

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fludarabin-Ebewe, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka o pojemności 2 ml zawiera 50 mg fludarabiny fosforanu (*Fludarabini phosphas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL) B-komórkowej u pacjentów z dostateczną czynnością szpiku kostnego.

Leczenie pierwszego rzutu produktem Fludarabin-Ebewe należy stosować tylko u pacjentów z zaawansowaną chorobą, stadium III/IV choroby wg skali Rai (stadium C wg skali Bineta), bądź stadium I/II wg skali Rai (stadium A/B wg skali Bineta), w przypadku, gdy widoczne są objawy choroby lub objawy wskazujące na postęp choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Fludarabin-Ebewe należy podawać pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa, z doświadczeniem w prowadzeniu leczenia przeciwnowotworowego.

Produkt Fludarabin-Ebewe należy stosować wyłącznie dożylnie. Nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich miejscowych działań niepożądanych po okołożylnym podaniu produktu. Należy jednak unikać niezamierzonego okołożylnego podania produktu Fludarabin-Ebewe.

- Dorośli

Zalecana dawka dobową produktu Fludarabin-Ebewe to 25 mg/m² powierzchni ciała, podawana dożylnie przez 5 kolejnych dni (= 1 cykl) w odstępie co 28 dni.

Odpowiednią dawkę produktu (dobraną na podstawie powierzchni ciała pacjenta) należy pobrać do strzykawki. W przypadku bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), dawkę tę należy rozcieńczyć w 10 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu. W przypadku infuzji, odpowiednią dawkę produktu należy rozcieńczyć w 100 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu i podawać w infuzji dożylnej przez około 30 minut (patrz także punkt 6.6).

Optymalny czas trwania leczenia nie został dokładnie ustalony. Zależy on od skuteczności zastosowanego leczenia oraz od stopnia tolerancji produktu leczniczego.

Zaleca się stosowanie produktu Fludarabin-Ebewe do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (zwykle po 6 cyklach stosowania), następnie podawanie produktu należy przerwać.

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Brak danych dotyczących stosowania produktu Fludarabin-Ebewe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów produkt leczniczy należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Ponadto pacjenci powinni znajdować się pod stałą obserwacją, a w razie wystąpienia objawów toksyczności należy zmodyfikować dawkę bądź przerwać leczenie produktem Fludarabin-Ebewe (patrz także punkt 4.4).
- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Istnieje korelacja między całkowitym klirensiem głównego metabolitu 2F-ara-A w osoczu a klirensiem kreatyniny, co wskazuje na ważną rolę, jaką odgrywają nerki w wydalaniu fludarabiny. U pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek obserwowano zwiększone narażenie na główny metabolit w ustroju (AUC 2F-ara-A). Istnieje ograniczona liczba danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fludarabin-Ebewe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 70 ml/min). Dlatego u pacjentów z podejrzeniem zaburzenia czynności nerek bądź u pacjentów w wieku powyżej 70 lat należy oznaczać klirens kreatyniny. Jeżeli klirens kreatyniny wynosi od 30 do 70 ml/min, dawkę produktu należy zmniejszyć nawet o 50% oraz kontrolować parametry hematologiczne w celu oceny toksyczności produktu. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, stosowanie produktu Fludarabin-Ebewe jest przeciwwskazane.
- Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu Fludarabin-Ebewe u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności.
- Pacjenci w podeszłym wieku
Ilość danych dotyczących stosowania fosforanu fludarabiny u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) jest ograniczona. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fludarabin-Ebewe u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neurotoksyczność

Podczas dożylnego stosowania dużych dawek fosforanu fludarabiny w badaniach zależności dawka-odpowiedź u pacjentów z ostrą białaczką obserwowano wystąpienie ciężkich objawów neurologicznych, w tym utratę wzroku, śpiączkę i zgon. Objawy występowały w czasie od 21 do 60 dni od podania ostatniej dawki. Takie ciężkie działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy występowało u 36% pacjentów otrzymujących dożylnie dawki czterokrotnie przekraczające (96 mg/m² pc./dobę przez 5 do 7 dni) dawkę zalecaną. U pacjentów leczonych dawkami z zakresu dawek zalecanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, ciężkie działania toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy występowały rzadko (śpiączka, napady padaczkowe, pobudzenie) lub niezbyt często (splątanie). Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów nie występują neurologiczne działania niepożądane.

