

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fludalym, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg fosforanu fludarabiny.

1 ml odtworzonego roztworu zawiera 25 mg fosforanu fludarabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) B-komórkowej u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu produktem leczniczym Fludalym należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów z zaawansowaną chorobą, stopień III/IV w skali Rai (stopień C w skali Bineta) lub stopień I/II w skali Rai (stopień A/B w skali Bineta), u których występują objawy związane z chorobą lub są dowody postępu choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Fludalym powinien być stosowany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych.

Wyraźnie zaleca się wyłącznie dożylną podawanie produktu leczniczego Fludalym. Nie zanotowano dotychczas żadnego przypadku wystąpienia poważnych miejscowych działań niepożądanych po okołożylnym podaniu fludarabiny. Należy jednak unikać przypadkowego okołożylnego podania leku.

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 25 mg fosforanu fludarabiny/m² powierzchni ciała podawana drogą dożylną codziennie przez 5 kolejnych dni w 28-dniowych cyklach. Każda fiolka wymaga dodania 2 ml wody do wstrzykiwań. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 25 mg fosforanu fludarabiny. Wymaganą dawkę (obliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta) odtworzonego roztworu należy nabrać do strzykawki. W celu szybkiego podania dożylnego (bolus) należy ją następnie rozcieńczyć w 10 ml roztworu 0,9% chlorku sodu. Możliwe jest również rozcieńczenie wymaganej dawki leku w 100 ml roztworu 0,9% chlorku sodu i podanie we wlewie dożylnym w ciągu około 30 minut (patrz również punkt 6.6).

Optymalny czas trwania leczenia nie został jasno określony. Czas trwania leczenia zależy od powodzenia leczenia oraz tolerancji na lek.

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fludalym aż do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie (zwykle 6 cykli), a następnie lek należy odstawić.

Zaburzenie czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania fosforanu fludarabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. W tej grupie pacjentów produkt leczniczy Fludalym należy stosować z zachowaniem ostrożności i podawać w przypadku, gdy obserwowane korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenie czynności nerek

Dawki powinny być dostosowane u pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Jeżeli klirens kreatyniny wynosi pomiędzy 30 a 70 ml/min, należy zmniejszyć dawkę fludarabiny do 50% i przeprowadzać dokładne badania hematologiczne w celu oceny toksyczności leku. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.4.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dane dotyczące stosowania fludarabiny u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas podawania fludarabiny w tej grupie pacjentów (patrz także punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Fludalym jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z klirensem kreatyniny <30 ml/min,
- u pacjentów z niewyrównaną niedokrwistością hemolityczną,
- podczas karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neurotoksyczność

U pacjentów z ostrą białaczką, którym w trakcie badań, mających na celu dobór odpowiedniej dawki, podawano wysokie dawki fosforanu fludarabiny, wiązało się to z występowaniem ciężkich zaburzeń neurologicznych, w tym ze ślepotą, śpiączką i zgonem. Objawy utrzymywały się od 21 do 60 dni po podaniu ostatniej dawki. Tego typu ciężka toksyczność ośrodkowego układu nerwowego wystąpiła u 36% pacjentów leczonych dawkami około czterokrotnie wyższymi (96 mg/m²/dobę przez 5 – 7 dni) od dawek zalecanych w leczeniu CLL. U pacjentów leczonych dawkami zalecanymi w leczeniu CLL, ciężką toksyczność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8) obserwowano rzadko (śpiączka, drgawki i pobudzenie) lub niezbyt często (splątanie).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o występowaniu neurotoksyczności wcześniej lub później niż w badaniach klinicznych.

Nie jest znany wpływ długotrwałego podawania fosforanu fludarabiny na ośrodkowy układ nerwowy. Jednakże w niektórych badaniach, kiedy podawano do 26 cykli leczenia, pacjenci tolerowali zalecaną dawkę przez stosunkowo długie okresy terapii.

Należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem występowania neurologicznych działań niepożądanych.

