

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fludara 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg fludarabin-fosfátu.

Pomocná látka se známým účinkem: 71 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Lososově růžové podlouhlé bikonvexní potahované tablety, z jedné strany vyryto „LN“ v pravidelném šestiúhelníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) B-buněčného typu u pacientů, kteří mají dostatečnou rezervu kostní dřeně.

Léčba přípravkem Fludara v první linii má být zahájena pouze u pacientů v pokročilém stadiu choroby, tj. Rai stadia III/IV (Binet stadium C) nebo Rai stadia I/II (Binet stadium A/B), kteří mají doprovodné symptomy nebo známky progredujícího onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 40 mg fludarabin-fosfátu na m² plochy povrchu těla podávaná perorálně, každý den po dobu 5 po sobě následujících dnů, v intervalu 28 dnů. Tato dávka odpovídá 1,6krát vyšší dávce, než je doporučená intravenózní dávka fludarabin-fosfátu (25 mg/m² plochy povrchu denně).

Následující tabulka slouží pro stanovení počtu tablet přípravku Fludara, které mají být podány:

Plocha povrchu těla (m²)	Vypočtená denní dávka v závislosti na ploše povrchu těla (zaokrouhlená na celá čísla) mg/den	Počet tablet denně (celková denní dávka)
0,75 – 0,88	30 – 35	3 (30 mg)
0,89 – 1,13	36 – 45	4 (40 mg)
1,14 – 1,38	46 – 55	5 (50 mg)
1,39 – 1,63	56 – 65	6 (60 mg)
1,64 – 1,88	66 – 75	7 (70 mg)
1,89 – 2,13	76 – 85	8 (80 mg)
2,14 – 2,38	86 – 95	9 (90 mg)
2,39 – 2,50	96 – 100	10 (100 mg)

Potahované tablety Fludara lze užívat jak nalačno, tak s jídlem. Potahované tablety se polykají celé a zapíjejí vodou. Nelze je lámat ani žvýkat.

Trvání léčby závisí na úspěšnosti léčby a na tom, jak pacient léčbu snáší.

Doporučuje se užívat přípravek Fludara až do dosažení optimální odpovědi na léčbu (úplné nebo částečné remise, obvykle 6 cyklů), pak má být léčba přerušena.

Úprava dávkování pro první léčebný cyklus (začátek léčby přípravkem Fludara) se nedoporučuje (výjimku tvoří pacienti s poruchou funkce ledvin – viz níže „Pacienti s poruchou funkce ledvin“).

U pacientů léčených přípravkem Fludara musí být pečlivě monitorována odpověď na léčbu a toxicita léčby.

Dávkování musí být individuálně upraveno dle pozorované hematologické toxicity.

Pokud je při začátku následujícího cyklu počet krevních buněk příliš nízký, než aby bylo možno použít doporučené dávkování, a pokud je zřejmá s léčbou související myelosuprese, plánovaný léčebný cyklus má být odložen, dokud počet granulocytů nedosáhne hodnot vyšších než $1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů nebude nad $100 \times 10^9/l$. Léčba může být odložena maximálně na dobu dvou týdnů. Pokud se počet granulocytů a trombocytů neupraví během dvou týdnů, kdy je léčba odložena, dávka má být snížena podle úprav uvedených v tabulce.

Počet granulocytů a/nebo trombocytů ($10^9/l$)		Dávka fludarabin-fosfátu
0,5 – 1,0	50 – 100	30 mg/m ² /den
< 0,5	< 50	20 mg/ m ² /den

Dávkování není třeba snižovat, pokud trombocytopenie souvisí s onemocněním.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu po dvou léčebných cyklech a nevykazuje žádnou nebo jen nízkou hematologickou toxicitu, může se uvažovat o opatrném zvýšení dávek fludarabin-fosfátu v dalším léčebném cyklu.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávkování. Pokud je clearance kreatininu mezi 30 a 70 ml/min, dávka má být snížena až o 50 % a pacient má být sledován po hematologické stránce pro včasné zjištění toxicity (viz bod 4.4).

Léčba přípravkem Fludara je kontraindikována, je-li clearance kreatininu <30 ml/min (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Fludara u pacientů s poruchou funkce jater dosud nebyla studována. V této skupině pacientů musí být Fludara používána s opatrností.

Pediatrická populace

Kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti se přípravek Fludara nedoporučuje u dětí do 18 let.

