

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fludarabin Sandoz 25 mg/ml koncentrát na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg fludarabínium-fosfátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na injekčný/infúzny roztok.

2 ml injekčná liekovka Fludarabinu Sandoz: číry, bezfarebný až takmer bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) B-bunkového typu s dostatočnou rezervou kostnej drene.

Liečba prvej línie s Fludarabinom Sandoz sa má začať iba u pacientov s pokročilým ochorením, štádia III/IV podľa Raia (štádium C podľa Bineta) alebo štádia I/II podľa Raia (štádia A/B podľa Bineta), pokiaľ má pacient príznaky spojené s ochorením alebo je dokázaná jeho progresia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Fludarabinu Sandoz je 25 mg/m² telesného povrchu podávaná intravenóznou cestou denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní (= jeden cyklus) každých 28 dní.

Potrebná dávka (vypočítaná podľa povrchu tela pacienta) sa natiahne do injekčnej striekačky. Na intravenóznou bolusovú injekciu sa táto dávka ďalej nariedi v 10 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Inou možnosťou je podanie formou infúzie, kedy sa potrebná dávka nariedi v 100 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a podá intravenózne počas približne 30 minút (pozri tiež časť 6.6).

Optimálna dĺžka liečby nebola presne stanovená. Trvanie liečby závisí od úspešnosti liečby a od schopnosti pacienta tolerovať liek.

Fludarabin Sandoz sa odporúča podávať až do dosiahnutia odpovede na liečbu (zvyčajne 6 cyklov) a potom sa má liečba prerušiť.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa použitia Fludarabinu Sandoz u pacientov s poruchou funkcie pečene. V tejto skupine pacientov sa má Fludarabin Sandoz používať s opatrnosťou.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Dávky sa majú upraviť u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Ak sa klírens kreatinínu pohybuje v rozmedzí 30 až 70 ml/min, dávka sa musí znížiť o 50 % a hematologické parametre sa majú starostlivo monitorovať, aby sa mohla posúdiť toxicita (pozri časť 4.4). Liečba Fludarabinom Sandoz je kontraindikovaná, ak je klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Fludarabin Sandoz sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti a/alebo účinnosti.

Starší ľudia

Keďže sú k dispozícii iba obmedzené údaje týkajúce sa používania fludarabínium-fosfátu u starších ľudí (> 75 rokov) je potrebná opatrnosť, ak sa fludarabínium-fosfát používa u týchto pacientov.

Spôsob podávania

Fludarabin Sandoz sa má podávať pod dohľadom kvalifikovaného lekára so skúsenosťami v používaní antineoplastickej liečby.

Dôrazne sa odporúča iba intravenózne podávanie Fludarabinu Sandoz. Nehlásili sa žiadne prípady, pri ktorých by paravenózne podanie Fludarabinu Sandoz viedlo k závažným lokálnym nežiaducim reakciám. Napriek tomu je potrebné sa vyhnúť nechcenému paravenóznemu podaniu.

Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom

Pokyny na zaobchádzanie s liekom a jeho rekonštitúciu pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- Porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min,
- Dekompenzovaná hemolytická anémia,
- Laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neurotoxicita

Účinok dlhodobého podávania Fludarabinu Sandoz na centrálny nervový systém nie je známy. V niektorých štúdiách však pacienti tolerovali odporúčané dávky relatívne dlho (až do 26 cyklov liečby).

V štúdiách zameraných na stanovenie dávkovania u pacientov s akútnou leukémiou sa intravenózne podávanie fludarabínium-fosfátu vo vysokých dávkach spájalo so závažnými neurologickými účinkami vrátane slepoty, kómy a smrti. Príznaky sa objavili v priebehu 21 až 60 dní od posledného podania dávky. Táto závažná toxicita na centrálny nervový systém sa objavila u 36 % pacientov liečených intravenóznymi dávkami približne štvornásobne vyššími (96 mg/m²/deň na 5 – 7 dní) ako sú odporúčané dávky. U pacientov liečených dávkami v rozmedzí odporúčaných dávok na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie sa príznaky závažnej toxicity na centrálny nervový systém objavili zriedkavo (kóma, zvraty a nepokoj) alebo menej často (zmätenosť) (pozri časť 4.8).

Pacientov treba starostlivo sledovať kvôli možným neurologickým nežiaducim účinkom.

V prieskumoch po uvedení lieku na trh sa neurotoxicita vyskytovala skôr alebo neskôr v porovnaní s klinickými skúšaniami.

Podávanie fludarabínium-fosfátu môže súvisieť s leukoencefalopatiou (LE), akútnou toxickou leukoencefalopatiou (ATL) alebo so syndrómom reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS).