Wpływ przewlekłego podawania fosforanu fludarabiny na ośrodkowy układ nerwowy nie jest znany. Pacjenci tolerowali jednak zalecane dawki produktu, w niektórych badaniach nawet przez względnie długi czas, do 26 cykli terapeutycznych.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu notowano wcześniejsze lub późniejsze niż podczas badań klinicznych wystąpienie objawów działania neurotoksycznego.

Zły stan ogólny

U pacjentów w złym stanie ogólnym fosforan fludarabiny należy stosować ostrożnie, po dokonaniu wnikliwej oceny stosunku ryzyka do korzyści. Dotyczy to szczególnie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego (trombocytopenią, niedokrwistością i (lub) granulocytopenią), z upośledzeniem odporności lub z przebytym zakażeniem drobnoustrojami oportunistycznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby fosforan fludarabiny należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość jego toksycznego działania na wątrobę. Fosforan fludarabiny należy stosować wyłącznie wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Ponadto pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a w przypadku wystąpienia objawów toksyczności należy zmodyfikować dawkę bądź odstawić produkt Fludarabin-Ebewe (patrz także punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens ogólnoustrojowy głównego metabolitu 2F-ara-A koreluje z klirensiem kreatyniny, co wskazuje na istotną rolę wydalania nerkowego w eliminacji tego związku. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększa się wartość ogólnej ekspozycji (AUC dla 2F-ara-A). Dostępna jest ograniczona ilość danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <70 ml/min).

Fosforan fludarabiny należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 70 ml/min) należy podawać dawkę zmniejszoną nawet o 50% i uważnie kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.2).

Stosowanie fosforanu fludarabiny u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny zgłaszano ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza niedokrwistość, trombocytopenię i neutropenię. W badaniu I fazy u dorosłych pacjentów z guzami litymi otrzymujących dożylnie produkt leczniczy mediana czasu do wystąpienia nadiru wynosiła 13 dni (zakres: 3-25 dni) dla granulocytów i 16 dni (zakres: 2-32) dla płytek krwi. U większości pacjentów w chwili rozpoczęcia badania występowały zaburzenia hematologiczne albo w wyniku choroby, albo na skutek stosowanej uprzednio terapii mielosupresyjnej. Może dojść do kumulowania się hamującego działania na szpik. Podczas gdy mielosupresja spowodowana chemioterapią jest często odwracalna, podawanie fosforanu fludarabiny wymaga uważnego monitorowania parametrów hematologicznych.

Fosforan fludarabiny jest silnym lekiem przeciwnowotworowym, powodującym potencjalnie znaczące działania toksyczne. Pacjentów poddawanych leczeniu należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności hematologicznej bądź niehematologicznej. Zaleca się okresowe badanie krwi obwodowej w celu wykrycia rozwoju niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii.

U dorosłych pacjentów opisano kilka przypadków trójkierunkowej hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego, prowadzącej do pancytopenii, niekiedy zakończonej zgonem. W opisanych przypadkach czas trwania znaczącej klinicznie cytopenii sięgał od około 2 miesięcy do około 1 roku. Zdarzenia te dotyczyły zarówno uprzednio leczonych, jak i nieleczonych pacjentów.

Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących fosforan fludarabiny, jeśli rozważa się pobranie komórek macierzystych w dalszym przebiegu leczenia.

Reakcja „przeszczep przeciw gospodarzowi” związana z transfuzją.