Starší pacienti

Vzhledem k omezeným údajům o použití přípravku Fludara u starších osob (>75 let), doporučuje se u těchto pacientů při podávání přípravku Fludara opatrnost (viz bod 4.4).

U pacientů od 65 let věku se má před zahájením léčby změřit clearance kreatininu (viz výše „Pacienti s poruchou funkce ledvin“ a bod 4.2).

Způsob podání

Přípravek Fludara má být předepisován kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorové terapie.

Potahované tablety přípravku Fludara lze užívat buď nalačno, nebo spolu s jídlem. Potahované tablety se polykají celé a zapíjejí vodou, nesmí se žvýkat ani dělit.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Porucha funkce ledvin s clearance kreatininu <30 ml/min.
- Dekompenzovaná hemolytická anémie.
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

U pacientů léčených přípravkem Fludara byl zaznamenán těžký útlum kostní dřeně, zejména anémie, trombocytopenie a neutropenie. Ve studii fáze I s intravenózním podáváním u dospělých pacientů se solidními tumory byla průměrná doba k dosažení nejnižšího počtu granulocytů 13 dní (rozmezí 3–25 dnů) a k dosažení nejnižšího počtu trombocytů 16 dní (rozmezí 2–32 dní). U většiny pacientů však bylo již počáteční poškození funkce kostní dřeně základní chorobou nebo důsledkem předchozí myelosupresivní léčby.

Lze pozorovat kumulativní myelosupresi. Přestože chemoterapií indukovaná myelosuprese je často reverzibilní, podávání fludarabin-fosfátu vyžaduje pečlivé hematologické monitorování.

Fludarabin-fosfát je silným protinádorovým přípravkem s potenciálně významnými nežádoucími toxickými účinky. Pacienti, kteří se podrobují léčbě, mají být pečlivě sledováni se zřetelem na hematologické i nehematologické příznaky toxicity. Doporučuje se pravidelně sledovat periferní krevní obraz, aby byla včas zachycena případná anémie, neutropenie a trombocytopenie.

U dospělých pacientů byly hlášeny závažné případy hypoplazie kostní dřeně ve všech třech řadách nebo případy aplazie dřeně, které vedly k pancytopenii, jejímž následkem bylo někdy i úmrtí pacienta. Trvání klinicky významné cytopenie v popsanych případech se pohybovalo přibližně od 2 měsíců do 1 roku. Případy se vyskytly jak u dříve léčených, tak i neléčených pacientů.

Stejně jako v případě jiných cytotoxických látek je také při podávání fludarabin-fosfátu třeba opatrnosti, jestliže se uvažuje o následném odběru kmenových buněk.

Autoimunitní poruchy

Během léčby nebo po léčbě přípravkem Fludara byly popsány život ohrožující, někdy fatální, autoimunitní projevy (viz bod 4.8), a to bez ohledu na předchozí anamnézu autoimunitních procesů nebo na hodnoty Coombsova testu. U většiny pacientů, u kterých se rozvinula hemolytická anémie a kteří znovu podstoupili léčbu přípravkem Fludara, se hemolytický proces opakoval. Pacienti léčení přípravkem Fludara musí být pečlivě sledováni z hlediska projevů hemolýzy.

Pokud dojde k hemolýze, doporučuje se přerušit léčbu přípravkem Fludara. Nejobvyklejším léčebným opatřením při autoimunitní hemolytické anémii je transfuze krve (ozářené, viz výše) a adrenokortikoidní léčba.

Neurotoxicita

Vliv dlouhodobého podávání přípravku Fludara na centrální nervový systém není znám. Pacienti v několika studiích však tolerovali doporučené dávky relativně dlouho (až 26 léčebných cyklů). Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska výskytu neurologických příznaků.

Podávání přípravku Fludara může být spojeno s leukoencefalopatií (LE), akutní toxickou leukoencefalopatií (ATL) nebo s reverzibilním syndromem okcipitální leukoencefalopatie (RPLS). Tyto účinky se mohou objevit:

- při podávání doporučených dávek,
 - pokud je přípravek Fludara podáván po léčbě nebo současně s léčbou přípravky, o nichž je známo, že LE, ATL či RPLS zapříčiňují,
 - pokud je přípravek Fludara podáván pacientům s jinými rizikovými faktory, jako je ozáření v oblasti hlavy nebo celotělová radiační terapie, transplantace hematopoetických kmenových buněk, reakce štěpu proti hostiteli, porucha funkce ledvin nebo hepatální encefalopatie,
- při podávání vyšších než doporučených dávek.