Tieto účinky sa môžu objaviť:

- pri podávaní odporúčaných dávok,
 - ak je fludarabínium-fosfát podávaný po liečbe alebo súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že LE, ATL alebo RPLS zapríčiňujú,
 - alebo ak je fludarabínium-fosfát podávaný pacientom s inými rizikovými faktormi, ako je ožiarenie v oblasti hlavy alebo celotelová radiačná liečba, transplantácia hematopoetických kmeňových buniek, reakcia štepu proti hostiteľovi, porucha funkcie obličiek alebo hepatálna encefalopatia.
- pri podávaní vyšších ako odporúčaných dávok.

Príznaky LE, ATL alebo RPLS môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, záchvaty, poruchy zraku ako je strata videnia, zmenený stav vedomia a fokálne neurologické deficity. Ďalšie účinky môžu zahŕňať optickú neuritídu a papilitídu, zmätenosť, somnolenciu, agitovanosť, paraparéziu/kvadruparéziu, svalovú spasticitu a inkontinenciu.

LE/ATL/RPLS môžu byť ireverzibilné, život ohrozujúce alebo fatálne.

Pri akomkoľvek podozrení na LE, ATL alebo RPLS je treba liečbu fludarabínom ukončiť. Pacienti majú byť monitorovaní, vyšetrení zobrazovacími metódami, pokiaľ možno pomocou MRI. Ak sa diagnóza potvrdí, má byť liečba fludarabínom trvalo ukončená.

Zhoršený zdravotný stav

Pacientom so zhoršeným zdravotným stavom sa má fludarabínium-fosfát podávať s opatrnosťou a po starostlivom zvážení rizika/prínosu liečby. Platí to najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie kostnej drene (trombocytopenia, anémia a/alebo granulocytopenia), imunodeficientných pacientov alebo pacientov s oportúnnou infekciou v anamnéze.

Porucha funkcie obličiek

Celkový telesný klírens hlavného metabolitu v plazme 2-F-ara-A koreluje s klírensom kreatinínu, čo poukazuje na význam exkrécie obličkami pre elimináciu tejto látky. U pacientov s poškodením obličiek je zvýšená celková telesná expozícia (AUC) 2F-ara-A. O pacientoch s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 70 ml/min) sú dostupné len obmedzené klinické údaje.

Pacientom s nedostatočnosťou obličiek sa fludarabínium-fosfát musí podávať s opatrnosťou.

U pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 70 ml/min) sa dávka musí znížiť až o 50 % a pacient má byť dôkladne sledovaný (pozri časť 4.2).

Liečba fludarabínium-fosfátom je kontraindikovaná, ak je klírens kreatinínu < 30 ml/min (pozri časť 4.3).

Myelosupresia

U pacientov liečených fludarabínium-fosfátom sa hlásil závažný útlm kostnej drene, výrazná anémia, trombocytopenia a neutropénia. V intravenózne štúdiu počas fázy I u dospelých pacientov so solídnyimi tumormi, bol medián času potrebného na dosiahnutie najnižšieho počtu granulocytov 13 dní (rozsah: 3 – 25 dní) a medián času na dosiahnutie najnižšieho počtu krvných doštičiek 16 dní (rozsah: 2 – 32 dní). Väčšina pacientov však mala hematologické poškodenie už na začiatku liečby, buď ako následok ochorenia alebo ako následok predchádzajúcej myelosupresívnej liečby.

Možno pozorovať kumulatívnu myelosupresiu. Aj keď chemoterapiou indukovaná myelosupresia je často reverzibilná, podávanie fludarabínium-fosfátu si vyžaduje starostlivé hematologické monitorovanie.

Fludarabínium-fosfát je silná antineoplastická látka s potenciálne signifikantnými toxickými nežiaducimi účinkami. Pacienti podstupujúci liečbu majú byť starostlivo sledovaní kvôli hematologickým aj nehematologickým prejavom toxicity. Odporúča sa pravidelné hodnotenie periférneho krvného obrazu, aby sa zachytil vývoj anémie, neutropénie a trombocytopenie.

U dospelých pacientov sa hlásilo niekoľko prípadov trojlíniovej hypoplázie alebo aplázie kostnej drene majúcej za následok pancytopéniu, niekedy s následným úmrtím. Dĺžka klinicky významnej cytopenie v hlásených prípadoch bola od približne 2 mesiacov po približne 1 rok. Tieto epizódy sa prejavili u v minulosti liečených i neliečených pacientov.