Ogólny zły stan zdrowia

U pacjentów z ogólnie złym stanem zdrowia produkt leczniczy Fludalym należy podawać z zachowaniem ostrożności oraz po dokonaniu dokładnej oceny ryzyka/korzyści. Dotyczy to w

szczegółności pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku kostnego (trombocytopenią, niedokrwistością i (lub) granulocytopenią), obniżoną odpornością lub z zakażeniem drobnoustrojem oportunistycznym w wywiadzie.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja)

Obserwowano ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, głównie niedokrwistość, trombocytopenię i neutropenię u pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny. W badaniach I fazy u pacjentów z guzami litymi średni czas, w którym wyniki badań laboratoryjnych osiągały najniższe wartości, wynosił 13 dni (zakres 3–25 dni) dla granulocytów i 16 dni (zakres 2–32) dla płytek krwi. U większości pacjentów zaburzenia hematologiczne występowały na początku leczenia lub związane były z wcześniejszym leczeniem w kierunku zahamowania czynności szpiku kostnego. Można zaobserwować kumulację działania hamującego czynność szpiku kostnego. Podczas gdy zahamowanie czynności szpiku kostnego spowodowane chemioterapią jest często przemijające, stosowanie fosforanu fludarabiny wymaga dokładnego kontrolowania obrazu krwi.

Produkt leczniczy Fludalym jest silnym produktem przeciwnowotworowym, w wyniku stosowania którego może dojść do potencjalnie ciężkich toksycznych działań niepożądanych. Pacjenci poddawani leczeniu powinni być wnikliwie obserwowani w kierunku wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. W celu wykrycia rozwoju niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości zaleca się okresową ocenę morfologii krwi obwodowej.

U pacjentów dorosłych obserwowano kilka przypadków trójliniowej hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego w wyniku pancytopenii, co czasami może prowadzić do śmierci. Czas trwania klinicznie istotnej cytopenii w zgłoszonych przypadkach wahał się od około 2 miesięcy do około 1 roku. Epizody te występowały zarówno u pacjentów uprzednio leczonych jak i nieleczonych.

Tak jak w przypadku innych preparatów cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fosforanu fludarabiny, jeśli rozważa się wykonanie biopsji szpiku kostnego.

Reakcja przeszczepu przeciw gospodarzowi

U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny po podaniu nienapromienianej krwi obserwowano przypadki reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi (reakcja przetoczonych immunokompetentnych limfocytów w stosunku do gospodarza). Bardzo często obserwowanym skutkiem tej reakcji był zgon. Dlatego też w celu zmniejszenia ryzyka pacjenci, wymagający przetoczenia krwi, którzy są lub byli leczeni produktem leczniczym Fludalym, powinni otrzymywać wyłącznie napromienianą krew.

Nowotworowe zmiany skórne

W trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia fosforanem fludarabiny, u niektórych pacjentów obserwowano odwracalne pogorszenie lub zaostrzenie wcześniej istniejących nowotworowych zmian skórnych, jak również nowe ognisko nowotworowe.

Zespół lizy guza

Zespół lizy guza związany z leczeniem fosforanem fludarabiny obserwowany był u pacjentów z CLL z dużą masą guza. Z uwagi na fakt, iż fosforan fludarabiny może wywoływać reakcję lizy guza już w pierwszym tygodniu leczenia, należy zachować ostrożność u pacjentów zagrożonych wystąpieniem tego powikłania.

Zaburzenia autoimmunologiczne

Bez względu na występowanie w wywiadzie zaburzeń autoimmunologicznych lub wyników testu Coombsa, w trakcie leczenia fosforanem fludarabiny lub po jego zakończeniu obserwowano przypadki autoimmunologicznych zjawisk zagrażających życiu lub czasem powodujących zgon (np. autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna małopłytkowość, płamica małopłytkowa, pęcherzyca, zespół Evansa) (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów, u których doszło do wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, występował nawrót procesów hemolitycznych po podaniu kolejnej dawki fosforanu fludarabiny. Należy ściśle obserwować pacjentów leczonych produktem leczniczym Fludalym w kierunku objawów wystąpienia hemolizy.