Příznaky LE, ATL či RPLS mohou zahrnovat bolest hlavy, nauzeu a zvracení, záchvaty, poruchy zraku jako je ztráta vidění, změněný stav vědomí a fokální neurologické deficity. Další účinky mohou zahrnovat optickou neuritidu a papilitidu, zmatenost, somnolenci, agitovanost, paraparézu/kvadraparézu, svalové spasmy a inkontinenci.

Leukoencefalopatie, ATL či RPLS mohou být ireverzibilní, život ohrožující nebo fatální.

Při jakémkoli podezření na LE, ATL nebo RPLS je třeba léčbu přípravkem Fludara přerušit. Pacienti mají být monitorováni, vyšetřeni zobrazovacími metodami, především pomocí MRI. Pokud se diagnóza potvrdí, má být léčba fludarabinem ukončena trvale.

Při studiích zaměřených na stanovení dávek přípravku Fludara u pacientů s akutní leukémií bylo intravenózní podávání přípravku Fludara ve vysokých dávkách spojeno se závažnými neurologickými účinky, včetně oslepnutí, kómatu a úmrtí. Tyto příznaky se vyskytly v rozmezí 21–60 dní po podání poslední dávky. Silná toxicita přípravku pro centrální nervový systém se projevila u 36 % pacientů léčených intravenózními dávkami přibližně 4× vyššími (96 mg/m²/den po dobu 5–7 dnů), než jsou doporučené dávky. U pacientů léčených dávkami v rozmezí doporučeném pro léčbu CLL se tyto těžké příznaky toxicity pro centrální nervový systém vyskytly vzácně (kóma, záchvaty a agitovanost) nebo méně často (zmatenost) (viz bod 4.8).

Po uvedení přípravku na trh byly příznaky neurotoxicity pozorovány i dříve nebo později než v klinických studiích.

Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu byl popsán u pacientů s velkými nádorovými masami. Vzhledem k tomu, že odpověď na léčbu přípravkem Fludara lze očekávat již během prvního týdne, je u pacientů s rizikem této komplikace nutná příčinná opatrnost, případně je možné doporučit těmto pacientům při prvním léčebném cyklu hospitalizaci.

Reakce štetu proti hostiteli spojená s transfuzí

Reakce štetu proti hostiteli spojená s transfuzí (reakce imunokompetentních lymfocytů podaných transfuzí hostiteli) byla pozorována u pacientů léčených přípravkem Fludara, kteří dostali transfuzi neožárené krve. U vysokého počtu pacientů byla tato reakce fatální. Proto je nutné, aby pacienti, u kterých probíhá nebo právě proběhla léčba přípravkem Fludara a kteří potřebují krevní transfuzi, dostali pouze iradiovanou (ožárenou) krev, aby se minimalizovalo riziko vzniku s transfuzí spojené reakce štetu proti hostiteli.

Karcinom kůže

U některých pacientů došlo během léčby nebo po léčbě přípravkem Fludara ke zhoršení nebo recidivě již existujících kožních karcinomatózních lézí nebo přímo ke vzniku karcinomu kůže.

Špatný zdravotní stav

Pacientům ve špatném zdravotním stavu je třeba podávat přípravek Fludara s velkou opatrností a po pečlivém zvážení očekávaného poměru přínosu a rizika léčby. To se týká zvláště pacientů se závažným postižením funkcí kostní dřeně (trombocytopenie, anémie a/nebo granulocytopenie), pacientů imunodeficientních nebo pacientů, kteří mají v anamnéze oportunní infekci.

Porucha funkce ledvin

Celková clearance hlavního plasmatického metabolitu 2F-ara-A koreluje s clearance kreatininu, což ukazuje na význam renální exkrece pro vyloučení látky z organismu. U pacientů se sníženou funkcí ledvin stoupá celková expozice organismu (AUC 2F-ara-A). Doposud jsou k dispozici pouze omezené údaje o pacientech se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu pod 70 ml/min).

Přípravek Fludara se musí podávat s opatrností pacientům s renální insuficiencí. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu mezi 30 a 70 ml/min) má být dávka snížena až na 50 % a pacienti mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.2). Léčba přípravkem Fludara je kontraindikována v případech, kdy je clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Vzhledem k omezeným údajům o použití přípravku Fludara u starších osob (>75 let), doporučuje se u těchto pacientů při podávání přípravku Fludara opatrnost.