Tak ako pri iných cytotoxických liekoch, pri používaní fludarabínium-fosfátu je potrebná opatrnosť, ak sa zvažuje ďalší odber hematopoetických kmeňových buniek.

Reakcia štepu proti hostiteľovi spojená s transfúziou

Reakcia štepu proti hostiteľovi spojená s transfúziou (reakcia vyvolaná imunokompetentnými lymfocytmi prenesenými hostiteľovi) bola pozorovaná u pacientov liečených fludarabínium-fosfátom, ktorí dostali transfúziu neožiarenej krvi. Ako následok tohto ochorenia sa hlásila vysoká frekvencia úmrtí. Na minimalizáciu rizika reakcie štepu proti hostiteľovi spojenej s transfúziou, preto musia pacienti, ktorí sú liečení alebo boli v minulosti liečení fludarabínium-fosfátom, a vyžadujú podanie krvnej transfúzie, dostať iba ožiarenú krv.

Rakovina kože

U pacientov bolo počas liečby alebo po liečbe fludarabínium-fosfátom hlásené zhoršenie alebo recidíva už existujúcich kožných karcinomatózných lézií, ako aj nové prepuknutie rakoviny kože.

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome)

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrom) spojený s liečbou fludarabínium-fosfátom sa zaznamenal u pacientov s CLL s veľkými nádorovými masami. Keďže fludarabínium-fosfát môže indukovať odpoveď na liečbu už počas prvého týždňa, je u pacientov s rizikom vzniku tejto komplikácie nutná opatrnosť a je možné odporučiť týmto pacientom pri prvom liečebnom cykle hospitalizáciu.

Autoimunitné ochorenia

Bez ohľadu na predchádzajúcu anamnézu autoimunitných procesov alebo na hodnoty Coombsoho testu sa počas liečby alebo po liečbe fludarabínium-fosfátom zaznamenali život ohrožujúce a niekedy fatálne autoimunitné prejavy (napr. autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná trombocytopenia, trombocytopenická purpura, pemfigus, Evansov syndróm). Po opätovnom použití fludarabínium-fosfátu sa u väčšiny pacientov, u ktorých sa vyvinula hemolytická anémia, objavil hemolytický proces znovu. Pacienti liečení fludarabínium-fosfátom majú byť starostlivo sledovaní kvôli prejavom hemolýzy.

V prípade hemolýzy sa odporúča prerušenie liečby fludarabínium-fosfátom. Najbežnejším liečebným opatrením pri autoimunitnej hemolytickej anémii je transfúzia krvi (ožiarenej, pozri vyššie) a adrenokortikoidné lieky.

Starší ľudia

Nakoľko sú údaje o používaní fludarabínium-fosfátu u starších osôb (> 75 rokov) iba obmedzené, pri podávaní fludarabínium-fosfátu týmto pacientom sa odporúča opatrnosť (pozri tiež časť 4.2).

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších je treba pred začiatkom liečby zmerať klírens kreatinínu, pozri „Porucha funkcie obličiek“ a časť 4.2.

Gravidita

Bolo preukázané, že fludarabínium-fosfát je genotoxický. Tiež sa preukázalo, že fludarabínium-fosfát je embryotoxický aj fetotoxický u králikov a potkanov (pozri časť 5.3). Fludarabin Sandoz môže zapríčiniť poškodenie plodu, ak sa podá tehotným ženám. Fludarabin Sandoz sa preto nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži potenciálne riziká pre plod.

Ženy vo fertilnom veku liečené Fludarabinom Sandoz nesmú otehotnieť, a v prípade, ak otehotnejú, majú okamžite informovať ošetrojúceho lekára (pozri časti 4.6 a 5.3).

Ženy vo fertilnom veku musia byť informované o možnom nebezpečenstve pre plod.

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxické riziko fludarabínium-fosfátu, musia ženy vo fertilnom veku počas liečby fludarabínom a najmenej 6 mesiacov po jej skončení používať účinné antikoncepčné opatrenia. Pacienti mužského pohlavia musia používať účinné metódy antikoncepcie a musia byť poučení, že počas liečby Fludarabinom Sandoz a minimálne 3 mesiace po jej ukončení nesmú splodiť dieťa (pozri časť 4.6).

Očkovanie

Počas liečby a po liečbe fludarabínium-fosfátom je potrebné sa vyhnúť očkovaniu živými vakcínami.

Možnosti liečby po úvodnej liečbe fludarabínom

U pacientov neodpovedajúcich na liečbu fludarabínium-fosfátom sa musí zabrániť prechodu úvodnej liečby z fludarabínium-fosfátu na chlorambucil, pretože sa ukázalo, že väčšina pacientov rezistentných na fludarabínium-fosfát je rezistentných aj na chlorambucil.