W przypadku wystąpienia hemolizy zaleca się odstawienie produktu leczniczego Fludalym. Najczęściej stosowanym leczeniem autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej jest przetoczenie krwi (napromienionej, patrz powyżej) i podawanie kortykosteroidów.

Zaburzenie czynności nerek

Całkowity klirens ustrojowy podstawowego metabolitu osoczkowego 2-F-ara-A wykazuje korelację z klirensem kreatyniny, co wskazuje na znaczenie nerkowej drogi wydalania dla eliminacji związku. Pacjenci z pogorszoną czynnością nerek wykazywali zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji ustrojowej (AUC dla 2F-ara-A). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <70 ml/min) są ograniczone.

Fludarabina musi być podawana z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 70 ml/min), należy zmniejszyć dawkę fludarabiny do 50% i dokładnie obserwować pacjenta (patrz punkt 4.2). Leczenie fludarabiną jest przeciwwskazane w przypadkach, gdy klirens kreatyniny jest <30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, klirens kreatyniny powinien być oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, patrz „Zaburzenie czynności nerek” i punkt 4.2.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania fosforanu fludarabiny w populacji pediatrycznej. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fludalym u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Ciąża

Produkt leczniczy Fludalym nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że jest to absolutnie konieczne (tj. sytuacje zagrażające życiu, brak alternatywnych, bezpieczniejszych sposobów leczenia dostępnych bez zmniejszenia korzyści wynikających z leczenia, brak możliwości uniknięcia leczenia). Fludarabina może potencjalnie spowodować uszkodzenie płodu (patrz punkt 4.6 i 5.3). Lekarze mogą rozważyć zastosowanie fludarabiny tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia fludarabiną.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Antykoncepcja

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

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Fludalym i po jego zakończeniu należy unikać szczepień produktami zawierającymi żywe drobnoustroje.

Powtórne leczenie po wstępnym leczeniu fludarabiną

Należy unikać zmiany sposobu leczenia z początkowego leczenia fosforanem fludarabiny na chlorambucyl u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie fosforanem fludarabiny, ponieważ większość pacjentów opornych na fosforan fludarabiny wykazywało oporność na chlorambucyl.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których w terapii opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL), zastosowano fosforan fludarabiny w połączeniu z pentostatyną (deoksykoformicyną), zanotowano nieakceptowalnie dużą ilość śmiertelnych przypadków w wyniku powikłań ze strony układu oddechowego. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku w połączeniu z pentostatyną.

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

Badania kliniczne i doświadczenia *in vitro* pokazują podwyższenie wewnątrzkomórkowego stężenia Ara-CTP (aktywny metabolit cytarabiny) w komórkach białaczkowych pod względem szczytowego stężenia wewnątrzkomórkowego, podczas stosowania fludarabiny jednocześnie z cytarabiną. Stężenia Ara-C w osoczu oraz tempo eliminacji Ara-CTP nie uległy zmianie.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane przedkliniczne u szczurów wskazują, że fludarabina i (lub) jej metabolity przenikają przez łożysko. Wyniki z badań dotyczących embriotoksyczności u szczurów i królików wskazują na śmiertelność zarodków i działanie teratogenne przy dawkach terapeutycznych (patrz punkt 5.3).

Bardzo ograniczone są dane ze stosowania fludarabiny u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.

Fludarabina nie powinna być stosowana podczas ciąży chyba, że jest to absolutnie konieczne (tj. sytuacje zagrażające życiu, brak alternatywnych, bezpieczniejszych sposobów leczenia dostępnych bez zmniejszenia korzyści wynikających z leczenia, brak możliwości uniknięcia leczenia). Fludarabina może potencjalnie spowodować uszkodzenie płodu. Lekarze mogą rozważyć zastosowanie fludarabiny, tylko wtedy gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Zarówno aktywni seksualnie mężczyźni jak i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Jednakże dowody z badań nieklinicznych wskazują na przenikanie fosforanu fludarabiny i (lub) jego metabolitów z krwi do mleka matki.