U pacientů od 65 let věku se před zahájením léčby má změřit clearance kreatininu (viz bod „Porucha funkce ledvin“ a bod 4.2).

Těhotenství

Bylo prokázáno, že fludarabin-fosfát je genotoxický. Rovněž bylo prokázáno, že fludarabin-fosfát je u králíků a potkanů embryotoxický a fetotoxický (viz bod 5.3). Přípravek Fludara může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotným ženám. Přípravek Fludara se proto nesmí během těhotenství užívat, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální rizika pro plod.

Ženy ve fertilním věku užívající přípravek Fludara musí být upozorněny, aby se vyvarovaly otěhotnění a aby ihned informovaly ošetřujícího lékaře, pokud otěhotní (viz body 4.6 a 5.3).

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému riziku fludarabin-fosfátu musí ženy ve fertilním věku během léčby a alespoň 6 měsíců po jejím ukončení používat účinná antikoncepční opatření. Muži musí používat účinné metody antikoncepce a musí být upozorněni, aby během léčby přípravkem Fludara a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě (viz bod 4.6).

Vakcinace

Během léčby a po léčbě přípravkem Fludara je třeba vyvarovat se očkování živou vakcínou.

Možnosti při opakované léčbě

Přechod z úvodní léčby přípravkem Fludara na chlorambucil u pacientů neodpovídajících na přípravek Fludara se nedoporučuje, protože většina pacientů rezistentních na přípravek Fludara mívá rezistenci i na chlorambucil.

Přechod na intravenózní fludarabin

Pozorovaná frekvence nauzey či zvracení byla vyšší při podání fludarabinu perorálně než intravenózně. Pokud tyto nepříznivé projevy představují trvalý klinický problém, doporučuje se přejít k užívání přípravku určeného pro intravenózní podávání.

Pomocné látky

Jedna 10mg potahovaná tableta přípravku Fludara obsahuje 71 mg laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Fludara 10 mg potahované tablety obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při klinickém hodnocení intravenózního podávání přípravku Fludara v kombinaci s pentostatinem (deoxykoformycinem) k léčbě refrakterní chronické lymfocytární leukemie (CLL) byla nepříjemně vysoká incidence fatální pulmonální toxicity. Proto se kombinace přípravku Fludara s pentostatinem nedoporučuje.

Dipyridamol a ostatní inhibitory vychytávání adenosinu mohou snižovat terapeutickou účinnost přípravku Fludara.

Klinické studie a pokusy *in vitro* ukázaly, že používání přípravku Fludara v kombinaci s cytarabinem může zvýšit maximální intracelulární koncentraci a expozici Ara-CTP (aktivního metabolitu cytarabinu) v leukemických buňkách. Plazmatická koncentrace Ara-C a rychlost eliminace Ara-CTP nebyly ovlivněny.

V klinickém sledování nebyly farmakokinetické parametry při perorálním podávání výrazně ovlivněny současně požitou potravou (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí být informovány o potenciálním riziku pro plod. Vzhledem ke genotoxickému riziku fludarabin-fosfátu musí ženy ve fertilním věku během léčby a alespoň 6 měsíců po jejím ukončení používat účinná antikoncepční opatření. Muži musí používat účinné metody antikoncepce a musí být upozorněni, aby během léčby přípravkem Fludara a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě.

Těhotenství

Údaje o podávání fludarabin-fosfátu těhotným ženám jsou omezené. Bylo prokázáno, že fludarabin-fosfát je genotoxický. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Fludara může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotným ženám. Přípravek Fludara se proto nesmí během těhotenství užívat, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku užívající přípravek Fludara mají být upozorněny, aby se vyvarovaly otěhotnění a aby ihned informovaly ošetřujícího lékaře, pokud otěhotní (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se fludarabin-fosfát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z preklinických údajů však vyplývá, že fludarabin-fosfát a/nebo jeho metabolity přecházejí z mateřské krve do mléka.

Jelikož kojeným dětem hrozí riziko závažných nežádoucích účinků způsobených přípravkem Fludara, je přípravek Fludara během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Přípravek Fludara ovlivňuje fertilitu u mužů i žen. Před zahájením léčby přípravkem Fludara se pacientkám plánujícím těhotenství doporučuje vyhledat genetické poradenství. Před zahájením léčby přípravkem Fludara se musí muži poradit o možnostech zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Užívání přípravku Fludara může způsobit snížení schopnosti řídit nebo používat stroje: byla pozorována únava, slabost, poruchy vidění, zmatenost, agitovanost a záchvaty.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Podle zkušeností s podáváním přípravku Fludara patří mezi nejčastější nežádoucí účinky myelosuprese (neutropenie, trombocytopenie a anémie), infekce zahrnující pneumonii, kašel, horečku, únavu, slabost, nauzeu, zvracení a průjem. K ostatním běžně uváděným nežádoucím účinkům patří zimnice, edémy, malátnost, periferní neuropatie, poruchy vidění, anorexie, záněty sliznic, stomatitida a kožní vyrážky.

