

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fludarabine Mylan, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 mg fludarabiny fosforanu.

1 ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/lub infuzji.

Biały liofilizowany proszek lub grudka do rekonstrukcji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukaemia*) B-komórkowej u pacjentów z wystarczającymi rezerwami czynnościowymi szpiku kostnego.

Leczenie pierwszego rzutu za pomocą produktu leczniczego Fludarabine Mylan należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów z zaawansowaną chorobą, w stopniu zaawansowania klinicznego III/IV wg klasyfikacji Raia (C wg klasyfikacji Bineta) albo w stopniu zaawansowania klinicznego I/II wg klasyfikacji Raia (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeśli u pacjenta występują objawy związane z chorobą bądź cechy progresji choroby.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

- Dorośli

Dawka zalecana fludarabiny fosforanu to 25 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) podawana drogą dożylną raz na dobę przez 5 kolejnych dni w cyklach po 28 dni. Do każdej fiolki należy dodać po 2 ml wody do wstrzykiwań. Każdy ml powstałego w ten sposób roztworu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu (patrz punkt 6.6).

Wymaganą dawkę zrekonstruowanego roztworu (wyliczoną na podstawie pola powierzchni ciała pacjenta) nabiera się do strzykawki. Jeśli dawka ta ma zostać podana w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, należy ją wówczas rozcieńczyć w 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli produkt leczniczy ma zostać podany we wlewie dożylnym, wówczas wymaganą dawkę nabrałą do strzykawki można rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i całość podać we wlewie dożylnym trwającym około 30 minut.

Czas trwania leczenia uzależniony jest od stwierdzonej odpowiedzi na leczenie oraz tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta.

U pacjentów z CLL produkt leczniczy Fludarabine Mylan należy podawać do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej remisji, zwykle 6 cykli), a następnie produkt ten należy odstawić.

#### Szczególne populacje pacjentów

- Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dawkowanie należy zmodyfikować. Jeśli klirens kreatyniny mieści się w zakresie od 30 do 70 ml/min, wówczas dawkę należy zmniejszyć o maksymalnie 50%, a pacjenta objąć ścisłym monitorowaniem parametrów hematologicznych, by ocenić działanie toksyczne (patrz punkt 4.4).

Stosowanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan jest przeciwwskazane, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

- Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fludarabine Mylan u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Fludarabine Mylan należy stosować z zachowaniem ostrożności.

- Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fludarabine Mylan u dzieci. W związku z tym stosowanie leku Fludarabine Mylan u dzieci nie jest zalecane.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Fludarabine Mylan u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 75 lat) są ograniczone, przy stosowaniu tego produktu u tych osób należy zachować ostrożność.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat należy oznaczać klirens kreatyniny (patrz podpunkt zatytułowany „Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek” i punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Fludarabine Mylan należy podawać pod nadzorem odpowiednio wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Stanowczo zaleca się podawanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan wyłącznie drogą dożylną. Nie opisano dotychczas żadnego przypadku, w którym okołożylnie podanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan doprowadziłoby do ciężkich miejscowych działań niepożądanych. Należy jednak uważać, aby produktu leczniczego nie podać okołożylnie. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenie czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min.
- Zdekompensowana niedokrwistość hemolityczna.
- Laktacja.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Mielosupresja

U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny opisywano przypadki ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego objawiającego się niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. W badaniu I fazy, w którym badany lek podawano dożylnie dorosłym pacjentom z nowotworami litymi, mediana czasu do wystąpienia nadiru liczby granulocytów wyniosła 13 dni (zakres od 3 do 25 dni), a mediana czasu do wystąpienia nadiru liczby płytek krwi — 16 dni (zakres od 2 do 32 dni). U większości pacjentów już na początku badania stwierdzano zaburzenie czynności układu krwiotwórczego, które było spowodowane chorobą podstawową lub wcześniejszym leczeniem o działaniu mielosupresyjnym.

Działanie mielosupresyjne może się kumulować. Choć mielosupresja wywołana chemioterapią często jest odwracalna, to podawanie fludarabiny fosforanu wymaga uważnego monitorowania parametrów hematologicznych u pacjenta.

Fludarabiny fosforan to silnie działająca substancja przeciwnowotworowa mogąca wywoływać poważne toksyczne działania niepożądane. Pacjentów poddawanych leczeniu tym produktem leczniczym należy ściśle obserwować w kierunku pojawiania się u nich hematologicznych i niehematologicznych objawów działania toksycznego. Zaleca się okresowe wykonywanie morfologii krwi obwodowej w celu wykrycia ewentualnej niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości.

U pacjentów dorosłych opisano kilka przypadków hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego w zakresie trzech linii komórkowych, która objawiała się pancytopenią w części przypadków prowadzącą do zgonu. Czas utrzymywania się klinicznie istotnej cytopenii we wspomnianych przypadkach wahał się od około 2 miesięcy do około roku. Opisane przypadki dotyczyły zarówno pacjentów wcześniej leczonych, jak i wcześniej nieleczonych.

Przy stosowaniu fludarabiny fosforanu — podobnie jak przy stosowaniu innych cytostatyków — należy zachować ostrożność, jeśli rozważa się w przyszłości pobieranie krwiotwórczych komórek macierzystych.

- Zaburzenia autoimmunologiczne

Opisywano przypadki zagrażających życiu, a u części pacjentów prowadzących do zgonu zaburzeń autoimmunologicznych w trakcie lub po zakończeniu leczenia fosforanem fludarabiny, które to zaburzenia nie miały żadnego związku z wcześniejszymi zaburzeniami autoimmunologicznymi ani z wynikiem testu Coombsa (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów z niedokrwistością hemolityczną dochodziło do nawrotu procesu hemolitycznego po ponownym podaniu fludarabiny fosforanu. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Fludarabine Mylan należy ściśle monitorować w kierunku ewentualnych objawów hemolizy.

W przypadku stwierdzenia hemolizy zaleca się odstawienie produktu leczniczego Fludarabine Mylan. W przypadku stwierdzenia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej najczęściej stosowane leczenie polega na przetaczaniu krwi (napromienianej, patrz niżej) i podawaniu glikokortykosteroidów.

- Działanie neurotoksyczne

Nie wiadomo, jaki wpływ ma przewlekłe podawanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan na ośrodkowy układ nerwowy. W niektórych badaniach, w których badany lek podawany był względnie długo (nawet przez 26 cykli leczenia), zalecana dawka była dobrze tolerowana przez pacjentów.

Pacjentów należy ściśle obserwować w kierunku ewentualnych objawów neurologicznych.

Kiedy w ramach badań zmierzających do ustalenia optymalnej dawki fludarabiny fosforan stosowany był dożylnie w wysokich dawkach u pacjentów z ostrą białaczką, stwierdzono związek pomiędzy jego

podawaniem a występowaniem ciężkich działań neurotoksycznych, w tym utraty wzroku, śpiączki i zgonu. Objawy pojawiały się w okresie od 21 do 60 dni od podania ostatniej dawki. Opisane ciężkie działania toksyczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły u 36% pacjentów leczonych dożylnie dawkami w przybliżeniu czterokrotnie większymi od dawki zalecanej (czyli dawkami wynoszącymi 96 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 do 7 dni). U pacjentów leczonych dawkami mieszczącymi się w zakresie dawki zalecanej dla CLL ciężkie działania toksyczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego odnotowywano rzadko (w przypadku śpiączki, drgawek i pobudzenia psychoruchowego) lub niezbyt często (w przypadku dezorientacji) (patrz punkt 4.8).

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano zarówno wcześniejsze, jak i późniejsze występowanie objawów neurotoksyczności niż w badaniach klinicznych.