Fludarabin Sandoz obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 45 mg (priemerná dávka), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinickom hodnotení kombinácie intravenózne podávaného fludarabínium-fosfátu s pentostatínom (deoxykoformycín) na liečbu refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) bola neprijateľne vysoká incidencia fatálnej pulmonálnej toxicity. Preto sa použitie fludarabínium-fosfátu v kombinácii s pentostatínom neodporúča.

Terapeutická účinnosť fludarabínium-fosfátu môže byť znížená dipyridamolom a inými inhibítormi vychytávania adenosínu.

Klinické štúdie a experimenty *in vitro* ukázali, že použitie fludarabínium-fosfátu v kombinácii s cytarabínom môže zvyšovať intracelulárnu maximálnu koncentráciu a intracelulárnu expozíciu Ara-CTP (aktívny metabolit cytarabínu) v leukemických bunkách. Plazmatické koncentrácie Ara-C a rýchlosť eliminácie Ara-CTP neboli ovplyvnené.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien.

Ženy vo fertilnom veku musia byť informované o možnom nebezpečenstve pre plod. Vzhľadom na genotoxické riziko fludarabínium-fosfátu, musia ženy vo fertilnom veku počas liečby a minimálne 6 mesiacov po jej ukončení dodržiavať antikoncepčné opatrenia. Pacienti mužského pohlavia musia používať účinné metódy antikoncepcie a musia byť poučení, že počas liečby Fludarabinom Sandoz a minimálne 3 mesiace po jej ukončení nesmú splodiť dieťa (pozri časť 4.4).

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití fludarabínium-fosfátu u gravidných žien. Bolo preukázané, že fludarabínium-fosfát je genotoxický. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Fludarabin Sandoz môže zapríčiniť poškodenie plodu, ak sa podá tehotným ženám. Fludarabin Sandoz sa preto nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži potenciálne riziká pre plod.

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú Fludarabin Sandoz, musia byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu, a v prípade, ak otehotnejú, aby okamžite informovali ošetrojúceho lekára (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa toto liečivo alebo jeho metabolity vylučujú u človeka do materského mlieka. Predklinické údaje však ukázali, že fludarabínium-fosfát a/alebo jeho metabolity prechádzajú z krvi matky do materského mlieka.

Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií na Fludarabin Sandoz u dojčených detí, je Fludarabin Sandoz u dojčiacich matiek kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fertilita

Fludarabin Sandoz má vplyv na fertilitu u mužov aj u žien. Pacientkám, ktoré plánujú tehotenstvo sa odporúča, aby pred začiatkom liečby Fludarabinom Sandoz vyhľadali genetické poradenstvo. Pred liečbou Fludarabinom Sandoz musia pacienti mužského pohlavia vyhľadať poradenstvo o možnostiach zachovania plodnosti.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fludarabínium-fosfát však môže znižovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, keďže sa napr. pozorovala únava, slabosť, poruchy zraku, zmätenosť, agitácia a krče.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe skúseností s používaním fludarabínu medzi najčastejšie nežiaduce udalosti patrí myelosupresia (neutropénia, trombocytopenia a anémia), infekcia vrátane pneumónie, kašeľ, horúčka, únava, slabosť, nauzea, vracanie a hnačka. K ostatným často hláseným udalostiam patrí triaška, edémy, malátnosť, periférna neuropatia, poruchy zraku, anorexia, mukozitída, stomatitída a kožná vyrážka.

U pacientov liečených fludarabínom sa pozorovali závažné oportúnne infekcie. Ako následok závažných nežiaducich udalostí boli hlásené prípady úmrtia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje nežiaduce udalosti podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie vychádzajú z údajov z klinických skúšaní bez ohľadu na príčinnú súvislosť s fludarabínom. Zriedkavé nežiaduce reakcie boli identifikované predovšetkým zo skúseností po uvedení lieku na trh.