U pacientů léčených přípravkem Fludara se vyskytly i závažné oportunní infekce. Následkem závažných nežádoucích účinků došlo rovněž k úmrtím.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí příhody podle tříd orgánových systémů (klasifikace MedDRA). Frekvence jsou založeny na údajích z klinických studií a neberou v potaz souvislost s podáváním přípravku Fludara. Vzácné nežádoucí účinky byly zjištěny převážně po uvedení přípravku na trh.

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥ 1/100 až <1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit) (sledování po uvedení přípravku na trh)
Infekce a infestace	Infekce/opportuní infekce (jako je reaktivace latentní virové infekce, např. progresivní multifokální leukoencefalopatie , virus herpes zoster, virus Epstein-Barr), pneumonie			Lymfoproliferativní porucha (spojená s EB virem)	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie (zejména spojené s předchozí, současnou nebo následnou léčbou alkylačními látkami, inhibitory topoizomerázy nebo ozářením)			
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie, anémie, trombocytopenie	Myelosuprese			
Poruchy imunitního systému			Autoimunitní poruchy (včetně autoimunitní hemolytické anémie, Evansova syndromu, trombocytopenické purpury, získané hemofilie, pemfigu)		
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	Syndrom nádorového rozpadu (včetně renálního selhání, metabolické acidózy, hyperkalemie, hypokalcemie, hyperurikemie, hematurie, urátové krystalurie, hyperfosfatemie)		
Poruchy nervového systému		Periferní neuropatie	Zmatenost	Kóma, epileptické záchvaty, agitovanost	Leukoencefalopatie, akutní toxická leukoencefalopatie, reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥ 1/100 až <1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit) (sledování po uvedení přípravku na trh)
Poruchy oka		Poruchy vidění		Slepota, optická neuritida, neuropatie zrakového nervu	
Srdeční poruchy				Srdeční selhání, arytmie	
Cévní poruchy					Krvácení (včetně mozkového krvácení a pulmonální hemoragie, hemoragické cystitidy)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel		Plicní toxicita (včetně plicní fibrózy, pneumonitidy, dyspnoe)		
Gastrointestinální poruchy	Zvracení, průjem, nauzea	Stomatitida	Gastrointestinální krvácení, abnormální hodnoty pankreatických enzymů		
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální hodnoty jaterních enzymů		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka		Maligní nádorové onemocnění kůže, toxická epidermální nekrolýza (Lyellova typu), Stevensův-Johnsonův syndrom	
Poruchy ledvin a močových cest					
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka, únava, slabost	Edémy, záněty sliznic, zimnice, malátnost			

Pro popis nežádoucích příhod jsou použity nejvhodnější termíny dle klasifikace MedDRA. Synonyma nebo související stavy nejsou uvedeny, ale je třeba je také brát v úvahu. Terminologie pro nežádoucí příhody je založena na klasifikaci MedDRA verze 12.0. V každé skupině četností jsou nežádoucí příhody seřazeny podle klesající závažnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Podávání vysokých dávek přípravku Fludara bylo spojeno s leukoencefalopatií, akutní toxickou leukoencefalopatií či reverzibilním syndromem okcipitální leukoencefalopatie (RPLS). Příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, nauzeu a zvracení, záchvaty, poruchy zraku jako je ztráta vidění, změněný stav vědomí a fokální neurologické deficity. Další účinky mohou zahrnovat optickou neuritidu a papilitidu, zmatenost, somnolenci, agitovanost, paraparézu/kvadruparézu, svalové spasmy a inkontinenci, ireverzibilní toxicitu centrálního nervového systému, pro kterou je charakteristické pozdní oslepnutí, kóma a smrt. Léčba vysokými dávkami je také spojena s těžkou trombocytopenií a neutropenií způsobenou útlumem kostní dřeně. Specifické antidotum při předávkování přípravkem Fludara není známo. Léčba spočívá ve vysazení přípravku a v podpůrné terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, analoga purinu, ATC kód: L01BB05

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Fludara obsahuje fludarabin-fosfát, ve vodě rozpustný fluoridovaný analog nukleotidu antivirového preparátu vidarabinu, 9-β-D-arabinofuranosyladeninu (ara-A), který je relativně rezistentní vůči deaminaci adenosindeaminázou.