- Zespół lizy nowotworu

Zespół lizy nowotworu opisywano u pacjentów z CLL ze znaczną liczbą komórek nowotworowych. Ponieważ w przypadku produktu leczniczego Fludarabine Mylan odpowiedź na leczenie może pojawiać się już w pierwszym tygodniu jego stosowania, u pacjentów narażonych na ryzyko tego powikłania należy podjąć odpowiednie środki ostrożności.

- Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw biorcy

U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny, którym przetaczano nienapromienianą krew, opisywano przypadki poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko biorcy (u podłoża której leży reakcja przetoczonych immunokompetentnych limfocytów na komórki biorcy). Według doniesień w piśmiennictwie schorzenie to w dużym odsetku przypadków prowadzi do zgonu. W celu zminimalizowania ryzyka rozwoju poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko biorcy pacjenci wymagający przetoczeń krwi, którzy otrzymują lub otrzymywali produkt leczniczy Fludarabine Mylan, powinni mieć przetaczane wyłącznie napromieniane preparaty.

- Nowotwory złośliwe skóry

U części pacjentów w trakcie otrzymywania produktu leczniczego Fludarabine Mylan opisywano przypadki zaostrzenia lub nawrotu wcześniej rozpoznanego nowotworu złośliwego skóry bądź też pojawianie się nowych przypadków nowotworów złośliwych skóry.

- Zły stan zdrowia

U pacjentów w złym stanie zdrowia produkt leczniczy Fludarabine Mylan należy stosować z zachowaniem ostrożności po dokładnym przeanalizowaniu zagrożeń i korzyści. Szczególnie dotyczy to pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku kostnego (małopłytkowością, niedokrwistością i/lub granulocytopenią), niedoborami odpornościowymi bądź dodatnim wywiadem w kierunku zakażeń oportunistycznych.

- Zaburzenie czynności nerek

Całkowity klirens ogólnoustrojowy podstawowego metabolitu występującego w osoczu, którym jest 2F-ara-A, wykazuje korelację z klirensiem kreatyniny, co wskazuje na dużą rolę wydalania nerkowego w eliminacji tego związku. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stwierdzono zwiększoną całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową na ten związek (wyrażoną przez AUC dla 2F-ara-A). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 70 ml/min) są ograniczone.

U pacjentów z niewydolnością nerek produkt leczniczy Fludarabine Mylan należy stosować z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny w zakresie od 30 do 70 ml/min) dawkę należy obniżyć nawet o 50%, a pacjenta ściśle monitorować (patrz punkt 4.2). Stosowanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan jest przeciwwskazane, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

- Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Fludarabine Mylan u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 75 lat) są ograniczone, przy stosowaniu tego produktu u tych osób należy zachować ostrożność (por. punkt 4.2).

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat należy oznaczać klirens kreatyniny.

- Cięża

Produktu leczniczego Fludarabine Mylan nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacjach zagrożenia życia; w przypadku niedostępności innej, bezpieczniejszej metody leczenia zapewniającej podobne korzyści terapeutyczne; niemożność uniknięcia leczenia). Produkt leczniczy może powodować uszkodzenie płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Zastosowanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan można rozważyć, tylko jeśli potencjalne korzyści dla matki będą przewyższać potencjalne zagrożenia dla płodu.

Kobieta otrzymująca produkt leczniczy Fludarabine Mylan powinna unikać zajścia w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

- Antykoncepcja

Kobiety potomstwa wieku rozrodczym oraz płodni mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie stosowania produktu leczniczego, a także przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu jego stosowania (patrz punkt 4.6).

- Szczepienia

W trakcie oraz po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Fludarabine Mylan należy unikać podawania pacjentowi żywych szczepionek.

- Możliwości ponownego leczenia za pomocą produktu leczniczego Fludarabine Mylan

Należy unikać przechodzenia ze stosowania produktu leczniczego Fludarabine Mylan na stosowanie chlorambucylu w przypadku braku odpowiedzi na stosowanie pierwszego z wymienionych, gdyż pacjenci, u których stwierdzono oporność na fludarabiny fosforan, okazywali się również oporni na chlorambucyl.

- Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 2 ml, co oznacza, że może być uznany za praktycznie wolny od sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W badaniu klinicznym, w którym stosowano dożylnie fludarabiny fosforan w skojarzeniu z pentostatyną (deoksykoformycyną) u pacjentów z oporną na leczenie CLL, stwierdzono niedopuszczalnie wysoką częstość występowania pulmonologicznych działań toksycznych zakończonych zgonem. Nie zaleca się w związku z tym stosowania produktu leczniczego Fludarabine Mylan w skojarzeniu z pentostatyną.

Dipirydamol i inne inhibitory wychwytu adenozyiny mogą zmniejszać skuteczność leczniczą produktu leczniczego Fludarabine Mylan.

W badaniach klinicznych i doświadczeniach *in vitro* wykazano, że podczas stosowania fludarabiny fosforanu w skojarzeniu z cytarabiną następuje w komórkach białaczkowych zwiększenie

maksymalnego stężenia wewnątrzkomórkowego Ara-CTP (farmakologicznie czynnego metabolitu cytarabiny) oraz ekspozycji wewnątrzkomórkowej na Ara-CTP. Nie odnotowano natomiast żadnych zmian w stężeniu Ara-C ani w tempie eliminacji Ara-CTP.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

- Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Zarówno aktywni płciowo mężczyźni, jak i aktywne płciowo kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie stosowania produktu leczniczego, a także przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu jego stosowania (patrz punkt 4.4).

- Ciąża

W badaniach nieklinicznych na szczurach wykazano przenikanie fludarabiny fosforanu i (lub) jej metabolitów przez łożysko. W badaniach nad toksycznym wpływem podawanego dożylnie fludarabiny fosforanu na zarodki szczurów i królików wykazano jego działanie embrioletalne i teratogenne po zastosowaniu dawek leczniczych (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące stosowania fludarabiny fosforanu u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży są bardzo ograniczone.

Produktu leczniczego Fludarabine Mylan należy stosować w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacjach zagrożenia życia; w przypadku niedostępności innej, bezpieczniejszej metody leczenia zapewniającej podobne korzyści terapeutyczne; niemożliwość uniknięcia leczenia). Produkt leczniczy może powodować uszkodzenie płodu. Zastosowanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan można rozważyć, tylko jeśli potencjalne korzyści dla matki będą przewyższać potencjalne zagrożenia dla płodu.

- Laktacja

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Są jednak dowody z badań nieklinicznych wskazujące na to, że fludarabiny fosforan i jego metabolity przenikają z krwi matczynej do mleka.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego Fludarabine Mylan u karmionych piersią niemowląt stosowanie tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Fludarabine Mylan może zmniejszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż stwierdzano podczas jego stosowania takie objawy, jak np. zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia widzenia, dezorientację, pobudzenie psychoruchowe i drgawki.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W oparciu o doświadczenia ze stosowaniem fludarabiny fosforanu stwierdzono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są: mielosupresja (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość), zakażenia, w tym zapalenie płuc, kaszel, gorączka, zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej, nudności, wymioty i biegunka. Z innych często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należy wymienić dreszcze, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, neuropatię obwodową, zaburzenia widzenia, jądłowstręt, zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz wysypkę skórą. U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny opisywano przypadki ciężkich zakażeń oportunistycznych. Opisywano też przypadki zgonów w wyniku ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli wymieniono zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Wymienione poniżej zdarzenia niepożądane zaliczono do poszczególnych kategorii częstości występowania w oparciu o wyniki badań klinicznych bez względu na związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem fludarabiny fosforanu a wystąpieniem danego zdarzenia. Działania niepożądane zaliczone do kategorii rzadkich stwierdzono głównie w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Grupa układowo-narządowa	Bardzo często (≥1/10)	Często (od ≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenia / zakażenia oportunistyczne (takie jak reaktywacja utajonego zakażenia wirusowego, np. postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej, zakażenia wirusem półpaśca i ospy, zakażenia wirusem Epsteina-Barr), zapalenie płuc			Choroba limfoproliferacyjna (związana z zakażeniem wirusem EBV)	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>		Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (w większości przypadków związana z wcześniejszym, jednoczesnym lub późniejszym leczeniem za pomocą alkilujących produktów leczniczych, inhibitorów topoiizomerazy lub radioterapią)			
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość	Mielosupresja			
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Zaburzenia autoimmunologiczne (w tym niedokrwistość autoimmunohemolityczna, zespół Evansa, plamica małopłytkowa, nabyta hemofilia, pęcherzyca)		

