,7 μM. Odpowiadające temu stężenia 2Fara-A po podaniu piątej dawki wykazują umiarkowaną akumulację, także pod koniec infuzji średnie stężenie maksymalne wynosi 4,4 – 4,8 μM. Podczas 5-dniowego leczenia najniższe stężenie 2F-ara-A w osoczu wzrasta o współczynnik około 2. Można wykluczyć kumulację 2F-ara-A podczas kilku cykli leczenia. Po osiągnięciu maksimum stężenia obniżały się w trzech fazach usuwania, przy czym początkowy okres półtrwania wynosił około 5 minut, pośredni 1-2 godziny, a końcowy około 20 godzin.

Z porównania wyników różnych badań właściwości farmakokinetycznych 2F-ara-A wynika, że średni całkowity klirens osoczowy (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 międzypersonalną. Stężenie 2F-ara-A w osoczu i pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) narastają razem z dawką w sposób liniowy, natomiast okresy półtrwania, klirens osoczowy 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 od 40% do 60% podanej dożylnie dawki. W przeprowadzonych u zwierząt laboratoryjnych badaniach metodą bilansu masowego przy użyciu ³H-2F-ara-AMP wykazano całkowite odzyskanie znakowanych izotopowo substancji w moczu. Inny, główny metabolit u psów, 2F-ara-hipoksantyna, u ludzi występuje tylko w niewielkich ilościach. U osób z zaburzoną czynnością nerek dochodzi do obniżenia 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. Najwyższe stężenie 2F-ara-ATP w limfocytach białaczkowych u pacjentów z CLL stwierdzano po medianie czasu wynoszącej 4 godz., zaobserwowano jednak znaczne różnice mediany szczytowego stężenia, sięgające około 20 μM. Stężenie 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych było zawsze znacznie wyższe niż maksymalny poziom 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. Mediana okresu półtrwania 2F-ara-ATP w komórkach docelowych wynosi od 15 do 23 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach ostrej toksyczności pojedyncze dawki fludarabiny fosforanu powodowały ciężkie objawy zatrucia lub zgon przy 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 przy dawkach bardziej zbliżonych do dawek terapeutycznych (czynnik 3 do 4).

Badania toksyczności układowej po podaniu wielokrotnych dawek fludarabiny fosforanu powyżej dawki progowej wykazały również spodziewany wpływ na szybko rozrastające się tkanki. Nasilenie zmian morfologicznych rosło 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).

Wyniki badań embriotoksyczności przeprowadzonych na zwierzętach wykazały możliwość wystąpienia działania teratogennego fludarabiny fosforanu. 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 teratogennego u ludzi (patrz punkt 4.4 i 4.6).

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.

Zgodnie z wynikami badań po podaniu dożylnym fludarabiny fosforanu u zwierząt nie należy się spodziewać wyjątkowego podrażnienia w miejscu podania. Nawet po podaniu zastrzyku 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

Disodu fosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem:

3 lata

Po rozcieńczeniu:

Po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu roztwór produktu leczniczego Fludarabine Actavis w workach z PVC i PE jest stabilny do 28 dni w temperaturze 2-8°C oraz w temperaturze 25°C, jeżeli jest chroniony przed światłem. 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 zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2-8°C (w lodówce).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem z dyskiem z PP, w tekturowym pudełku. Fiolka może być zapakowana w plastikowe opakowanie zabezpieczające.

Wielkości opakowań

1 fiolka po 2 ml

5 fiolek po 2 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Rozcieńczanie

Do strzykawki należy nabrać wymaganą dawkę (wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta). Do jednorazowego wstrzyknięcia (bolus) dawka ta jest dalej rozcieńczana w 10 ml 0,9% chlorku sodu. Zamiennie, wymagana dawka może być rozcieńczona w 100 ml 0,9% chlorku sodu i podana w postaci wlewu trwającego około 30 minut (patrz punkt 4.2).

Kontrola przed zastosowaniem

Należy stosować tylko roztwory przejrzyste, bezbarwne do żółtawych, bez widocznych cząstek. Produktu leczniczego Fludarabine Actavis nie należy podawać, gdy stwierdzono wady pojemnika.

Postępowanie i usuwanie

Produktu leczniczego Fludarabine Actavis nie powinny przygotowywać kobiety w ciąży. Postępowanie z produktem leczniczym powinno być zgodne z lokalnie obowiązującymi zasadami dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych. Podczas postępowania z roztworem produktu

lecniczego Fludarabine Acatis 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 dużą ilością wody. Należy unikać wdychania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22516

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2015
Data przedłużenia ważności pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.01.2021