Związaną z transfuzją reakcję „przeszczep przeciw gospodarzowi” (reakcja przetoczonych immunokompetentnych limfocytów na gospodarza) obserwowano u pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny po przetoczeniu nienapromienionych produktów krwiopochodnych. Przypadki zgonu były częstym następstwem tej choroby. Dlatego w celu zminimalizowania ryzyka reakcji „przeszczep przeciw gospodarzowi” związanej z transfuzją pacjenci, wymagający przetoczenia krwi i którym jest podawana lub była podawana fludarabina, powinni otrzymywać krew wcześniej napromienioną.

Rak skóry

W trakcie lub po leczeniu fosforanem fludarabiny u części pacjentów obserwowano pogorszenie się lub nawrót wcześniej istniejących zmian nowotworowych skóry, a także wystąpienie nowych zmian.

Zespół ostrego rozpadu guza

Zespół ostrego rozpadu guza był obserwowany u pacjentów z rozległą tkanką guzową. Ponieważ fosforan fludarabiny może indukować odpowiedź już w pierwszym tygodniu leczenia, należy zachować środki ostrożności u pacjentów obarczonych ryzykiem takiego powikłania.

Choroby autoimmunologiczne

Niezależnie od wcześniej występujących procesów autoimmunologicznych lub odczynu antyglobulinowego (wyniku testu Coombsa), w trakcie lub po leczeniu fosforanem fludarabiny notowano przypadki zagrażających życiu lub śmiertelnych chorób autoimmunologicznych (tj. niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna, trombocytopenia autoimmunologiczna, płamica małopłytkowa, pęcherzyca, zespół Evansa). U większości pacjentów z niedokrwistością hemolityczną podanie kolejnej dawki fosforanu fludarabiny spowodowało nawrót procesów hemolitycznych. Pacjenci leczeni fosforanem fludarabiny powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia objawów hemolizy.

Pacjenci leczeni fosforanem fludarabiny powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (zmniejszenie stężenia hemoglobiny związane z hemolizą i dodatnim testem Coombsa). W razie wystąpienia objawów hemolizy należy przerwać terapię fludarabiną. W leczeniu autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej najczęściej stosuje się przetoczenie krwi (napromienionej, patrz wyżej) oraz produkty adrenokortykosteroidowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na ograniczoną liczbę danych dotyczących stosowania fosforanu fludarabiny u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat), należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego tym pacjentom.

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych należy oznaczyć klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” w punkcie 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się leczenia dzieci i młodzieży fosforanem fludarabiny ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania i skuteczności.

Ciąża

Produktu leczniczego nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. stan zagrożenia życia, nie jest dostępny inny, bardziej bezpieczny sposób leczenia, który nie zmniejsza korzyści z leczenia, leczenie jest nieuniknione). Fosforan fludarabiny może spowodować uszkodzenie płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Zastosowanie produktu leczniczego można rozważać wyłącznie wtedy, gdy możliwe korzyści z leczenia uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia fosforanem fludarabiny.

Kobiety w wieku rozrodczym trzeba poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym lub płodni mężczyźni muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6)

Szczepienia

Podczas oraz po zakończeniu leczenia fosforanem fludarabiny należy unikać stosowania szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje.

Leczenie po początkowej terapii fludarabiną

U pacjentów opornych na stosowany początkowo fosforan fludarabiny nie należy stosować chlorambucylu, gdyż większość z nich była również oporna na chlorambucyl.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym podczas jednoczesnego stosowania fosforanu fludarabiny i pentostatyny (deoksykoformicyny) w leczeniu opornej przewlekłej białaczki limfocytowej obserwowano niedopuszczalnie dużą częstość śmiertelnej toksyczności płucnej. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania fosforanu fludarabiny i pentostatyny.

Skuteczność działania fosforanu fludarabiny może zmniejszyć stosowanie dipirydamolu i innych inhibitorów wychwytu adenozyiny.