Grupa układowo-narządowa	Bardzo często (≥1/10)	Często (od ≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zespół lizy guza (w tym takie zaburzenia, jak niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, krwimocz, krystaluria moczanowa, hiperfosfatemia)		
Zaburzenia układu nerwowego		Neuropatia obwodowa	Dezorientacja	Śpiączka, napady drgawek, pobudzenie psychoruchowe	Krwotok mózgowy
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		Ślepotą, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego	
Zaburzenia serca				Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		Pulmonologiczne działania toksyczne (w tym włóknienie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych i duszność)		Krwawienie z dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Krwawienie z przewodu pokarmowego, nieprawidłowa aktywność enzymów trzustkowych		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka		Nowotwory złośliwe skóry, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej	Obrzęki obwodowe, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie			

Opisując dane działanie niepożądane zastosowano najodpowiedniejsze określenie ze słownika MedDRA. Nie podano synonimów ani objawów powiązanych, choć ich występowanie należy również brać pod uwagę. Nazwy poszczególnych zdarzeń niepożądanych są zgodne z terminologią MedDRA w wersji 12.0.



W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

#### 4.9 Przedawkowanie

Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem wysokich dawek produktu leczniczego Fludarabine Mylan a nieodwracalnymi działaniami toksycznymi na ośrodkowy układ nerwowy przejawiającymi się występującą z opóźnieniem ślepotą, śpiączką i zgonem. Stosowanie wysokich dawek wiąże się też z możliwością wystąpienia ciężkiej małopłytkowości i neutropenii z powodu zahamowania czynności szpiku kostnego.

Nie jest znana swoista odtrutka na produkt leczniczy Fludarabine Mylan. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na przerwaniu stosowania produktu leczniczego i na wdrożeniu leczenia podtrzymującego.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

- Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi puryny

Kod ATC: L01B B05

Produkt leczniczy Fludarabine Mylan zawiera fludarabiny fosforan, który jest rozpuszczalnym w wodzie fluorowanym analogiem nukleotydowym substancji przeciwwirusowej o nazwie widarabina (9- $\beta$ -D-arabinofuranozyloadenina, w skrócie: ara-A) wykazującej względną oporność na deaminację katalizowaną przez deaminazę adenozyliny.

Fludarabiny fosforan ulega szybkiej defosforylacji do 2F-ara-A, który następnie jest wychwytywany przez komórki i ulega w ich wnętrzu fosforylacji katalizowanej przez kinazę deoksycytydynamową do farmakologicznie czynnego trifosforanu — 2F-ara-ATP. Metabolit ten, jak wykazano, hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, polimerazy DNA  $\alpha/\delta$  i  $\epsilon$ , prymazy DNA i ligazy DNA, hamując w ten sposób syntezę DNA. Dochodzi też do częściowego zahamowania aktywności polimerazy RNA II i wynikającego z tego zmniejszenia syntezy białek.

Choć niektóre aspekty mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie są poznane, to zakłada się, iż do zahamowania wzrostu komórek przyczynia się wpływ na syntezę DNA, RNA i białek, przy czym wpływ na syntezę DNA uważa się za podstawowy czynnik. W badaniach *in vitro* wykazano ponadto, że ekspozycja limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje rozległą fragmentację DNA i śmierć komórek charakterystyczną dla apoptozy.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową porównywano leczenie fosforanem fludarabiny z leczeniem chlorambucylem (w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> pc. co 4 tygodnie) u odpowiednio 195 i 199 pacjentów i uzyskano następujące wyniki: znamienne większy odsetek odpowiedzi ogółem oraz znamienne większy odsetek całkowitych odpowiedzi po leczeniu pierwszego rzutu za pomocą fludarabiny fosforanu niż po leczeniu pierwszego rzutu chlorambucylem (odpowiednio 61,1% i 37,6% oraz 14,9% i 3,4%), statystycznie dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 19,0 i 12,2 miesiąca) oraz statystycznie dłuższy czas do progresji choroby (odpowiednio 17,0 i 13,2 miesiąca) u pacjentów z grupy leczonej fosforanem fludarabiny. Mediana czasu przeżycia wyniosła 56,1 miesiąca w grupie leczonej fosforanem fludarabiny i 55,1 miesiąca w grupie leczonej chlorambucylem, przy czym nieznamienne statystycznie różnicę pomiędzy tymi grupami wykazano też w przypadku stanu sprawności. Odsetek pacjentów, u których stwierdzano działania toksyczne, był w obu grupach podobny i wynosił 89,7% w przypadku fludarabiny fosforanu i 89,9% w przypadku chlorambucylu. Choć różnica w częstości hematologicznych działań toksycznych ogółem pomiędzy obiema grupami nie była statystycznie

znamienna, to w grupie leczonej fosforanem fludarabiny stwierdzono znamienne większy odsetek pacjentów z działaniami toksycznymi w zakresie krwinek białych ( $p = 0,0054$ ) i limfocytów ( $p = 0,0240$ ) niż w grupie leczonej chlorambucylem. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności, wymioty i biegunka był znamienne niższy w grupie leczonej fosforanem fludarabiny i niż w grupie leczonej chlorambucylem (odpowiednio:  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  i  $p = 0,0489$ ). Działania toksyczne w obrębie wątroby były również stwierdzane u znamienne mniejszego odsetka pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny w porównaniu z pacjentami leczonymi chlorambucylem ( $p = 0,00487$ ).

U pacjentów, którzy początkowo reagują na fludarabiny fosforan, istnieje szansa ponownego uzyskania odpowiedzi na fludarabiny fosforan stosowany w monoterapii.

W randomizowanym badaniu klinicznym porównującym stosowanie fludarabiny fosforanu ze stosowaniem cyklofosfamidu, dokсорubicyny i prednizonu (schemat CAP) u 208 pacjentów z CLL w stopniu zaawansowania klinicznego B lub C wg klasyfikacji Bineta uzyskano następujące wyniki w podgrupie 103 wcześniej leczonych pacjentów: odsetek odpowiedzi ogółem oraz odsetek całkowitych odpowiedzi był wyższy w grupie leczonej fosforanem fludarabiny niż w grupie leczonej schematem CAP (odpowiednio 45% i 26% oraz 13% i 6%), a czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz czas przeżycia ogółem nie różniły się znamienne pomiędzy tymi grupami. W założonym okresie leczenia wynoszącym 6 miesięcy liczba zgonów wyniosła 9 w grupie leczonej fosforanem fludarabiny i 4 w grupie leczonej schematem CAP.

W analizach *post hoc* uwzględniających wyłącznie dane z maksymalnie pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia stwierdzono różnicę w krzywych przeżycia dla fludarabiny fosforanu i schematu CAP na korzyść schematu CAP w podgrupie wcześniej leczonych pacjentów z CLL w stopniu zaawansowania klinicznego C wg klasyfikacji Bineta.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Farmakokinetyka fludarabiny (2F-ara-A) w osoczu i moczu

Farmakokinetykę fludarabiny (2F-ara-A) badano dla podania drogą dożylną — w postaci szybkiego wstrzyknięcia, krótkotrwałego wlewu dożylnego oraz ciągłego wlewu dożylnego — a także dla podania drogą doustną fludarabiny fosforanu (2F-ara-AMP).

Nie stwierdzono żadnych wyraźnych korelacji pomiędzy farmakokinetyką 2F-ara-A a skutecznością leczenia u pacjentów onkologicznych.