<i>Veľmi časté</i>	(≥ 1/10)
<i>Časté</i>	(≥ 1/100 až < 1/10)
<i>Menej časté</i>	(≥ 1/1 000 až < 1/100)
<i>Zriedkavé</i>	(≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
<i>Neznáme</i>	(z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcie/ Oportúnne infekcie (ako je reaktivácia latentného vírusu, napr. progresívna multifokálna leukoencefalopatia, vírus Herpes zoster, Epsteinov-Barrovej vírus), pneumónia			Lymfoproliferatívna porucha (súvisiaca s EBV)	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia (súvisiaca najmä s predchádzajúcou, súbežnou alebo následnou liečbou alkylačnými látkami, inhibítormi topoizomerázy alebo ožarovaním)			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia, Anémia, Trombocytopénia	Myelosupresia			
Poruchy imunitného systému			Autoimúnna porucha (vrátane autoimúnnej hemolytickej anémie, Evansovho syndrómu, trombocytopenickej purpury, získanej hemofílie, pemfigu)		
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	Syndróm z rozpadu nádoru (vrátane zlyhania obličiek, metabolickej acidózy, hyperkaliémie, hypokalcémie, hyperurikémie, hematúrie, urátovej kryštálie, hyperfosfatémie)		

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		Periférna neuropatia	Zmätenosť	Kóma, kŕče, agitácia	Cerebrálna hemorágia, leukoencefalopatia (pozri časť 4.4), akútna toxická leukoencefalopatia (pozri časť 4.4), syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) (pozri časť 4.4)
Poruchy oka		Porucha zraku		Slepota, optická neuritída, optická neuropatia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Zlyhanie srdca, arytmia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ		Pulmonálna toxicita (vrátane pulmonálnej fibrózy, pneumonitídy, dyspnoe)		Plúcna hemorágia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie, hnačka, nauzea	Stomatitída	Gastrointestinálna hemorágia, abnormálne pankreatické enzýmy		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormálne pečňové enzýmy		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka		Rakovina kože, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellovho typu), Stevensov-Johnsonov syndróm	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka, únava, slabosť	Edém, mukozitída, triaška, malátnosť			

Na opis určitej reakcie je uvedený najvhodnejší MedDRA termín. Synonymá alebo príbuzné stavy uvedené nie sú, avšak majú sa tiež zohľadniť. Uvádzanie odborných názvov nežiaducich účinkov je založené na verzii MedDRA 12.0.

V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Postmarketingové skúsenosti s neznámou frekvenciou

Poruchy nervového systému

- Cerebrálne krvácanie
- Leukoencefalopatia (pozri časť 4.4)
- Akútna toxická leukoencefalopatia (pozri časť 4.4)
- Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) (pozri časť 4.4)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

- Pľúcne krvácanie

Porucha obličiek a močových ciest

- Hemoragická cystitída

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Podávanie vysokých dávok fludarabínium-fosfátu boli spájané s leukoencefalopatiou, akútnou toxickou leukoencefalopatiou alebo syndrómom reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS). Príznaky môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, záchvaty, poruchy zraku ako je strata videnia, zmenený stav vedomia a fokálne neurologické deficity. Ďalšie účinky môžu zahŕňať optickú neuritídu a papilitídu, zmätenosť, somnolenciu, agitovanosť, paraparéziu/kvadraparéziu, svalovú spasticitu a inkontinenciu, ireverzibilnú toxicitu na centrálny nervový systém, ktorá sa prejavuje neskoršou slepotou, kómou a smrťou. Liečba vysokými dávkami je tiež spájaná so závažnou trombocytopéniou a neutropéniou v dôsledku útlmu kostnej drene.

Špecifické antidotum pri predávkovaní fludarabínium-fosfátom nie je známe. Liečba spočíva vo vysadení lieku a podpornej liečbe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, ATC kód: L01BB05

Mechanizmus účinku

Fludarabín obsahuje fludarabínium-fosfát (2F-Ara-AMP), vo vode rozpustný fluorovaný analóg nukleotidu antivírotika vidarabínu (Ara-A, 9-β-D-arabino-furanozyladenínu), ktorý je relatívne rezistentný voči deaminácii adenozyndeaminázou.

Fludarabínium-fosfát sa rýchlo defosforyluje na 2-F-ara-A, ktorý je vychytávaný bunkami a potom intracelulárne fosforylovaný deoxycytidínkinázou na aktívny trifosfát, 2F-ara-ATP. Tento metabolit inhibuje ribonukleotidreduktázu, DNA polymerázu α/β a ε, DNA primázu a DNA ligázu, a tým

zabraňuje syntéze DNA. Okrem toho dochádza k čiastočnej inhibícii RNA polymerázy II a následnému zníženiu syntézy proteínov.