Fludarabina jest przeciwwskazana u matek karmiących piersią z powodu możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych fludarabiny na dzieci karmione piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt leczniczy Fludalym może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż obserwowano zmęczenie, osłabienie, pobudzenie, dezorientację, drgawki oraz zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zahamowanie czynności szpiku kostnego (neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość), zakażenia w tym zapalenie płuc, kaszel, gorączka, zmęczenie, osłabienie, nudności, wymioty oraz biegunka. Inne często obserwowane objawy obejmują zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, uogólnione złe samopoczucie, jadłowstręt, obrzęki, dreszcze, neuropatię obwodową, zaburzenia widzenia oraz wysypki skórne.

U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny obserwowano ciężkie zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi. Odnotowano przypadki zgonów na skutek występowania ciężkich działań niepożądanych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów zgodnie z konwencją MedDRA (MedDRA SOCs). Częstości występowania przedstawiono w oparciu o dane z badań klinicznych dotyczących związku przyczynowego z fludarabiną. Rzadko występujące działania niepożądane zostały głównie ustalone na podstawie badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/10 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10000 do <1/1000	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia/ zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, (tj. z powodu reaktywacji utajonego wirusa, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, półpasiec, wirus Epsteina-Barra (EBV), zapalenie płuc			Zaburzenia limfoproliferacji (związane z EBV)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (związana z uprzednim, jednoczesnym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub napromienianiem)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia	Mielosupresja			
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaburzenia autoimmunologiczne (w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół Evansa, płamica małopłytkowa, nabyta hemofilia,			

		pęcherzyca)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zespół lizy guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkalemia, hipokalcemia, hiperurykemia, krwimocz, obecność kryształów w moczu, hiperfosfatemia		
Zaburzenia układu nerwowego		Neuropatia obwodowa	Dezorientacja	Śpiączka, drgawki, pobudzenie	Krwotok mózgowy
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		Ślepota, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego	
Zaburzenia serca			Niewydolność serca, arytmia		
Zaburzenia układu oddechowego, śródpiersia i klatki piersiowej	Kaszel		Toksyczność płucna (w tym zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność)		Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Krwawienie z żołądka i jelit, nieprawidłowości w aktywności enzymów trzustkowych		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka		Nowotwór skóry, toksyczno-rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie i osłabienie	Obrzęk, zapalenie błony śluzowej, dreszcze i złe samopoczucie			

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

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

4.9 Przedawkowanie

Po podaniu dużych dawek fosforanu fludarabiny obserwowano nieodwracalną toksyczność ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującą się opóźnioną utratą wzroku, śpiączką i zgonem. Duże dawki wiążą się również z ciężką trombocytopenią i neutropenią w wyniku zahamowania czynności szpiku kostnego. Nie jest znane swoiste antidotum w przypadku przedawkowania fosforanu fludarabiny. Postępowanie polega na odstawieniu leku i leczeniu objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01B B05

Produkt leczniczy Fludalym zawiera fosforan fludarabiny, fluorowany, rozpuszczalny w wodzie analog nukleotydowy widarabiny – środek o działaniu przeciwwirusowym – 9-β-D-arabino-furanozyloadeninę (ara-A), która jest częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenylinową.

Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest wchłaniany przez komórki organizmu a następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trójfosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α/δ i ε DNA, prymazę DNA i ligazę DNA, hamując tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek.

Pomimo że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie zostały dotychczas wyjaśnione uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że narażenie limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje rozległą fragmentację i śmierć komórek, co jest charakterystyczne dla apoptozy.

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

również u znacząco ($p=0,0487$) mniejszego odsetka pacjentów w grupie leczonej fosforanem fludarabiny w porównaniu do grupy otrzymującej chlorambucyl.

U pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź terapeutyczna na leczenie fosforanem fludarabiny jest szansa na wystąpienie odpowiedzi terapeutycznej również na fosforan fludarabiny stosowany w monoterapii.