Występowanie neutropenii i zmian hematokrytu wskazywało jednak na to, że działanie cytotoksyczne fludarabiny fosforanu prowadzi do zahamowania hematopoezy w sposób zależny do dawki.

- Dystrybucja i metabolizm

2F-ara-AMP to rozpuszczalny w wodzie prolek fludarabiny (2F-ara-A) ulegający szybkiej i ilościowej defosforylacji w organizmie ludzkim do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A).

Inny metabolit — 2F-ara-hipoksantyna — będący głównym metabolitem u psów, występuje u ludzi w niewielkich jedynie ilościach.

Po pojedynczym podaniu 2F-ara-AMP we wlewie dożylnym w dawce  $25 \text{ mg/m}^2$  pc. przez 30 minut pacjentom z CLL 2F-ara-A osiągnął maksymalne stężenie w osoczu wynoszące  $3,5\text{--}3,7 \mu\text{M}$  na zakończenie wlewu. Wartości stężenia 2F-ara-A po piątej dawce wskazywały na umiarkowaną kumulację przy średnim maksymalnym poziomie wynoszącym  $4,4\text{--}4,8 \mu\text{M}$  na koniec wlewu. Przy pięciodniowym schemacie dawkowania stężenie 2F-ara-A bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki zwiększyło się o około dwa rzędy wielkości. Można wykluczyć możliwość kumulowania się 2F-ara-A przy kilku cyklach leczenia. Stężenia pomaksymalne ulegały zmniejszeniu w trzech fazach

dystrybucji i metabolizmu, a wartości okresu półtrwania wyniosły około 5 minut dla fazy początkowej, 1-2 godziny dla fazy pośredniej i około 20 godzin dla fazy końcowej.

W porównaniu wyników kilku badań farmakokinetyki 2F-ara-A stwierdzono, że średni całkowity klirens osocza (CL) wynosi  $79 \pm 40$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/kg), a średnia objętość dystrybucji (V<sub>ss</sub>) —  $83 \pm 55$  l/m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  l/kg).

Dane te charakteryzowały się dużą zmiennością międzyosobniczą. Po dożylnym i doustnym podaniu fludarabiny fosforanu wartości stężenia 2F-ara-A w osoczu i pola powierzchni pod krzywą stężeń w osoczu ulegały liniowemu zwiększeniu wraz ze wzrostem dawki, natomiast wartości okresu półtrwania, klirensu osocza i objętości dystrybucji pozostały na niezmiennym poziomie niezależnie od dawki, co wskazuje na liniową zależność od dawki.

- Eliminacja

2F-ara-A ulega eliminacji głównie przez nerki. 40-60% dawki podanej dożylnie ulega wydaleniu z moczem. Badania równowagi masowej na zwierzętach laboratoryjnych z użyciem <sup>2</sup>H-2F-ara-AMP wykazały całkowity odzysk znakowanych izotopowo substancji w moczu.

- Szczególne grupy pacjentów

U osób z zaburzeniem czynności nerek stwierdzano zmniejszony całkowity klirens ogólnoustrojowy, co wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem ludzkich białek osocza stwierdzono brak wyraźnej tendencji 2F-ara-A do wiązania się z białkami osocza.

#### Farmakokinetyka komórkowa trifosforanu fludarabiny

2F-ara-A jest aktywnie transportowany do wnętrza komórek białaczkowych, po czym ulega on ponownej fosforylacji do monofosforanu, a następnie di- i trifosforanu. Trifosforan — 2F-ara-ATP — to główny metabolit wewnątrzkomórkowy i jedyny wykazujący działanie cytotoksyczne. Maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w limfocytach białaczkowych u pacjentów CLL stwierdzano przy medianie 4 godzin, przy czym stężenia te wykazywały znaczną zmienność, a mediana stężenia maksymalnego wynosiła około 20 μM. Stężenie 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych zawsze było wyższe od maksymalnego stężenia 2F-ara-A w osoczu, co wskazuje na kumulację w miejscach docelowych. Kiedy limfocyty białaczkowe inkubowano *in vitro*, stwierdzono liniową zależność pomiędzy ekspozycją zewnątrzkomórkową na 2F-ara-A (iloczyn stężenia 2F-ara-A i czasu trwania inkubacji) a wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia 2F-ara-ATP. Przy analizie eliminacji 2F-ara-ATP z komórek docelowych stwierdzono medianę okresu półtrwania wynoszącą 15 i 23 godziny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

- Ogólnoustrojowe działania toksyczne

W badaniach nad toksycznością ostrą stwierdzono, że dawki pojedyncze fludarabiny fosforanu wywołują objawy ciężkiego zatrucia lub zgon przy dawkowaniu około dwukrotnie przewyższającym dawkę leczniczą. Zgodnie z oczekiwaniami wynikającymi z cytotoksycznego charakteru badanego związku stwierdzono wpływ na szpik kostny, narządy limfoidalne, śluzówkę przewodu pokarmowego, nerki i męskie narządy rozrodcze. U pacjentów ciężkie działania niepożądane były stwierdzane w przypadku stosowania dawek najbardziej zbliżonych do zalecanej dawki leczniczej (3 do 4 rzędów wielkości) i obejmowały ciężkie działania neurotoksyczne, w części przypadków zakończone zgonem (patrz punkt 4.9).

W badaniach nad toksycznością ogólnoustrojową po podaniu wielokrotnym fludarabiny fosforanu stwierdzono też spodziewane efekty działania na szybko proliferujące tkanki powyżej dawki progowej. Nasilenie objawów morfologicznych zwiększało się wraz z podawaną dawką i długością okresu stosowania, a stwierdzane zmiany generalnie były uznawane za odwracalne. Dostępne doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Fludarabine Mylan w celach leczniczych

generalnie wskazują na porównywalny profil toksykologiczny u ludzi, choć u osób chorych stwierdzano też dodatkowe działania niepożądane, np. działania neurotoksyczne (patrz punkt 4.8).

- Embriotoksyczność

W badaniach na zwierzętach nad toksycznym wpływem podawanego dożylnie fludarabiny fosforanu na zarodki szczurów i królików wykazano jego działanie embrioletalne i teratogenne manifestujące się malformacjami szkieletowymi, zmniejszeniem masy płodów oraz stratami poimplantacyjnymi. Ze względu na wąski margines bezpieczeństwa pomiędzy dawkami teratogennymi u zwierząt a dawkami terapeutycznymi u ludzi, jak również ze względu na analogię z innymi antymetabolitami, które — jak należy zakładać — zaburzają procesy różnicowania można stwierdzić, że stosowanie produktu leczniczego Fludarabine Mylan wiąże się z istotnym ryzykiem działania teratogennego u ludzi (patrz punkt 4.6).

- Możliwe działanie genotoksyczne i rakotwórcze

W teście wymiany chromatyd siostrzanych wykazano, że fludarabiny fosforan powoduje uszkodzenie DNA, w teście cytogenetycznym *in vitro* stwierdzono, że związek ten indukuje aberracje chromosomalne, a w teście mikrojądrowym *in vivo* na myszach zaobserwowano zwiększoną częstość powstawania mikrojąder; wyniki testów mutacji genowych i testów dominujących mutacji letalnych u samców myszy były natomiast ujemne. Można zatem stwierdzić, że właściwości mutagenne wykazano w komórkach somatycznych, ale nie w komórkach rozrodczych.

Na podstawie wykazanej aktywności fludarabiny fosforanu na poziomie DNA oraz wyników testów mutagenności wysunięto podejrzenie właściwości rakotwórczych tego związku. Nie przeprowadzono żadnych badań na zwierzętach w sposób bezpośredni dotyczących właściwości rakotwórczych, gdyż do zweryfikowania podejrzenia zwiększonego ryzyka nowotworów wtórnych spowodowanych stosowaniem produktu leczniczego Fludarabine Mylan w zupełności wystarczają dane epidemiologiczne.