Aj keď niektoré aspekty mechanizmu účinku 2F-ara-ATP nie sú ešte jasné, predpokladá sa, že vplyv na DNA, RNA a proteosyntézu súhrnne prispieva k inhibícii bunkového rastu, s inhibíciou syntézy DNA ako dominujúcim faktorom. Navyše *in vitro* štúdie preukázali, že pôsobenie 2F-ara-A na lymfocyty CLL, vyvoláva apoptózu s rozsiahlou fragmentáciou DNA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V III. fáze štúdie zahŕňajúcej pacientov s predtým neliečenou CLL B-bunkového typu, bolo 195 pacientov liečených fludarabínom a 199 pacientov chlorambucilom (40 mg/m², opakovane každé 4 týždne).

Celková miera remisie a miera úplnej remisie bola štatisticky významne vyššia po liečbe fludarabínom v prvej línii v porovnaní s chlorambucilom 61,1 % oproti 37,6 %, resp. 19 % oproti 3,4 %. Trvanie remisie (19 mesiacov oproti 12,2 mesiaca) a čas do progresie (17 mesiacov oproti 13,2 mesiacov) boli štatisticky významne dlhšie po liečbe fludarabínom než chlorambucilom. Medián prežívania bol 56,1 mesiaca s fludarabíniom-fosfátom a 55,1 mesiaca s chlorambucilom, nevýznamný rozdiel sa tiež preukázal pri výkonnosti. Výskyt toxicity bol porovnateľný (89,7 % s fludarabíniom-fosfátom, 89,9 % s chlorambucilom). Celkový výskyt hematologickej toxicity bol rovnako častý, ale zníženie počtu leukocytov a lymfocytov bolo signifikantne častejšie s fludarabíniom-fosfátom ako s chlorambucilom ($p = 0,0054$ resp. $p = 0,0240$). Nauzea, vracanie a hnačka sa vyskytli významne menej často s fludarabíniom-fosfátom než s chlorambucilom ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, resp. $p = 0,0489$).

Toxicita pečene sa tiež hlásila významne menej ($p = 0,0487$) u pacientov v skupine s fludarabíniom-fosfátom než v skupine s chlorambucilom.

Pacienti, ktorí na začiatku odpovedajú na fludarabíniom-fosfát, majú dobrú šancu odpovedať znova na monoterapiu fludarabíniom-fosfátom.

Randomizovaná štúdia porovnávajúca fludarabíniom-fosfát s kombináciou cyklofosfamidu s adriamycínom a prednizolónom (CAP) u 208 pacientov s CLL (štádium B alebo C podľa Bineta), ukázala v podskupine s 103 predtým liečenými pacientami nasledovné výsledky: celková miera odpovede a počet úplných remisí bol vyšší s fludarabíniom-fosfátom v porovnaní s CAP (45 % oproti 26 %, resp. 13 % oproti 6 %), trvanie odpovede a celkové prežívanie boli pri podávaní fludarabíniom-fosfátu a CAP podobné. V priebehu dohodnutej 6 mesačnej liečby bol počet úmrtí 9 pre fludarabíniom-fosfát a 4 pre CAP.

Následné analýzy využívajúce len údaje do 6 mesiacov po začiatku liečby odhalili rozdiel medzi krivkami prežívania pre fludarabíniom-fosfát a CAP, a to v prospech CAP v podskupine predtým liečených pacientov v štádiu C podľa Bineta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fludarabínu (2F-ara-A) v plazme a v moči

Farmakokinetické vlastnosti fludarabíniom-fosfátu sa študovali po intravenóznom podaní rýchlej bolusovej dávky a krátkodobej infúzie, ako aj po dlhodobej infúzii a po perorálnom podaní fludarabíniom-fosfátu (2F-ara-AMP).

Medzi farmakokinetikou 2F-ara-A a účinnosťou liečby u pacientov s rakovinou sa nenašiel priamy vzťah.

Avšak výskyt neutropénie a zmeny hematokritu naznačujú, že cytotoxicita fludarabíniom-fosfátu tlmi hematopoézu v závislosti od dávky.

Distribúcia a biotransformácia

2F-ara-AMP je vo vode rozpustný prekurzor fludarabínu (2F-ara-A), ktorý sa v ľudskom organizme rýchlo a kvantitatívne defosforyluje na nukleozid fludarabínu (2F-ara-A). Ďalší metabolit, 2F-ara-hypoxantín, ktorý u psov predstavuje hlavný metabolit, sa u človeka pozoroval iba v malom množstve.