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

Analiza *post-hoc* z wykorzystaniem wyłącznie danych z okresu do 6 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia wykazała różnicę w krzywych przeżywalności fosforanu fludarabiny i CAP na korzyść CAP w podgrupie wcześniej leczonych pacjentów ze stopniem C w skali Bineta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Farmakokinetykę fludarabiny (2F-ara-A) badano po podaniu dożylnym w postaci szybkiego pojedynczego wstrzyknięcia (bolus) oraz krótkotrwałego wlewu jak również po podaniu ciągłego wlewu fosforanu fludarabiny (fosforan fludarabiny, 2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem leku, który jest szybko i ilościowo defosforylowany w organizmie człowieka do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A). Po podaniu w postaci wlewu trwającego 30 minut pojedynczej dawki 25 mg 2F-ara-AMP na m^2 pacjentom z chorobą nowotworową, 2F-ara-A osiągnął średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 3,5-3,7 μM na koniec trwania wlewu. Podobne stężenie 2F-ara-A po podaniu piątej dawki wykazało umiarkowaną kumulację ze średnim maksymalnym stężeniem wynoszącym 4,4-4,8 μM na koniec trwania wlewu. W trakcie 5-dniowego leczenia najniższe stężenie w osoczu 2F-ara-A wzrosło 2-krotnie. Można wykluczyć wystąpienie kumulacji 2F-ara-A przez kilka cykli leczenia. Stężenia następujące po wystąpieniu stężenia maksymalnego malały w trzech fazach z początkowym okresem półtrwania wynoszącym około 5 minut, przejściowym okresem półtrwania wynoszącym 1-2 godziny oraz końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 20 godzin.

Po porównaniu wyników badań farmakokinetyki 2F-ara-A wykazano średni całkowity klirens w osoczu (CL) wynoszący 79 ± 40 ml/min/ m^2 ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) oraz średnią objętość dystrybucji (V_{ss}) wynoszącą 83 ± 55 l/ m^2 ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Dane wykazały duże zróżnicowanie międzyosobnicze. Stężenie 2F-ara-A w osoczu oraz pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu zwiększały się w sposób liniowy wraz ze wzrostem dawki, podczas gdy okresy półtrwania, klirens w osoczu oraz objętość dystrybucji pozostawały na stałym poziomie niezależnie od dawki, wskazując na liniową zależność względem dawki.

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

Wydalanie 2F-ara-A następuje głównie przez nerki. 40 do 60% podanej dawki dożylnej było wydalone z moczem. Badania bilansu masy przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych z zastosowaniem ^3H -2F-ara-AMP wykazały całkowite odzyskiwanie napromieniowanych substancji z moczem. Inny metabolit – 2F-ara-hipoksantyna – reprezentujący główny metabolit u psów, obserwowany był u ludzi jedynie w niewielkim stopniu. Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek wykazują zmniejszony całkowity klirens, wskazujący na konieczność zmniejszenia dawki. Badania *in vitro* dotyczące białek osocza u ludzi nie wykazały wyraźnych tendencji 2F-ara-A do wiązania z białkami.

Farmakokinetyka komórkowa trójfosforanu fludarabiny

2F-ara-A jest czynnie transportowany do komórek białaczkowych, po czym podlega ponownej fosforylacji do monofosforanu a następnie do dwu- i trójfosforanu. Trójfosforan 2F-ara-ATP jest głównym metabolitem wewnątrzkomórkowym i jedynym metabolitem o znanej aktywności cytotoksycznej. Maksymalne stężenie 2F-ara-ATP w limfocytach białaczkowych u pacjentów z CLL obserwowano średnio po 4 godzinach oraz wykazano znaczące różnice wartości średniego szczytowego stężenia wynoszącego około 20 μM . Stężenie 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych zawsze było znacząco wyższe od maksymalnego stężenia 2F-ara-A w osoczu, wskazując na kumulację w miejscach docelowych. Inkubacja limfocytów białaczkowych *in vitro* wykazała liniowy związek pomiędzy pozakomórkowym narażeniem na 2F-ara-A (produkt koncentracji 2F-ara-A i trwania inkubacji) oraz wewnątrzkomórkowego wzbogacenia 2F-ara-ATP. Wydalanie 2F-ara-ATP z komórek docelowych wykazało średnie wartości okresu półtrwania wynoszące 15 i 23 godziny.