- Tolerancja miejscowa

W oparciu o wyniki doświadczeń na zwierzętach po dożylnym podaniu fludarabiny fosforanu można spodziewać się niewystępowania istotnego podrażnienia miejscowego w miejscu podania produktu leczniczego. Nawet w przypadku nieprawidłowego podania wstrzyknięcia nie stwierdzano miejscowego podrażnienia po podaniu okołożylnym, dotętnicznym i domięśniowym wodnego roztworu zawierającego fludarabiny fosforan w stężeniu 7,5 mg/ml.

Podobny charakter zmian stwierdzanych w przewodzie pokarmowym po dożylnym i dożołądkowym podaniu fludarabiny fosforanu u zwierząt doświadczalnych pozwala na założenie, że zapalenie jelita cienkiego indukowane przez fludarabiny fosforan jest działaniem ogólnoustrojowym.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Sodu wodorotlenek (do korekcji pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec nieprzeprowadzenia badań zgodności farmaceutycznej omawianego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punktach 4.2 i 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Produkt leczniczy w opakowaniu przeznaczonym do obrotu: 2 lata.

Trwałość chemiczna i fizyczna po rekonstytucji została wykazana dla okresu 8 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania po rozcieńczeniu i warunki przechowywania ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania po otwarciu nie powinien zazwyczaj przekraczać 8 godzin w temperaturze 2 do 8°C i w 25°C.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2 do 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki ze szkła flintowego typu I o pojemności 10 ml zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutyłowej Omniflex o średnicy 13 mm i białym kapsłem aluminiowym typu „flip-off” o średnicy 13 mm. Jedno opakowanie zawiera 1 albo 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

- Rekonstytucja

Fludarabine Mylan należy przygotowywać do podania pozajelitowego, dodając przy zachowaniu aseptyki jałowej wody do wstrzykiwań. Przy rekonstytucji za pomocą 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań proszek powinien w pełni się rozpuścić w ciągu maksymalnie 60 sekund. 1 ml powstałego w ten sposób roztworu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu, 25 mg mannitolu i wodorotlenek sodu (do korekcji pH). Zakres pH produktu końcowego to 7,2-8,2.

- Rozcieńczanie

Wymaganą dawkę (wyliczoną na podstawie pola powierzchni ciała pacjenta) nabiera się do strzykawki.

Jeśli dawka ta ma zostać podana w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, należy ją wówczas rozcieńczyć w 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9mg/ml (0,9%). Jeśli omawiany produkt leczniczy ma zostać podany we wlewie dożylnym, wówczas wymaganą dawkę można rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9mg/ml (0,9%) i całość podać we wlewie dożylnym trwającym około 30 minut.

W badaniach klinicznych produkt ten rozcieńczano w 100 ml lub 125 ml 5% roztworu glukozy do wstrzyknięć lub w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

- Wzrokowa ocena przed zastosowaniem

Zrekonstruowany roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Przed użyciem należy go poddać ocenie wzrokowej.

Roztwór należy stosować, tylko jeśli jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od cząstek stałych. W przypadku uszkodzonego pojemnika produktu leczniczego Fludarabine Mylan nie należy stosować.

- Obchodzenie się z produktem i jego usuwanie

Kobiety w ciąży nie powinny mieć styczności z produktem leczniczym Fludarabine Mylan.

Należy przestrzegać procedur właściwego obchodzenia się z produktem zgodnych z lokalnymi wymogami dla leków cytostatycznych.

Przy obchodzeniu się z roztworem produktu leczniczego Fludarabine Mylan oraz przy przygotowaniu go do podania należy zachować ostrożność. Zaleca się stosowanie rękawic lateksowych i okularów ochronnych, aby uniknąć ekspozycji w przypadku rozbicia fiolki lub inaczey spowodowanego przypadkowego rozlania. Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu ze skórą lub błonami śluzowymi, skórę lub błony śluzowe należy dokładnie opłukać wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z oczami należy je dokładnie przepłukać dużą ilością wody. Należy unikać ekspozycji drogą wziewną.

Produkt leczniczy przeznaczony do jednorazowego stosowania. Wszelkie niewykorzystane lub rozlane resztki produktu leczniczego bądź jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Fludarabine Mylan, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji Fludarabiny fosforan

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Fludarabine Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fludarabine Mylan
3. Jak stosować Fludarabine Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Fludarabine Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Fludarabine Mylan i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest Fludarabine Mylan i w jaki sposób działa:**

Fludarabine Mylan to lek przeciwnowotworowy.

Fludarabine Mylan podawany jest w postaci zastrzyku dożylnego lub kroplówki i hamuje on wzrost nowych komórek nowotworowych. Wszystkie komórki w organizmie tworzą nowe komórki, takie same jak one, w wyniku podziału. Fludarabine Mylan jest wychwytywany przez komórki nowotworowe i prowadzi do zahamowania ich podziału.

W nowotworach krwinek białych (których przykładem jest przewlekła białaczka limfatyczna) organizm produkuje duże ilości nieprawidłowych krwinek białych (limfocytów), a w różnych okolicach ciała zaczynają coraz bardziej powiększać się węzły chłonne. Wspomniane nieprawidłowe krwinki białe nie są w stanie pełnić swoich normalnych funkcji polegających na zwalczaniu chorób i mogą zastępować zdrowe komórki we krwi. Może to prowadzić do zakażeń, do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość, czyli anemia), do powstawania siniaków, do ciężkich krwawień, a nawet do niewydolności narządów.

##### **W jakim celu stosuje się Fludarabine Mylan:**

Fludarabine Mylan to lek stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukaemia*) B-komórkowej u pacjentów z wystarczającym poziomem wytwarzania zdrowych komórek krwi.

Pierwszorazowe leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej za pomocą leku Fludarabine Mylan należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów z zaawansowaną chorobą, u których występują związane z tą chorobą objawy bądź cechy progresji choroby.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fludarabine Mylan

### Kiedy nie stosować leku Fludarabine Mylan:

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** (nadwrażliwość) na fludarabiny fosforan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- **Jeśli pacjent ma poważne problemy z nerkami.**
- **Jeśli pacjentka karmi piersią.**
- **Jeśli u pacjenta stwierdza się niską liczbę krwinek czerwonych** spowodowaną pewnym rodzajem niedokrwistości, czyli anemii (*zdekompensowanej niedokrwistości hemolitycznej*). Jeśli u pacjenta występuje ta choroba, będzie o niej wiedział od swojego lekarza.
  - ▶ Jeśli pacjent sądzi, że występuje u niego którakolwiek z powyższych sytuacji, **powinien o tym powiedzieć lekarzowi.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Jeśli **szpik kostny** pacjenta nie działa prawidłowo, jeśli **układ odpornościowy** pacjenta jest osłabiony lub zahamowany bądź jeśli pacjent przechodził w przeszłości **poważne zakażenia**,
  - ▶ wówczas lekarz może zdecydować o niepodawaniu pacjentowi tego leku bądź też może zastosować odpowiednie środki ostrożności.
- **Jeśli pacjent zacznie się czuć bardzo źle, zauważy nietypowe siniaki, bardziej intensywne krwawienia po urazach niż zwykle lub jeśli stwierdzi, że bardzo łatwo łapie wszelkie zakażenia**,
  - ▶ wówczas powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.
- **Jeśli w trakcie leczenia pacjent zacznie oddawać czerwony lub brązowy mocz lub jeśli pojawi się u niego wysypka lub pęcherze na skórze**,
  - ▶ powinien wówczas natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Wymienione objawy mogą świadczyć o zmniejszeniu się liczby krwinek, co może być spowodowane przez samą chorobę, albo przez jej leczenie. Objawy te mogą utrzymywać się nawet przez rok —bez względu na to, czy wcześniej pacjent był leczony lekiem Fludarabine Mylan czy nie. W trakcie leczenia lekiem Fludarabine Mylan układ odpornościowy pacjenta może atakować różne części ciała lub krwinki czerwone (określa się to mianem *zaburzeń autoimmunologicznych*). Zaburzenia te mogą zagrażać życiu.