Po jednorazovom podaní infúzie 2F-ara-AMP v dávke 25 mg/m² počas 30 minút pacientom s nádorovým ochorením dosiahne 2F-ara-A na konci infúzie priemernú maximálnu koncentráciu v plazme 3,5 – 3,7 μmol. Zodpovedajúce hladiny 2F-ara-A po piatej dávke poukazujú na miernu kumuláciu s priemernými maximálnymi hladinami 4,4 – 4,8 μmol na konci infúzie. Počas 5-dňovej liečby sa spodné plazmatické hladiny 2F-ara-A zvyšovali asi dvojnásobne. Kumuláciu 2F-ara-A počas niekoľkých liečebných cyklov možno vylúčiť. Postmaximálne hladiny 2F-ara-A klesajú v troch dispozičných fázach, pričom iníciačný polčas bol približne 5 minút, stredný polčas 1-2 hodiny a terminálny polčas približne 20 hodín.

Porovnanie výsledkov štúdií farmakokinetiky 2F-ara-A preukázalo priemerný celkový plazmatický klírens (CL) 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) a priemerný distribučný objem (V_{ss}) 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Údaje svedčia o vysokej interindividuálnej variabilite. Plazmatické hladiny 2F-ara-A a plochy pod krivkou časovej závislosti plazmatických hladín sa zvyšujú lineárne s dávkou, kým polčasy, plazmatický klírens a distribučné objemy zostávajú konštantné, nezávislé od dávky, čo ukazuje na lineárnu závislosť vzhľadom na dávku.

Eliminácia

Eliminácia 2F-ara-A sa uskutočňuje hlavne obličkami. 40 – 60 % intravenózne podanej dávky sa vylúči močom. Štúdie hmotnostnej rovnováhy („mass balance studies“) na laboratórnych zvieratách s ³H-2F-ara-AMP ukázali úplné vylúčenie rádioaktívne označenej látky do moču. 2F-ara-hypoxantín, čo je hlavný metabolit u psov, sa u ľudí našiel len v malom množstve.

Charakteristiky u pacientov

Keďže pacienti s poruchou funkcie obličiek majú znížený celkový telesný klírens 2F-ara-A, v týchto prípadoch je potrebná redukcia dávky. Štúdie *in vitro* s ľudskými plazmatickými proteínmi neukázali žiadnu výraznú tendenciu 2F-ara-A viazať sa na bielkoviny.

Farmakokinetika fludarabíniumtrifosfátu v bunke

2F-ara-A sa aktívne absorbuje do leukemických buniek, kde sa potom refosforyluje na mono a difosfát a následne na trifosfát. Fludarabíntrifosfát, 2F-ara-ATP, je hlavný vnútrobunkový metabolit a jediný metabolit so známou cytotoxickou aktivitou. Maximálne hladiny 2F-ara-ATP v leukemických lymfocytoch pacientov s CLL sa pozorovali asi 4 hodiny po podaní a vykazovali značné kolísanie okolo strednej hodnoty maximálnej koncentrácie približne 20 μmol. Hodnoty 2F-ara-ATP v leukemických bunkách boli výrazne vyššie ako maximálne hladiny 2F-ara-A v plazme, čo nasvedčuje kumulácii látky v cieľových bunkách. Inkubácia leukemických lymfocytov *in vitro* preukázala lineárny vzťah medzi extracelulárnou expozíciou 2F-ara-A (súčin koncentrácie 2F-ara-A a času inkubácie) a intracelulárnym zmnožením 2F-ara-ATP. Eliminácia 2F-ara-ATP z cieľových buniek má stredné hodnoty polčasu 15 a 23 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

V štúdiách akútnej toxicity fludarabínium-fosfát spôsoboval v jednorazových dávkach približne o dva poriadky vyšších ako terapeutická dávka symptómy závažnej intoxikácie alebo smrť. Keďže ide o cytotoxickú látku, boli podľa očakávania ovplyvnené kostná dreň, lymfatické orgány, sliznica v gastrointestinálnom trakte, obličky a semenníky. U pacientov s dávkami bližšie k odporúčaným terapeutickým dávkam (troj- až štvornásobok) sa pozorovali závažné nežiaduce účinky vrátane závažnej neurotoxicity, niekedy fatálnej (pozri časť 4.9).

Štúdie systémovej toxicity po opakovanom podávaní fludarabínium-fosfátu v nadprahových dávkach tiež ukázali očakávané účinky na rýchlo proliferujúce tkanivá. Závažnosť morfológických nálezov sa zvyšovala s dávkou a dĺžkou podávania. Pozorované zmeny boli všeobecne reverzibilné. Dostupné

skúsenosti z terapeutického používania ukázali u ľudí v zásade porovnateľný toxikologický profil, avšak pozorovali sa aj ďalšie nežiaduce účinky, ako neurotoxicita (pozri časť 4.8).