Interakcję farmakokinetyczną obserwowano u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i ostrą białaczką szpikową podczas jednoczesnego stosowania fosforanu fludarabiny i cytarabiny (arabinozydu cytozyny, Ara-C). Badania kliniczne oraz badania *in vitro* wykazały, że podczas stosowania fosforanu fludarabiny w skojarzeniu z cytarabiną zwiększało się maksymalne stężenie wewnątrzkomórkowe oraz ekspozycja wewnątrzkomórkowa na Ara-CTP (czynnny metabolit cytarabiny) w komórkach białaczkowych. Nie stwierdzono wpływu na stężenie Ara-C w osoczu ani szybkość eliminacji Ara-CTP.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane niekliniczne z badań na szczurach wykazały, że fosforan fludarabiny i (lub) jego metabolity przenikają przez łożysko. Wyniki badań toksycznego wpływu na zarodki szczurów i królików wykazały, że fosforan fludarabiny podawany dożylnie w dawkach leczniczych działa teratogennie i letalnie na zarodki (patrz punkt 5.3).

Istnieje bardzo mała ilość danych dotyczących stosowania fosforanu fludarabiny u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.

Produktu Fludarabin-Ebewe nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. stan zagrożenia życia, nie jest dostępny inny, bardziej bezpieczny sposób leczenia, który nie zmniejsza korzyści z leczenia, leczenie jest nieuniknione). Fosforan fludarabiny może spowodować uszkodzenie płodu. Zastosowanie produktu leczniczego można rozważać wyłącznie wtedy, gdy możliwe korzyści z leczenia uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym trzeba poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Aktywni seksualnie mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia fosforanem fludarabiny i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fosforan fludarabiny lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Jednak wyniki badań nieklinicznych dowodzą przenikania fosforanu fludarabiny i (lub) jego metabolitów z krwi samic badanych zwierząt do mleka.

Ze względu na możliwość wystąpienia u niemowląt ciężkich działań niepożądanych, stosowanie fosforanu fludarabiny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak fosforan fludarabiny może zaburzać wykonywanie tych czynności, gdyż po jego zastosowaniu obserwowano np. uczucie zmęczenia, osłabienie, zaburzenia widzenia, splątanie, pobudzenie i napady drgawkowe.

4.8 Działania niepożądane

Jak wskazuje doświadczenie dotyczące stosowania fludarabiny, do najczęstszych jej działań niepożądanych należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość), zakażenia (w tym zapalenie płuc), kaszel, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie,

nudności, wymioty i biegunka. Innymi często zgłaszanymi działaniami są dreszcze, obrzęk, złe samopoczucie, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia, jadłowstręt, zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i wysypka skórna.

U pacjentów leczonych fludarabiną występowały ciężkie zakażenia oportunistyczne. Notowano przypadki zgonów na skutek ciężkich działań niepożądanych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstości działań niepożądanych określono na podstawie danych z badań klinicznych, niezależnie od ich związku przyczynowego ze stosowaniem fludarabiny. Rzadkie działania niepożądane notowano głównie w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia lub zakażenia oportunistyczne (tj. zakażenia związane z reaktywacją utajonego wirusa, np. postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, wirusa <i>Herpes zoster</i> , wirusa Epsteina-Barr (EBV), zapalenie płuc			Zaburzenia limfoproliferacyjne (związane z zakażeniem EBV)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (związane głównie z wcześniejszym, jednoczesnym lub późniejszym stosowaniem leków alkilujących, inhibitorów topoizomerazy lub napromienieniem)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość	Mielosupresja			
Zaburzenia układu immunologicznego			Zaburzenia autoimmunologiczne (w tym niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna, zespół Evansa, plamica małopłytkowa, nabyta hemofilia, pęcherzyca)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zespół ostrego rozpadu guza (w tym niewydolność nerek, kwasica		

			metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, hematuria, krystaluria moczowa, hiperfosfatemia)		
Zaburzenia układu nerwowego		Neuropatia obwodowa	Splątanie	Śpiączka, napady drgawkowe, pobudzenie	Krwotok mózgowy
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		Ślepota, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego	
Zaburzenia serca				Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		Toksyczne działanie na płuca (w tym zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność)		Krwotok płucny
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		Rak skóry, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Krwotoczne zapalenie pęcherza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	Obrzęk, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie			

Do opisu poszczególnych działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiednią terminologię według MedDRA. Nie wymieniono synonimów lub pokrewnych stanów, ale należy je również brać pod uwagę. Określenia działań niepożądanych zgodne są z MedDRA w wersji 12.0.