Jeśli do nich dojdzie, lekarz przerwie leczenie i być może zleci przetoczenie (transfuzję) napromienianej krwi (patrz niżej) i podawanie glikokortykosteroidów.

W trakcie leczenia pacjent będzie miał regularnie wykonywane badania krwi, a podczas podawania pacjentowi leku Fludarabine Mylan jego stan będzie ściśle monitorowany.

- **Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek nietypowe objawy ze strony układu nerwowego, np. zaburzenia widzenia**,
  - ▶ powinien powiadomić o tym lekarza.

Nie wiadomo, jaki wpływ na ośrodkowy układ nerwowy ma Fludarabine Mylan, jeśli jest stosowany przez długi czas. Stwierdzono jednak, że pacjenci otrzymujący dawkę zalecaną przez liczbę cykli leczenia sięgającą 26 dobrze tolerowali ten lek. U pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w dawkach czterokrotnie przekraczających dawkę zalecaną, opisywano



przypadki oślepienia, śpiączki i zgonu. Niektóre z tych objawów pojawiały się z opóźnieniem około 60 dni lub więcej po zakończeniu leczenia.

- **Jeśli u pacjenta wystąpią dolegliwości bólowe w bocznej części brzucha lub w dole pleców, pojawi się krew w moczu lub pacjent zacznie oddawać mniej moczu niż zwykle,**
  - ▶ powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.

**W przypadku bardzo ciężkiej choroby organizm może nie być w stanie wydaląc wszystkich produktów ubocznych** po zniszczeniu komórek przez Fludarabine Mylan. Stan ten określa się mianem *zespołu lizy nowotworu* i **może prowadzić do niewydolności nerek i problemów z sercem** już w pierwszym tygodniu leczenia. Lekarz będzie o wiedział o możliwości wystąpienia tej choroby i być może poda pacjentowi leki, aby jej zapobiec.

- **Jeśli pacjent będzie wymagał pobrania komórek macierzystych, a jest (lub wcześniej był) leczony lekiem Fludarabine Mylan,**
  - ▶ powinien powiadomić o tym lekarza.
- **Jeśli pacjent będzie wymagał przetoczenia (transfuzji) krwi, a jest (lub wcześniej był) leczony lekiem Fludarabine Mylan,**
  - ▶ powinien powiadomić o tym lekarza.

Jeśli pacjent będzie wymagał przetoczenia (transfuzji) krwi, lekarz dopilnuje, aby pacjent otrzymał wyłącznie krew, która wcześniej została napromieniona. Zdarzały się ciężkie powikłania, a nawet dochodziło do zgonów, po przetoczeniu krwi uprzednio nienapromienionej.

- **Jeśli w trakcie lub po zakończeniu przyjmowania tego leku pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek zmiany na skórze,**
  - ▶ powinien powiadomić o tym lekarza.
- **Jeśli pacjent choruje lub chorował na nowotwór złośliwy skóry,** to w trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem Fludarabine Mylan nowotwór ten może nasilić się lub nawrócić. Nowotwory złośliwe skóry mogą rozwinąć się też w trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem Fludarabine Mylan.

**Podczas leczenia lekiem Fludarabine Mylan należy też wziąć pod uwagę następujące kwestie:**

- **Płodni mężczyźni i płodne kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję** w trakcie oraz w okresie co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu otrzymywania tego leku. Nie można wykluczyć, że Fludarabine Mylan może szkodliwie wpływać na nienarodzone dziecko. Lekarz dokładnie rozważy korzyści związane z leczeniem i zagrożenia dla nienarodzonego dziecka i, jeśli pacjentka jest w ciąży, zapisze jej Fludarabine Mylan tylko wówczas, gdy będzie to bezwzględnie konieczne.
- **Jeśli pacjentka rozważa rozpoczęcie karmienia piersią lub jeśli już karmi piersią,** to nie powinna karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Fludarabine Mylan.
- **Jeśli pacjent będzie wymagał jakichkolwiek szczepień, powinien wpierv skonsultować tę sprawę z lekarzem,** gdyż w trakcie oraz po zakończeniu stosowania leku Fludarabine Mylan należy unikać otrzymywania żywych szczepionek.
- **Jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub jeśli jest w wieku powyżej 65 lat,** będzie miał regularnie wykonywane badania krwi i (lub) inne badania laboratoryjne oceniające

czynność nerek. Jeśli pacjent ma poważne problemy z nerkami, wówczas lek ten nie będzie mu w ogóle podawany (*por. podpunkt zatytułowany „Kiedy nie stosować leku Fludarabine Mylan” i punkt 3 zatytułowany „Jak stosować Fludarabine Mylan”*).

### **Inne leki i Fludarabine Mylan:**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Szczególnie ważne jest powiadomienie lekarza o przyjmowaniu:

- **pentostatyny** (deoksykoformycyny) — leku, który również stosowany jest w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Te dwa leki, jeśli są stosowane jednocześnie, mogą prowadzić do poważnych problemów z płucami.
- **dipirydamolu** — leku stosowanego w zapobieganiu nadmiernemu krzepnięciu krwi. Dotyczy to też innych podobnie działających substancji. Mogą one zmniejszać skuteczność leku Fludarabine Mylan.
- **cytarabiny** (*Ara-C*) — leku stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej. Jeśli Fludarabine Mylan stosuje się jednocześnie z cytarabiną, wówczas poziom farmakologicznie czynnej postaci tego leku w komórkach białaczkowych może się zwiększyć. Nie wykazano jednak żadnych zmian w ogólnym jego poziomie we krwi czy w jego eliminacji z krwi.

### **Stosowanie leku Fludarabine Mylan u pacjentów w podeszłym wieku:**

**Pacjenci w wieku powyżej 65 lat** będą mieli regularnie wykonywane badania czynności nerek (*patrz punkt 3 „Jak stosować Fludarabine Mylan”*).

**Pacjenci powyżej 75 lat** będą monitorowani szczególnie uważnie.

### **Dzieci i młodzież:**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Fludarabine Mylan u dzieci. W związku z tym stosowanie leku Fludarabine Mylan u dzieci nie jest zalecane.

### **Ciąża i karmienie piersią:**

Leku Fludarabine Mylan nie należy podawać kobietom w ciąży, ponieważ na podstawie badań na zwierzętach i bardzo ograniczonych doświadczeniach u ludzi stwierdzono możliwość wystąpienia nieprawidłowości rozwojowych u nienarodzonego dziecka, jak również możliwość wczesnej utraty ciąży i przedwczesnego porodu.

- **Jeśli pacjentka jest lub podejrzewa, że jest w ciąży**, powinna o tym natychmiast powiedzieć lekarzowi.
- **Kobiety, w przypadku których istnieje możliwość zajścia w ciążę**, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz w okresie co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia (*patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fludarabine Mylan”*).
- **Mężczyźni którym podawano Fludarabine Mylan i którzy są zdolni do płodzenia dzieci muszą stosować skuteczną antykoncepcję** w trakcie leczenia oraz w okresie co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Lekarz dokładnie rozważy korzyści związane z leczeniem i zagrożenia dla nienarodzonego dziecka i, jeśli pacjentka jest w ciąży, zapisze jej Fludarabine Mylan tylko wówczas, gdy będzie to bezwzględnie konieczne.

### **Karmienie piersią:**

Nie wolno pacjentce rozpoczynać ani kontynuować karmienia piersią w trakcie leczenia lekiem Fludarabine Mylan, gdyż może on negatywnie wpływać na wzrastanie i rozwój dziecka.