Embryotoxická

Výsledky intravenózných embryotoxických štúdií na potkanoch a králikoch poukazujú na embryoletalitu a teratogenitu fludarabínium-fosfátu, ktoré sa prejavili malformáciami kostry, úbytkom hmotnosti plodu a post-implantačnými stratami. Z hľadiska malej bezpečnostnej hranice medzi teratogénnymi dávkami u zvierat a terapeutickými dávkami u ľudí, ako aj z analógie s inými antimetabolitmi, pri ktorých sa očakáva zásah do procesu diferenciácie, je terapeutické používanie fludarabínu u ľudí spojené s relevantným rizikom vzniku teratogenity (pozri časť 4.6).

Genotoxický potenciál, karcinogenita

Dokázalo sa, že fludarabínium-fosfát spôsobuje poškodenie DNA v teste výmeny sesterských chromatidov, vyvoláva chromozomálne aberácie v cytogenetických testoch *in vitro*, a zvyšuje počet mikronukleov v *in vivo* teste myšacích mikronukleov. Bol však negatívny pri vyšetreniach génových mutácií a v testoch dominantnej letality u samčiek myši. Mutagénny potenciál bol teda dokázaný pri somatických bunkách, ale nedokázal sa pri zárodočných bunkách.

Známy účinok fludarabínium-fosfátu na úrovni DNA a výsledky testov mutagenity vytvorili podozrenie na karcinogénny potenciál. Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách zamerané na karcinogenitu, pretože podozrenie na zvýšené riziko vzniku sekundárnych nádorov spôsobených liečbou fludarabínom môže byť overené výlučne na základe epidemiologických údajov.

Lokálna znášanlivosť

Po intravenóznom podaní fludarabínium-fosfátu sa podľa výsledkov experimentov na zvieratách neočakáva významná lokálna iritácia v mieste vpichu. Ani v prípade chybného umiestnenia injekcie nebolo po paravenóznom, intraarteriálnom a intramuskulárnom podaní vodného roztoku s obsahom 7,5 mg fludarabínium-fosfátu/ml pozorované relevantné lokálne podráždenie.

V štúdiách na zvieratách boli po intravenóznom aj po intragastrickom podaní pozorované v gastrointestinálnom trakte podobné lézie. Z tohto sa dá predpokladať, že enteritída indukovaná fludarabínium-fosfátom je systémový efekt.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
hydroxid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Balenie na predaj:

3 roky

Čas použiteľnosti po nariadení:

Infúzne roztoky podrobne uvedené v časti 6.6 sú fyzikálne a chemicky stabilné minimálne 28 dní, ak sa uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C) chránené pred svetlom a pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) s ochranou pred svetlom alebo bez nej.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa okamžite nepoužije, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri

2 °C až 8 °C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Balenie na predaj:

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Podmienky uchovávania po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I so sivým fluóropolymérom obalujúcim chlórbutylovú gumenú zátku, s plastovou ochranou (Onco-Safe alebo prebal) alebo bez nej. Obal „Onco-Safe“ alebo prebal neprichádzajú do kontaktu s liekom a poskytujú dodatočnú ochranu počas transportu, ktorá zvyšuje bezpečnosť pri manipulácii zdravotníckym a farmaceutickým personálom.

Veľkosť balenia: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml v injekčnej liekovke.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Riedenie

Potrebná dávka (vypočítaná na základe telesného povrchu pacienta) sa natiahne do injekčnej striekačky.

Na intravenóznou bolusovú injekciu sa táto dávka ďalej nariedi v 10 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Inou možnosťou je podanie formou infúzie, kedy sa požadovaná dávka nariedi v 100 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a podá intravenózne počas približne 30 minút.

Kontrola pred použitím

Použiť sa môže len číry a bezfarebný roztok bez častíc. Ak je obal poškodený, liek sa nesmie použiť.

Zaobchádzanie a likvidácia

Gravidné ženy nesmú zaobchádzať s fludarabíniom-fosfátom. Nariadenia týkajúce sa správneho zaobchádzania a likvidácie sa musia dodržať so zohľadnením pokynov na správne zaobchádzanie a likvidáciu cytotoxických liekov. Všetok rozliaty alebo nepoužitý materiál sa musí odstrániť spálením.

Pri príprave a zaobchádzaní s roztokom fludarabíniom-fosfátu je potrebná opatrnosť. Aby sa zabránilo možnému kontaktu s liekom pri rozbití injekčnej liekovky alebo inom náhodnom rozliatí, odporúča sa použitie ochranných rukavíc a okuliarov. Ak dôjde ku kontaktu roztoku s kožou alebo sliznicou, postihnutá oblasť sa musí dôkladne umyť mydlom a vodou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0418/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. septembra 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2026