Fludarabin-fosfát je rychle defosforylován na 2F-ara-A, který vstupuje do buněk a pak je fosforylován intracelulárně deoxycytidinkinázou na aktivní trifosfát, 2F-ara-ATP. Tento metabolit inhibuje ribonukleotidreduktázu, DNA polymerázu alfa, delta a epsilon, DNA primázu a DNA ligázu, a tím inhibuje syntézu DNA. Dále dochází k částečné inhibici RNA polymerázy II a k následnému snížení syntézy proteinů.

Přestože některé aspekty mechanismu účinku 2F-ara-ATP jsou ještě nejasné, předpokládá se, že vliv na syntézu DNA, RNA a proteinů v souhrnu přispívá k inhibici buněčného růstu, dominujícím faktorem je přitom inhibice syntézy DNA. Studie *in vitro* navíc prokázaly, že expozice CLL lymfocytů 2F-ara-A vyvolává rozsáhlou fragmentaci DNA a odumírání buněk charakteristické pro apoptózu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická studie fáze III u pacientů s dříve neléčenou chronickou B lymfocytární leukemií, ve které se srovnávala léčba přípravkem Fludara a chlorambucilem (40 mg/m², 4 týdny) u 195 a 199 pacientů, přinesla následující výsledky: statisticky významně vyšší celkovou četnost odpovědí a četnost kompletních odpovědí po léčbě přípravkem Fludara v 1. linii ve srovnání s léčbou chlorambucilem (61,1 % vs. 37,6 % a 14,9 % vs. 3,4 %); statisticky významně delší dobu trvání odpovědi (19 vs. 12,2 měsíce) a dobu do progresu (17 vs. 13,2 měsíce). Průměr přežívání u pacientů v těchto dvou skupinách byl 56,1 měsíce při léčbě přípravkem Fludara a 55,1 měsíce při léčbě chlorambucilem (nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl). Podíl pacientů udávajících toxické účinky byl u pacientů léčených přípravkem Fludara a u pacientů s chlorambucilem srovnatelný (89,7 % vs. 89,9 %). Zatímco rozdíl ve výskytu hematologických toxicit nebyl u obou léčebných skupin statisticky významný, u pacientů léčených přípravkem Fludara byl významně vyšší počet pacientů s toxickými účinky na leukocyty ($p=0,0054$) a na lymfocyty ($p=0,0240$) než u pacientů s chlorambucilem. Počet pacientů, kteří uváděli

nevolnost, zvracení a průjem byl významně nižší u pacientů léčených přípravkem Fludara ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ a $p = 0,0489$). Také jaterní toxicita byla uváděna ve významně nižším počtu ($p = 0,0487$) u pacientů léčených přípravkem Fludara než u pacientů s chlorambucilem.

Randomizovaná studie porovnávající léčbu přípravkem Fludara oproti cyklofosfamidu, adriamycinu a prednisonu (CAP) u pacientů s CLL ve stadiu Binet B nebo C přinesla následující výsledky u podskupiny 103 pacientů, kteří byli již dříve léčeni: vyšší celkovou četnost odpovědí a četnost kompletních odpovědí při léčbě přípravkem Fludara ve srovnání s CAP (45% vs. 26% a 13% vs. 6%); doba trvání odpovědi a celková doba přežívání byly podobné u přípravku Fludara i CAP léčby. Během sledované doby léčby 6 měsíců byl počet úmrtí 9 (Fludara) vs. 4 (CAP).

Později provedené analýzy používající data získaná do 6 měsíců po zahájení léčby ukázaly rozdíl mezi křivkou přežívání pro přípravek Fludara a CAP ve prospěch CAP v podskupině pacientů s již dříve léčeným stadiem Binet C.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fludarabinu (2F-ara-A) v plazmě a moči

Farmakokinetika fludarabinu (2F-ara-A) byla studována po intravenózním podání rychlé bolusové injekce, po rychlé, a i po krátkodobé infuzi a po perorálním podání fludarabin-fosfátu (Fludara, 2F-ara-AMP).