Przed rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek leku należy zwrócić się po poradę do lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:**

U niektórych pacjentów podczas leczenia lekiem Fludarabine Mylan pojawia się zmęczenie, osłabienie, zaburzenia widzenia, dezorientacja, pobudzenie psychoruchowe lub drgawki. Dopóki pacjent nie będzie miał pewności, że wymienione objawy u niego nie występują, nie powinien podejmować prób prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn.

**Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu w jednej dawce, co oznacza, że może być uznany za praktycznie wolny od sodu.**

### **3. Jak stosować Fludarabine Mylan**

Fludarabin Strides należy podawać pod nadzorem odpowiednio wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

- Informacje dotyczące przygotowywania zrekonstruowanego lub rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6 zatytułowany „Zawartość opakowania i inne informacje”, podpunkt „Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

### **W jaki sposób podawany jest Fludarabine Mylan:**

Fludarabine Mylan podawany jest w postaci roztworu — w zastrzykach lub, najczęściej, we wlewie dożylnym.

Wlew dożylny polega na podaniu leku bezpośrednio do krwioobiegu za pomocą kroplówki. Jeden wlew dożylny trwa około 30 minut.

Lekarz będzie uważał, aby Fludarabine Mylan nie został podany poza żyłę (czyli okoł żylnie). Nawet jednak w przypadku podania leku poza żyłę nie stwierdzano żadnych poważnych miejscowych działań niepożądanych.

### **Ile leku Fludarabine Mylan się podaje:**

Dawka leku uzależniona jest do pola powierzchni ciała pacjenta. Pole powierzchni ciała pacjenta wyrażane jest w metrach kwadratowych (m<sup>2</sup>) i jest wyliczane przez lekarza na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta.

Zalecana dawka fludarabiny fosforanu to 25 mg na m<sup>2</sup> pola powierzchni ciała pacjenta.

### **Jak długo podawany jest Fludarabine Mylan:**

Wymieniona wyżej dawka podawana jest **raz dziennie przez 5 kolejnych dni**.

**Ten pięciodniowy cykl leczenia będzie powtarzany co 28 dni** — aż lekarz stwierdzi, że został osiągnięty optymalny efekt (co zwykle ma miejsce po 6 cyklach leczenia).

Czas trwania leczenia lekiem Fludarabine Mylan uzależniony jest od skuteczności leczenia oraz od stopnia tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli pojawiające się działania niepożądane będą dużym problemem, wówczas kolejny cykl podawania leku będzie mógł zostać odroczone.

**W okresie leczenia pacjent będzie poddawany regularnym badaniom krwi. Stosowana u pacjenta indywidualna dawka będzie modyfikowana** stosownie do liczby krwinek i odpowiedzi na leczenie.

Jeśli pojawiające się działania niepożądane będą dużym problemem, wówczas dawkowanie leku może zostać zmniejszone.

**Stosowanie leku Fludarabine Mylan u dzieci nie jest zalecane.**

**Jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub jeśli jest w wieku powyżej 65 lat,** będzie miał regularnie wykonywane badania oceniające czynność nerek. Jeśli nerki pacjenta nie będą działały prawidłowo, będzie on wówczas mógł otrzymywać omawiany lek w mniejszej dawce. Jeśli czynność nerek pacjenta będzie bardzo zmniejszona, wówczas lek ten nie będzie mu w ogóle podawany (*patrz punkt 2 „Kiedy nie stosować leku Fludarabine Mylan”*).

**Co zrobić w razie przypadkowego rozlania leku Fludarabine Mylan:**

Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu leku Fludarabine Mylan ze skórą lub błonami śluzowymi nosa lub jamy ustnej, skórę lub błony śluzowe należy dokładnie opłukać wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu z oczami należy je dokładnie przepłukać dużą ilością bieżącej wody. Unikać ekspozycji drogą wziewną.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Fludarabine Mylan:**

Jeśli pacjent otrzyma nadmierną dawkę leku, wówczas lekarz przerwie jego stosowanie i wdroży odpowiednie leczenie objawowe.

Duże dawki mogą prowadzić do bardzo dużego zmniejszenia liczby krwinek.

W przypadku podawania leku Fludarabine Mylan dożylnie stwierdzono, że przedawkowanie może prowadzić do występujących z opóźnieniem osłepnięcia, śpiączki, a nawet zgonu.

**Pominięcie zastosowania leku Fludarabine Mylan:**

Lekarz ustali stałe godziny podawania leku pacjentowi. Jeśli pacjent zacznie podejrzewać, że została pominięta dawka leku, powinien jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

**Przerwanie stosowania leku Fludarabine Mylan:**

Jeśli działania niepożądane leku Fludarabine Mylan zaczną być nadmiernie nasilone, pacjent wraz z lekarzem mogą zdecydować o przerwaniu leczenia tym lekiem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli pacjent nie ma pewności, co oznacza którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych, powinien zwrócić się do lekarza z prośbą o objaśnienie tych określeń.

Niektóre działania niepożądane mogą zagrażać życiu.

- **Jeśli u pacjenta występuje duszność, kaszel lub ból w klatce piersiowej z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki, objawy te mogą świadczyć o zakażeniu płuc.**
- **Jeśli pacjent zauważy nietypowe siniaki, bardziej intensywne krwawienia po urazach niż zwykle lub jeśli stwierdzi, że bardzo łatwo łapie wszelkie zakażenia,** może to

świadczyć o zmniejszonej liczbie krwinek. Stan ten może też prowadzić do zwiększonego ryzyka (poważnych) zakażeń wywołanych przez drobnoustroje, które zwykle u osób ogólnie zdrowych nie wywołują żadnych chorób (zakażenia te określa się mianem *zakażeń oportunistycznych*). Do tego rodzaju zakażeń zalicza się późną reaktywację wirusów, np. wirusa półpaśca.

- **Jeśli u pacjenta wystąpią dolegliwości bólowe w bocznej części brzucha lub w dole pleców, pojawi się krew w moczu lub pacjent zacznie oddawać mniej moczu niż zwykle,** mogą to być objawy zespołu lizy guza (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- **Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek reakcje w obrębie skóry i (lub) błon śluzowych w postaci zaczerwienienia, stanu zapalnego, powstawania pęcherzy czy rozpadu tkanek,** mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (zespołu *Lyella*, zespołu *Stevensa-Johnsona*).
- **Jeśli u pacjenta występuje kołatanie serca (objaw polegający na odczuwalnym świadomie biciu serca) lub ból w klatce piersiowej,** mogą to być objawy problemów z sercem.
  - ▶ **Jeśli u pacjenta wystąpią wymienione wyżej objawy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

**Poniżej wymieniono możliwe działania niepożądane wraz z podaniem częstości ich występowania.**

Działania niepożądane zaliczone do kategorii rzadkich (występujących z częstością mniejszą od 1 na 1000 pacjentów) stwierdzono głównie w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Bardzo częste działania niepożądane: występujące częściej niż u 1 na 10 użytkowników
Częste działania niepożądane: występujące u 1 do 10 na 100 użytkowników
Niezbyt częste działania niepożądane: występujące u 1 do 10 na 1000 użytkowników
Rzadkie działania niepożądane: występujące u 1 do 10 na 10 000 użytkowników
Bardzo rzadkie działania niepożądane: występujące u mniej niż 1 na 10 000 użytkowników
Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- **Bardzo częste działania niepożądane**
  - zakażenia (w części przypadków poważne),
  - zakażenia spowodowane obniżoną odpornością (*zakażenia oportunistyczne*),
  - zakażenia płuc (*zapalenie płuc*), którym mogą towarzyszyć takie objawy, jak duszność i (lub) kaszel z gorączką lub bez gorączki,
  - zmniejszenie liczby płytek krwi (*małopłytkowość*), któremu może towarzyszyć nadmierne siniaczenie się i krwawienia,
  - zmniejszenie liczby krwinek białych (*neutropenia*),
  - zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (*niedokrwistość, czyli anemia*),
  - kaszel,
  - wymioty, biegunka, mdłości (*nudności*),
  - gorączka,
  - zmęczenie,
  - osłabienie siły mięśniowej.
- **Częste działania niepożądane**
  - inne nowotwory układu krwiotwórczego (*zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa*); większość osób z tymi schorzeniami była wcześniej, jednocześnie lub później

