

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Sód, mniej niż 1mmol (23 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Fludarabine Teva jest przejrzystym, bezbarwnym lub lekko brązowawo-żółtym roztworem wolnym od cząstek.

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 fludarabiną 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

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 25 mg fosforanu fludarabiny/m² powierzchni ciała (p.c.), podawane dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28 dni. Wymaganą dawkę (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 można rozcieńczyć w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podać w infuzji przez około 30 minut (patrz także punkt 6.6).

Nie ustalono jednoznacznie optymalnego czasu leczenia. Czas leczenia zależy od powodzenia terapii i tolerancji leczenia.

Zaleca się podawanie fludarabiny aż do czasu uzyskania odpowiedzi (zazwyczaj 6 kursów); następnie należy zakończyć leczenie.

Specjalne grupy pacjentów

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 ostrożnie i podawać jeśli przewidywane korzyści przeważają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko. Takich pacjentów należy uważnie monitorować, czy nie wystąpi nasilona toksyczność, i odpowiednio modyfikować dawkę lub przerwać leczenie. Patrz także punkt 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Całkowity klirens ustrojowy podstawowego metabolitu osoczowego 2-F-ara-A wykazuje korelację z klirensiem kreatyniny, co wskazuje na znaczenie nerkowej drogi wydalania dla eliminacji związku. Pacjenci z pogorszoną czynnością nerek wykazywali zwiększenie ekspozycji ustrojowej (AUC dla 2F-ara-A). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min) są ograniczone. Z tego względu, jeśli podejrzewa się klinicznie niewydolność nerek, lub u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, należy oznaczyć klirens kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi od 30 do 70 ml/min, dawkę należy zmniejszyć do 50% i dokładnie monitorować parametry hematologiczne w celu oceny toksyczności. Leczenie fludarabiną jest przeciwwskazane, jeśli klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności, nie zaleca się stosowania fludarabiny u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dane stosowania fludarabiny u osób w podeszłym wieku (> 75 lat), należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, należy zmierzyć klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia, patrz „Zaburzenia czynności nerek” i punkt 4.4.

Sposób podawania

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

Zdecydowanie zaleca się podawanie fludarabiny tylko dożylnie. Nie opisano przypadków, w których fludarabina podana pozajylnie powodowała ciężkie miejscowe działania niepożądane. Należy jednak unikać przypadkowego pozajylnego podania fludarabiny.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego 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, kiedy klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min.
- Niewyrównana niedokrwistość hemolityczna.
- Ciąża i laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych fludarabiną opisywano ciężkie zahamowanie 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 fosforanu fludarabiny wymaga uważnego monitorowania hematologicznego.

Fosforan fludarabiny jest silnie działającym środkiem 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 rozwoju 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 preparatów cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fosforanu fludarabiny, jeśli rozważa się wykonanie 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 czasem śmiertelne zjawiska 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 poniżej) oraz podanie produktów leczniczych, pochodnych kory nadnerczy.

- 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 drogą dożylną 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/m^2 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.

- Zespół lizy guza

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

- 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 w stosunku do gospodarza). Często prowadziło to do śmierci 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 typu raka skóry.

- Zły stan zdrowia

U pacjentów w złym stanie zdrowia, 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 występowaniem zakażeń oportunistycznych 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).

- 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 monitorować, czy nie wystąpi nasilona toksyczność i odpowiednio modyfikować dawkę lub przerwać leczenie. Patrz także punkt 4.2.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dane dotyczące stosowania fludarabiny u osób chorych 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 zmierzyć klirens kreatyniny, patrz podpunkt „Zaburzenia czynności nerek” w punkcie 4.2.

- Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania fludarabiny u dzieci. Dlatego nie należy stosować fludarabiny u dzieci.

- Ciąża

Fludarabiny nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie wskazane (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 i płodni mężczyźni podczas leczenia (a także do 6 miesięcy po jego zakończeniu) powinni 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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tj. zasadniczo wolny od sodu.

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 połączeniu z pentostatyną (deoksykoformycyną), stwierdzono nie do przyjęcia dużą częstość toksyczności płucnej zakończonej zgonem. W związku z tym nie zaleca się stosowania fludarabiny w skojarzeniu z pentostatyną.

Dipirydamol i inne inhibitory wychwyty 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 (aktywnego 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

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 śmierci 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 fosforanu fludarabiny 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.

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Zarówno kobiety w wieku rozrodczym, jak i mężczyźni aktywni seksualnie powinni stosować w trakcie leczenia, a także do 6 miesięcy po jego zakończeniu, skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

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).

Płodność

Brak danych u ludzi dotyczących wpływu fludarabiny na płodność. U zwierząt wykazano niekorzystne działanie fludarabiny na układ rozrodczy samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W oparciu o doświadczenie ze stosowania fludarabiny, najczęściej występujące działania niepożądane obejmują depresję 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.

Tabela poniżej opisuje 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 (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia/ zakażenia oportunistyczne (w tym reaktywacja wirusa uśpionego, 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 środkami 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 autoimmunohemolityczna, 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, wydalanie kryształów moczanowych z moczem, hiperfosfatemia)		
Zaburzenia układu nerwowego		Neuropatia obwodowa	Splątanie	Śpiączka, napady drgawkowe, pobudzenie	Krwotok wewnątrzmożgowy
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		Ślepota, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego	
Zaburzenia serca				Niewydolność serca, zaburzenia rytmu	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		Toksyczne działanie na płuca (w tym zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność)		Krwotok do płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności	Zapalenie błony jamy ustnej	Krwawienia z przewodu pokarmowego, zmiany aktywności enzymów trzustki		
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 i 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 opisu 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 12.0.