Nie znaleziono wyraźnego powiązania między farmakokinetyką 2F-ara-A i skutecznością leczenia u pacjentów z nowotworem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach ostrej toksyczności pojedyncze dawki fosforanu fludarabiny powodowały ciężkie objawy zatrucia lub zgon przy dawkach dwukrotnie przekraczających dawki terapeutyczne. Jak można się spodziewać w przypadku związku cytotoksycznego, wykazano wpływ na szpik kostny, narządy limfoidalne, błonę śluzową żołądka i jelit, nerki oraz gonady męskie.

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

Wyniki badań embriotoksyczności przeprowadzonych na zwierzętach wykazały możliwość wystąpienia działania teratogennego fosforanu fludarabiny. Ze względu na małe marginesy bezpieczeństwa między dawkami teratogennymi u zwierząt i dawkami terapeutycznymi u ludzi, jak również analogię w stosunku do innych antymetabolitów, w przypadku których zakłada się wpływ na proces różnicowania, terapeutyczne zastosowanie fosforanu fludarabiny wiąże się ze znaczącym ryzykiem działania teratogennego u ludzi (patrz punkt 4.4 i 4.6).

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Sodu wodorotlenek (do dostosowania wartości pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolki przed otwarciem:

4 lata

Po odtworzeniu:

Stabilność fizyko-chemiczna produktu leczniczego po odtworzeniu w wodzie do wstrzykiwań została wykazana przez 8 godzin w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\% \text{RH}$ oraz przez 7 dni w temperaturze $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie po przygotowaniu oraz warunki przed zastosowaniem leżą po stronie użytkownika.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C .

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna szklana fiolka (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej i metaliczną nakrętką (aluminiową) z polipropylenowym dyskiem. Fiolka z lub bez plastikowego opakowania zabezpieczającego.

Wielkości opakowań

1 x fiolka 50 mg

5 x fiolka 50 mg

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Odtworzenie

Produkt leczniczy Fludalym do stosowania pozajelitowego należy przygotowywać w warunkach aseptycznych, dodając sterylną wodę do wstrzykiwań. Po rozpuszczeniu proszku w 2 ml sterylnej wody do wstrzykiwań proszek powinien się całkowicie rozpuścić w czasie 15 sekund lub szybciej. Każdy ml uzyskanego roztworu będzie zawierał 25 mg fosforanu fludarabiny, 25 mg mannitolu oraz wodorotlenek sodu w celu dostosowania pH do wartości 7,7. Zakres wartości pH produktu końcowego wynosi 7,2 – 8,2.

Rozcieńczanie

Do strzykawki należy nabrać wymaganą dawkę (obliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta). Do pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia (bolus) dawkę należy dalej rozcieńczyć w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Dawkę wymaganą do infuzji można również rozcieńczyć w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (patrz punkt 4.2).

Kontrola przed zastosowaniem

Odtworzony roztwór jest klarowny i bezbarwny. Przed zastosowaniem należy dokonać jego oceny wizualnej. Należy użyć wyłącznie roztworu klarownego i bezbarwnego bez widocznych cząsteczek. W razie uszkodzenia pojemnika nie należy używać produktu leczniczego Fludalym.

Sposób przygotowania leku i usuwania jego pozostałości

W przygotowaniu produktu leczniczego Fludalym nie powinien uczestniczyć personel w ciąży. Należy przestrzegać procedur postępowania z produktem leczniczym zgodnie z lokalnymi wymaganiami dotyczącymi leków cytostatycznych. Należy zachować ostrożność przy obchodzeniu się z produktem leczniczym Fludalym oraz podczas przygotowania jego roztworu. Aby nie narazić się na działanie produktu w wyniku rozbicia fiolki lub jego przypadkowego rozlania, zaleca się stosowanie lateksowych rękawiczek i okularów ochronnych.

Jeżeli roztwór zetknie się ze skórą lub błonami śluzowymi, powierzchnie te należy dokładnie przemyć wodą z mydłem. W razie kontaktu z oczami, należy je dokładnie przemyć dużą ilością wody. Należy unikać wdychania produktu.

Produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi środków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandia

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

15139

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

16.02.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.11.2010