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

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dużych dawek fosforanu fludarabiny wiązało się z nieodwracalnym toksycznym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy, objawiającym się opóźnioną ślepotą, śpiączką i zgonem. Duże dawki powodują także ciężką trombocytopenię i neutropenię na skutek zahamowania czynności

szpiku kostnego. Nie istnieje szczególna odtrutka po przedawkowaniu fosforanu fludarabiny. W przypadku przedawkowania należy odstawić produkt leczniczy i zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01BB05

Fosforan fludarabiny (2F-Ara-AMP) jest rozpuszczalnym w wodzie, fluorowanym analogiem nukleotydowym widarabiny (Ara-A, 9-β-D-arabinofuranozyloadenina), który jest względnie odporny na deaminację przez deaminazę adenozykową.

Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-Ara-A, który jest wychwytywany przez komórki organizmu i następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytidynową do aktywnego trifosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, polimerazy DNA α/β i ε, prymazy DNA i ligazy DNA, prowadząc do zahamowania syntezy DNA. Ponadto dochodzi do częściowego zahamowania aktywności polimerazy II RNA i w konsekwencji redukcji syntezy białka.

Mimo że niektóre mechanizmy działania 2F-Ara-ATP nie są jeszcze do końca poznane, uważa się, że wpływ na DNA, RNA i syntezę białka przyczynia się do zahamowania wzrostu komórek. Za główny czynnik sprawczy uznaje się hamowanie syntezy DNA. Ponadto badania *in vitro* wykazały, że ekspozycja limfocytów w przewlekłej białaczce limfocytowej na 2F-ara-A pobudza apoptozę komórek i fragmentację DNA.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową, 195 pacjentów było leczonych fludarabiną i 199 chlorambucylem (40 mg/m² pc., powtarzane co 4 tygodnie).

Ogólny odsetek remisji oraz odsetek remisji całkowitej był statystycznie znacząco większy po zastosowaniu leczenia pierwszego rzutu fludarabiną w porównaniu z chlorambucylem i wyniósł odpowiednio 61% vs. 37,6% i 19% vs. 3,4%. Czas trwania remisji (19 miesięcy vs. 12,2 miesiąca) oraz czas do wystąpienia progresji choroby (17 vs. 13,2 miesiąca) był statystycznie istotnie dłuższy po leczeniu fludarabiną niż po leczeniu chlorambucylem. Mediana przeżycia wyniosła 56,1 miesiąca dla fosforanu fludarabiny i 55,1 miesiąca dla chlorambucylu; nie wykazano również znaczących różnic w odniesieniu do stanu sprawności pacjentów. Częstość działań toksycznych była porównywalna (89,7% dla fosforanu fludarabiny, 89,9% dla chlorambucylu). Ogólne działania toksyczne o charakterze hematologicznym występowały z taką samą częstością, jednak zmniejszenie liczby leukocytów i limfocytów występowało istotnie częściej po podaniu fosforanu fludarabiny niż chlorambucylu (odpowiednio p=0,0054 i 0,0240). Nudności, wymioty i biegunka występowały istotnie rzadziej po podaniu fosforanu fludarabiny w porównaniu z chlorambucylem (odpowiednio p<0,0001, p<0,0001, p=0,0489).

Również toksyczne działania na wątrobę zgłaszano u istotnie (p=0,0487) mniejszej liczby pacjentów w grupie fosforanu fludarabiny niż w grupie chlorambucylu.

U pacjentów, u których uzyskano początkową odpowiedź na leczenie fosforanem fludarabiny, istnieje duża szansa na ponowną odpowiedź na monoterapię fosforanem fludarabiny.