Nebyla nalezena jasná korelace mezi farmakokinetikou 2F-ara-A a účinností léčby u pacientů s nádorovým onemocněním.

Výskyt neutropenie a změny hematokritu však ukazují, že cytotoxicita fludarabin-fosfátu snižuje hematopoézu způsobem závislým na dávce.

Distribuce a biotransformace

2F-ara-AMP je ve vodě rozpustný prekurzor fludarabinu (2F-ara-A), který je rychle a kvantitativně defosforylován v lidském organismu na nukleosid fludarabin (2F-ara-A).

Jiný metabolit, 2F-ara-hypoxantin, který představuje hlavní metabolit u psů, byl u lidí prokázán pouze v malém rozsahu.

Po jednorázové infuzi 25 mg 2F-ara-AMP na m^2 plochy povrchu těla pacientům s CLL po dobu 30 minut dosáhne 2F-ara-A průměrné maximální koncentrace v plasmě 3,5–3,7 μM na konci infuze. Odpovídající hladiny 2F-ara-A po páté dávce ukazují na střední akumulaci s průměrnou maximální hladinou 4,4 - 4,8 μM na konci infuze. Během 5denního léčebného cyklu spodní plazmatické hladiny 2F-ara-A stoupnou asi dvakrát. Akumulaci 2F-ara-A během několika léčebných cyklů lze vyloučit. Postmaximální hladiny klesají ve třech fázích, iniciační poločas je přibližně 5 minut, střední poločas je 1–2 hodiny a terminální poločas přibližně 20 hodin.

Srovnání výsledků farmakokinetiky 2F-ara-A v různých studiích prokázalo střední celkovou plazmatickou clearance (CL) 79 ± 40 ml/min/ m^2 ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) a střední distribuční objem (V_{ss}) 83 ± 55 l/ m^2 ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Údaje svědčí o vysoké interindividuální variabilitě. Po intravenózním a perorálním podání fludarabin-fosfátu se plazmatické hladiny 2F-ara-A a plochy pod časovou křivkou plazmatických hladin zvyšují lineárně s dávkou, zatímco poločasy, plazmatická clearance a distribuční objemy zůstávají konstantní, nezávislé na dávce, což ukazuje na lineární chování vzhledem k dávce.

Po perorálním podání fludarabin-fosfátu dosáhly maximální plazmatické hladiny 2F-ara-A přibližně 20–30 % odpovídajících i. v. hladin na konci infuze, a to za 1–2 hodiny po podání dávky. Střední systémová dostupnost 2F-ara-A se pohybovala mezi 50–65 % po jednorázové i opakované dávce a byla podobná po použití roztoku i po požití okamžitě se rozpouštějících tablet. Po perorální dávce

2F-ara-AMP požití současně s potravou došlo k lehkému zvýšení systémové dostupnosti (do 10 %), k lehkému snížení maximální plasmatické hladiny ($C_{\max}$) 2F-ara-A a k opoždění jejího nástupu. Poločas vylučování zůstal nezměněn.

Eliminace

2F-ara-A je eliminován převážně renální exkrecí. 40–60 % dávky podané intravenózně je vyloučeno močí. Studie s ^3H -2F-ara-AMP u laboratorních zvířat prokázaly úplné vyloučení radioaktivně značené substance močí.

Charakteristiky u pacientů

U jedinců se sníženou funkcí ledvin je snížena celková tělesná clearance, což dokazuje nutnost redukovat u těchto pacientů dávky. Studie *in vitro* s lidskými plasmatickými proteiny neprokázaly nijak výraznou tendenci 2F-ara-A vázat se na proteiny.