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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Duże dawki fludarabiny były powiązane z nieodwracalnym działaniem toksycznym na ośrodkowy układ nerwowy, charakteryzującym się opóźnioną ślepotą, śpiączką i prowadzącym do zgonu. Duże dawki mają też związek z ciężką małopłytkowością i neutropenią spowodowanymi zahamowaniem szpiku kostnego. Nie jest znane swoiste antidotum 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 puryn
kod ATC: L01B B05.

Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera fosforan fludarabiny, rozpuszczalny w wodzie fluorowany nukleotydowy analog przeciwwirusowego produktu leczniczego, widarabiny, 9-β-D-arabinozyladeninę (ara-A), która jest stosunkowo oporna na dezaminację spowodowaną przez dezaminazę adenozynową.

Fosforan fludarabiny 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.

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 znacznie 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 miesiący dla fludarabiny i 55,1 miesiący dla chlorambucylu. W obu grupach nie stwierdzono różnicy sprawności pacjentów. Odsetek pacjentów uskarżających się na objawy toksyczne był porównywalny w grupie otrzymującej fludarabinę (89,7%) i leczonej chlorambucylem (89,9 %). Choć łączna częstość objawów toksycznych ze strony układu krwiotwórczego w obu grupach nie różniła się istotnie, u znamienne wyższego 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 niższy 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 niższego (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 jednorazowej dawki (bolus) i po krótkotrwałej infuzji, jak i po ciągłej infuzji fosforanu fludarabiny (fludarabina, 2F-ara-AMP).

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). Po infuzji jednej dawki 25 mg 2F-ara-AMP/m² powierzchni ciała 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 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 najniższe stężenie 2F-ara-A w osoczu wzrasta o współczynnik około 2. Można wykluczyć kumulację 2F-ara-A w trakcie 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 godz., a końcowy około 20 godz.

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 wyników poszczególnych badań. 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 osoczowy i objętości dystrybucji pozostają stałe niezależnie od dawki, co wskazuje na liniową charakterystykę dawki.

Występowanie neutropenii i zmiany hematokrytu wskazują, że toksyczne działanie fosforanu fludarabiny hamuje hematopoezę w sposób zależny od dawki.

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. 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 trifosforanu fludarabiny

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 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.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania ostrej toksyczności i podawanie dawek wielokrotnych u zwierząt wykazały najsilniejsze objawy działania toksycznego u samców w szpiku kostnym, narządach limfatycznych, śluzówce przewodu pokarmowego, nerkach oraz układzie rozrodczym. Po dużych dawkach obserwowano neurotoksyczność.

Fosforan fludarabiny w dawkach podobnych lub mniejszych niż dawki terapeutyczne był teratogeny u zwierząt i powodował wady rozwojowe kośćca oraz deformacje zewnętrzne.

Badania genotoksyczności wykazały, że fosforan fludarabiny dawał wyniki ujemne w testach mutacji genów i teście dominujących mutacji letalnych u samców myszy, ale indukował działanie klastogenne w nieaktywowanym teście aberracji chromosomalnej w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz w testach mikrojąderkowych *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Sodu wodorotlenek (E 524, do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań zgodności, nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem
36 miesięcy.

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przygotowanego do iniekcji lub infuzji przez:

Pojemnik do przechowywania	Roztwór do rozcieńczenia	Stężenie	Stabilność
Worek infuzyjny nie-PVC	0,9% roztwór chlorku sodu	0,3 – 6 mg/ml	5 dni w lodówce (2°C – 8°C) lub w temperaturze i oświetleniu otoczenia
	5% roztwór glukozy	0,3 – 6 mg/ml	5 dni w lodówce (2°C – 8°C) lub w temperaturze i oświetleniu otoczenia
Butelka szklana	0,9% roztwór chlorku sodu	0,3 – 6 mg/ml	5 dni w lodówce (2°C – 8°C) lub w temperaturze i oświetleniu otoczenia
		0,3 mg/ml	5 dni w lodówce (2°C – 8°C) lub w temperaturze i oświetleniu otoczenia
	5% roztwór glukozy	6 mg/ml	5 dni w lodówce (2°C – 8°C) lub 3 dni w temperaturze i oświetleniu otoczenia

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 w zwykłych warunkach wynoszą nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenia dokonano w warunkach kontrolowanej i zwalidowanej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna fiolka z szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, aluminiowym kapslem i nakładką z polipropylenu typu snap-cap zawierająca 2 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego 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 infuzji przez około 30 minut.

W badaniach klinicznych fludarabinę rozcieńczano w 100 ml lub w 125 ml 5% glukozy do iniekcji lub 0,9% chlorku sodu.

Ocena przed podaniem

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

Postępowanie i usuwanie

Fludarabiny nie powinny przygotowywać kobiety w ciąży.

Postępowanie z produktem leczniczym powinno być zgodne z lokalnie obowiązującymi zasadami 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 ekspozycji przez drogi oddechowe.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14254

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2007 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 2013-11-22

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Sierpień 2016 r.