Randomizowane badanie porównujące fosforan fludarabiny z leczeniem skojarzonym cyklofosfamidem z adriamycyną i prednizolonem (CAP) u 208 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (w stadium B i C wg Bineta) dało następujące wyniki w podgrupie 103 leczonych wcześniej pacjentów: ogólny odsetek odpowiedzi oraz liczba całkowitych remisji były większe w grupie otrzymującej fosforan fludarabiny w porównaniu z CAP (odpowiednio 45% vs. 26% i 13% vs. 6%); czas trwania odpowiedzi i całkowite przeżycie były podobne dla fosforanu fludarabiny

i CAP. W ustalonym okresie leczenia, trwającym 6 miesięcy, odnotowano 9 zgonów w grupie otrzymującej fosforan fludarabiny i 4 w grupie CAP.

Analiza *post-hoc* danych z okresu do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia wykazała różnicę między krzywymi przeżycia dla fosforanu fludarabiny i CAP na korzyść CAP w podgrupie pacjentów w stadium zaawansowania C wg Bineta, otrzymujących wcześniejsze leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Właściwości farmakokinetyczne fosforanu fludarabiny (2F-Ara-A) były badane po podaniu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) oraz po krótko- i długotrwałym podaniu w postaci infuzji u pacjentów z nowotworami złośliwymi.

2F-Ara-AMP jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem leku, który w organizmie człowieka podlega szybkiej, ilościowej defosforylacji do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A). Po podaniu pojedynczej, 30-minutowej infuzji 2F-ara-AMP w dawce 25 mg/m² pc. pacjentom z chorobą nowotworową, 2F-ara-A osiągnął pod koniec infuzji średnie maksymalne stężenia w osoczu wynoszące 3,5-3,7 μM. Odpowiadające im stężenia 2F-ara-A po podaniu piątej dawki wykazały umiarkowaną kumulację przy średnich maksymalnych stężeniach wynoszących 4,4-4,8 μM pod koniec infuzji. Podczas 5-dniowego okresu leczenia najmniejsze stężenia 2F-ara-A w osoczu wzrosły około 2-krotnie. Można wykluczyć kumulację 2F-ara-A w ciągu kilku cykli leczenia. Po osiągnięciu wartości maksymalnych, stężenia 2F-ara-A zmniejszały się w trzech fazach eliminacji, z okresem półtrwania w fazie początkowej wynoszącym około 5 minut, okresem półtrwania w fazie środkowej wynoszącym 1-2 godziny i okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym około 20 godzin.

Porównanie farmakokinetyki 2F-ara-A wykazało, że średni całkowity klirens osoczowy (CL) wyniósł 79±40 ml/min/m² (2,2±1,2 ml/min/kg), a średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) wyniosła 83±55 l/m² (2,4±1,6 l/kg). Dane te charakteryzowały się wysoką zmiennością międzypersonalną. Stężenia 2F-ara-A w osoczu i pola pod krzywą zależności stężenia od czasu zwiększały się liniowo wraz z dawką, natomiast okresy półtrwania, klirens osoczowy i objętość dystrybucji pozostały stale niezależne od dawki, wskazując na liniowość względem dawki.

Występowanie neutropenii i zmian hematokrytu wskazuje, że działanie cytotoksyczne fosforanu fludarabiny powoduje zależne od dawki zahamowanie hemopoety.

Główną drogą eliminacji 2F-ara-A jest wydalenie przez nerki. 40 do 60% podanej dożylnie dawki zostaje wydalone w moczu. Badania bilansu masy u zwierząt laboratoryjnych z zastosowaniem ³H-2F-ara-AMP wykazały, że substancje znakowane były całkowicie wydalone w moczu. 2F-ara-hipoksantyna, główny metabolit u psów, była obserwowana u ludzi jedynie w małych stężeniach. Ponieważ u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zmniejszony jest całkowity klirens 2F-ara-A, wymagane jest u nich zmniejszenie dawki. Z badań *in vitro* z udziałem ludzkich białek osocza wynika, że nie ma wyraźnej tendencji wzrostowej wiązania 2F-ara-A z białkami.