Buněčná farmakokinetika fludarabin-trifosfátu

2F-ara-A je aktivně transportován do leukemických buněk, kde je refosforylován na monofosfát a následně na difosfát a trifosfát. Trifosfát 2F-ara-ATP je hlavním intracelulárním metabolitem a jediným známým metabolitem s cytotoxickou aktivitou. Nejvyšší hladiny 2F-ara-ATP v leukemických lymfocytech pacientů s CLL byly pozorovány průměrně za 4 hodiny a vykazovaly značné rozdíly s průměrnou nejvyšší koncentrací přibližně 20 μM . Hodnoty 2F-ara-ATP v leukemických buňkách byly vždy výrazně vyšší než maximální hodnoty 2F-ara-A v plasmě, což svědčí pro kumulaci látky v cílových místech. Inkubace leukemických lymfocytů *in vitro* prokázala lineární vztah mezi extracelulární expozicí 2F-ara-A (součin koncentrace 2F-ara-A a doby inkubace) a intracelulárním zmnožením 2F-ara-ATP. Vyloučení 2F-ara-ATP z cílových buněk ukazuje střední hodnoty poločasu 15 a 23 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Ve studiích zaměřených na akutní toxicitu vyvolalo jednorázové podání fludarabin-fosfátu v dávce o dva řády převyšující terapeutické dávky příznaky těžké intoxikace nebo smrt. Podle očekávání byla vzhledem k cytotoxické složce postižena kostní dřev, lymfoidní orgány, gastrointestinální sliznice, ledviny a mužské gonády. U pacientů byly pozorovány těžké nežádoucí účinky již při podání dávek blízkých se k doporučeným terapeutickým dávkám (faktor 3 až 4) zahrnující těžkou neurotoxicitu, někdy fatální (viz bod 4.9).

Studie zaměřené na systémovou toxicitu po opakovaném podání fludarabin-fosfátu prokázaly také očekávaný účinek v nadprahové dávce na rychle proliferující tkáň. Závažnost morfologických projevů stoupala s dávkovou hladinou a délkou podávání a pozorované změny byly obecně považovány za reverzibilní. V zásadě ukazují zkušenosti získané z terapeutického využití přípravku Fludara na srovnatelný toxikologický profil u lidí, ačkoliv u pacientů byly navíc pozorovány další nežádoucí účinky jako neurotoxicita (viz bod 4.8).

Embryotoxická

Výsledky embryotoxických studií intravenózního podání u laboratorních potkanů a králíků prokázaly embryoletní a teratogenní potenciál fludarabin-fosfátu, projevující se malformacemi kostry, úbytkem hmotnosti plodu a potraty. Vzhledem k úzké hranici bezpečnosti mezi teratogenními dávkami u zvířat a terapeutickými dávkami u lidí a vzhledem k analogii s dalšími antimetabolity, u kterých se předpokládá interference s procesem diferenciací, je terapeutické užití přípravku Fludara spojeno se závažným rizikem teratogenního účinku u člověka (viz bod 4.6).

Genotoxický potenciál, kancerogenita

Bylo prokázáno, že fludarabin-fosfát vyvolává chromozomální aberace v cytogenetických testech *in vitro*, způsobuje poškození DNA v testu výměny sesterských chromatid, zvyšuje počet mikrojader v *in vivo* testu myších mikrojader. Fludarabin-fosfát však byl negativní v testech genových mutací a v testu

dominantní letality u myších samců. Mutagenní potenciál byl tedy prokázán v somatických buňkách, ale nebyl demonstrován v buňkách zárodečných.

Známa aktivita fludarabin-fosfátu na úrovni DNA a výsledky testů mutagenity podporují názor, že fludarabin-fosfát má karcinogenní potenciál. Nebyly prováděny žádné studie na zvířatech řešící přímo otázku karcinogenity, protože podezření na zvýšené riziko sekundárních tumorů vzniklých na základě léčby přípravkem Fludara může být ověřeno výlučně na základě epidemiologických dat.

Lokální snášenlivost

Podle výsledků experimentů na zvířatech se po intravenózním podání fludarabin-fosfátu neočekává výrazná lokální iritace v místě injekce. Ani po chybné aplikaci injekce nebyla pozorována výrazná lokální iritace po paravenózním, intraarteriálním a intramuskulárním podání vodného roztoku obsahujícího 7,5 mg fludarabin-fosfátu/ml.

Podobnost pozorovaných lézí v gastrointestinálním traktu po intravenózním a intragastrickém podání u zvířat podporuje předpoklad, že fludarabin-fosfát vyvolává enteritidu jakožto systémový účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktózy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroscarmelózy

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza 2910

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

AL/OPA/Al-PP blistry pro 5 tablet ve 150ml bílé HDPE lahvičce s bílým bezpečnostním šroubovacím uzávěrem s pojistným kroužkem.

Velikost balení: 15 nebo 20 potahovaných tablet v jedné lahvičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S přípravkem Fludara nesmějí pracovat těhotné ženy.

Je nutno dodržovat pokyny pro správné zacházení s přípravkem a jeho likvidaci. Manipulace s přípravkem Fludara a jeho likvidace musí být v souladu s pravidly pro zacházení s cytotoxickými látkami. Potřísněný materiál nebo předměty mají být spáleny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/181/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 5. 2001
Datum posledního prodloužení: 5. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 7. 2023