- poddawana leczeniu innymi lekami przeciwnowotworowymi (*lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy*) lub radioterapii,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego (*mielosupresja*),
  - znaczny spadek apetytu prowadzący do zmniejszenia masy ciała (*jadłowstręt*),
  - drętwienie lub osłabienie siły mięśniowej kończyn (*neuropatia obwodowa*),
  - zaburzenia widzenia,
  - zapalenie błony śluzowej jamy ustnej,
  - wysypka skórna,
  - obrzęki spowodowane nadmiernym zatrzymaniem płynów w organizmie,
  - zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytnicy,
  - dreszcze,
  - ogólne złe samopoczucie.
- **Niezbyt częste działania niepożądane**
    - zaburzenia autoimmunologiczne (patrz punkt 2, „Ostrzeżenia i środki ostrożności”),
    - zespół lizy guza (patrz punkt 2, „Ostrzeżenia i środki ostrożności”),
    - dezorientacja,
    - działania toksyczne w obrębie płuc, włóknienie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych, duszność,
    - krwawienie z żołądka lub jelit,
    - nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych lub trzustkowych.
  - **Rzadkie działania niepożądane**
    - zaburzenia układu limfatycznego spowodowane zakażeniem wirusowym (*choroba limfoproliferacyjna związana z zakażeniem wirusem EBV*),
    - śpiączka,
    - drgawki,
    - pobudzenie psychoruchowe,
    - utrata wzroku,
    - zapalenie lub uszkodzenie nerwu wzrokowego (*zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego*),
    - niewydolność serca,
    - zaburzenia rytmu serca (*arytmie*),
    - nowotwory złośliwe skóry,
    - reakcje w obrębie skóry i (lub) błon śluzowych w postaci zaczerwienienia, stanu zapalnego, powstawania pęcherzy czy rozpadu tkanek (*zespół Lyella, zespół Stevensa-Johnsona*).
  - **Działania niepożądane o nieznanym częstości**
    - zapalenie pęcherza moczowego mogące powodować ból przy oddawaniu moczu i mogące prowadzić do pojawiania się krwi w moczu (*krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego*),
    - krwotok mózgowy,
    - krwawienie z płuc.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

## 5. Jak przechowywać Fludarabine Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Zrekonstruowany roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

Roztwór należy stosować, tylko jeśli jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od cząstek stałych

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki stałe lub jeśli roztwór nie jest przezroczysty.

- *Przechowywanie leku Fludarabine Mylan w postaci przeznaczonej do obrotu*

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

- *Przechowywanie leku Fludarabine Mylan po rekonstrukcji*

Trwałość chemiczna i fizyczna została wykazana dla okresu 8 godzin w temperaturze 25°C.

- *Przechowywanie leku Fludarabine Mylan po rozcieńczeniu*

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania po rozcieńczeniu i warunki przechowywania ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania po otwarciu nie powinien zazwyczaj przekraczać 8 godzin w temperaturze 2-8°C i w temperaturze 25°C.

Informacje dla fachowego personelu medycznego, patrz punkt 6 zatytułowany „Zawartość opakowania i inne informacje”, podpunkt „Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego”.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera Fludarabine Mylan:**

- **Substancją czynną** leku jest fludarabiny fosforan.  
Jedna fiołka zawiera 50 mg fludarabiny fosforanu.  
1 ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu.
- **Pozostałe składniki** to mannitol i sodu wodorotlenek (do korekcji pH).

**Jak wygląda Fludarabine Mylan i co zawiera opakowanie**

Fludarabine Mylan, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji ma postać białego liofilizowanego proszku lub grudki do rekonstrukcji.

Zrekonstruowany roztwór jest przezroczysty i wolny od cząstek stałych.

Fludarabine Mylan jest dostępny w opakowaniach zawierających po 1 fiołce lub po 5 fiołek o pojemności 10 ml.

**Podmiot odpowiedzialny:**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

**Importer:**

Agila Specialties Polska Sp. z o.o.  
ul. Daniszewska 10  
03-230 Warszawa  
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat leku oraz jego nazw w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**Mylan Sp. z o.o.**

Al. KEN 95

02-777 Warszawa

Tel: +48 22 546 64 00

Fax: +48 22 546 64 03

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego: Fludarabine Mylan 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji — podobnie jak inne potencjalnie cytotoksyczne leki — powinny być przygotowywane do podania przez odpowiednio wykwalifikowany personel w specjalnie do tego celu wyznaczonym miejscu. Przy obchodzeniu się z tym lekiem i przy jego usuwaniu należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leków cytostatycznych.

Do podawania wyłącznie drogą dożylną.

**Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać z innymi lekami.

**Instrukcja stosowania leku i obchodzenia się z nim**

**Rekonstytucja**

Fludarabine Mylan należy przygotowywać do podania pozajelitowego, dodając przy zachowaniu aseptyki jałowej wody do wstrzykiwań.

Przy rekonstytucji za pomocą 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań proszek powinien w pełni się rozpuścić w ciągu maksymalnie 60 sekund. 1 ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu. Przed użyciem roztwór należy poddać ocenie wzrokowej. Zrekonstruowany roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od cząstek stałych.

**Rozcieńczanie**

Nabrać zrekonstruowany roztwór do strzykawki. Jeśli dawka ma zostać podana w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, należy ją rozcieńczyć w 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9mg/ml (0,9%). Jeśli dawka ma zostać podana we wlewie dożylnym, należy ją rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9mg/ml (0,9%) i podać we wlewie trwającym 30 minut. W badaniach klinicznych produkt ten rozcieńczano w 100 ml lub 125 ml 5% roztworu glukozy do wstrzyknięć lub w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

**Przechowywanie**

**Produkt nieotwarty**

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

**Po rekonstytucji**

Trwałość chemiczna i fizyczna została wykazana dla okresu 8 godzin w temperaturze 25°C.

**Po rozcieńczeniu**

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania po rozcieńczeniu i



warunki przechowywania ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania po otwarciu nie powinien zazwyczaj przekraczać 8 godzin w temperaturze 2-8°C lub w temperaturze 25°C.

**Co zrobić w razie przypadkowego rozlania fludarabiny fosforanu:**

Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu fludarabiny fosforanu ze skórą lub błonami śluzowymi nosa lub jamy ustnej, skórę lub błony śluzowe należy dokładnie opłukać wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu z oczami należy je dokładnie przepłukać dużą ilością wody z kranu. Unikać ekspozycji drogą wziewną.

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko tekturowe na fiolkę**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fludarabine Mylan, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Fludarabiny fosforan

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 25 mg fludarabiny fosforanu.

Każda fiolka zawiera 50 mg fludarabiny fosforanu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Mannitol, sodu wodorotlenek (do korekcji pH).

Więcej informacji podano w ulotce dołączonej do opakowania.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

1 fiolka                      kod EAN:

5 fiolek                      kod EAN:

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do rekonstrukcji i rozcieńczania.

Do podawania wyłącznie drogą dożylną.

Do jednorazowego użytku. Nieużyta reszta produktu leczniczego należy usunąć.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Lek cytostatyczny

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania informacji dotyczących terminu ważności rozcieńczonego produktu.

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie odpady muszą zostać zniszczone zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leków cytostatycznych.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

{logo Mylan}  
Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nr pozwolenia:

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot) :

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fludarabine Mylan, 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Fludarabine Mylan, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji  
Fludarabiny fosforan

Lek przeznaczony do stosowania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

50 mg fludarabiny fosforanu w fiolce.

**6. INNE**

Lek cytostatyczny

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