Farmakokinetyka trójfosforanu fludarabiny w komórkach

2F-ara-A jest aktywnie absorbowany przez komórki białaczkowe, po czym jest refosforylowany do mono- i difosforanów, a następnie do trifosforanów. Trifosforan fludarabiny, 2F-ara-ATP, jest głównym wewnątrzkomórkowym metabolitem i jedynym o znanym działaniu cytotoksycznym. Maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w limfocytach białaczkowych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową występowały po upływie około 4 godzin od podania i charakteryzowały się znacznym zróżnicowaniem przy średnim stężeniu maksymalnym wynoszącym około 20 μM. Stężenia 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych były znacznie większe niż maksymalne stężenia 2F-ara-A w osoczu, co wskazuje na kumulację w komórkach docelowych. Inkubacja *in vitro* limfocytów białaczkowych wykazała zależność liniową między pozakomórkową ekspozycją na 2F-ara-A (produkt

stężenia 2F-ara-A i czasu inkubacji) a wewnątrzkomórkowym 2F-ara-ATP. Eliminacja 2F-ara-ATP z komórek docelowych następowała ze średnim okresem półtrwania 15 i 23 godziny.

Nie znaleziono wyraźnej korelacji między farmakokinetyką 2F-ara-A a skutecznością leczenia u pacjentów z chorobą nowotworową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i podaniu dawek wielokrotnych u zwierząt wykazały, że szpik kostny, narządy limfatyczne, błona śluzowa przewodu pokarmowego, nerki i męskie narządy rozrodcze były głównymi tkankami docelowymi dla działania toksycznego. Neurotoksyczność obserwowano po podaniu dużych dawek.

Fosforan fludarabiny był teratogeny u zwierząt i po zastosowaniu dawek podobnych lub mniejszych niż dawka terapeutyczna powodował zniekształcenia szkieletu i zewnętrzne deformacje.

Z badań genotoksyczności wynika, że fosforan fludarabiny nie powodował mutacji genowych, i w teście dominującym mutacji letalnych u samców myszy, ale powodował efekt klastogeny w nieaktywowanym teście aberracji chromosomowych w komórkach jajników chomika chińskiego oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania i badania mutagenności, istnieje jednak prawdopodobieństwo działania nowotworowego fosforanu fludarabiny.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rozcieńczeniu:

Roztwory do infuzji wyszczególnione w punkcie 6.6 są stabilne pod względem fizycznym i chemicznym przez co najmniej 28 dni, jeśli przechowywane są w lodówce (2-8°C) z ochroną przed światłem oraz jeśli przechowywane są w temperaturze pokojowej (20-25°C) z ochroną przed światłem lub bez takiej ochrony.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Fiolki ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku. Fiolki mogą się znajdować się w ochronnym pojemniku z tworzywa sztucznego (ONCO-Safe).

Wielkość opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Rozcieńczanie

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

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

Ocena przed użyciem

Należy stosować tylko przezroczysty i bezbarwny roztwór bez widocznych nierozpuszczalnych cząstek. Nie należy stosować produktu z uszkodzonego pojemnika.

Postępowanie z lekiem i usuwanie odpadów

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z fosforanem fludarabiny. Regulacje warunkujące właściwe postępowanie i usuwanie odpadów muszą być odzwierciedleniem wytycznych odnoszących się do transportowania i usuwania odpadów cytotoksycznych produktów leczniczych. Wszelkie rozlane bądź też niewykorzystane resztki produktu mogą być usuwane jedynie przez spoielenie.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przygotowywania roztworu fosforanu fludarabiny i jego użytkowania. W celu uniknięcia narażenia na działanie tego związku w razie rozbicia fiolki lub innego niezamierzonego wylania, zaleca się użycie rękawic i okularów ochronnych. Jeśli nastąpi kontakt roztworu ze skórą lub błonami śluzowymi, zanieczyszczone miejsce na skórze należy dokładnie przemyć wodą z mydłem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14824

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.09.2008 r.

Data przedłużenia pozwolenia:

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

2012-03-30