

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fludarabine Teva 25 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu obsahuje 25 mg fludarabin-fosfátu.

Jedna injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje 50 mg fludarabin-fosfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro injekční/infuzní roztok

Fludarabine Teva je čirý, bezbarvý nebo světle hnědožlutý roztok prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 25 mg fludarabin-fosfátu na m² tělesného povrchu podávaná denně po dobu 5 po sobě následujících dnů každých 28 dnů intravenózně. Potřebné množství přípravku (vypočítané podle povrchu těla pacienta) se natáhne do injekční stříkačky. Pro intravenózní bolusovou injekci se tato dávka dále zředí v 10 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Případně lze potřebnou dávku naředit ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného a podat jako infuzi během přibližně 30 minut (viz také bod 6.6).

Délka léčby závisí na úspěšnosti léčby a na schopnosti pacienta látku snášet.

Pacientům s CLL se má podávat přípravek Fludarabine Teva až do dosažení optimální odpovědi na léčbu (úplná nebo částečná remise, obvykle 6 cyklů), pak by měla být léčba přerušena.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Pro pacienty se sníženou funkcí ledvin mají být dávky upraveny. Je-li kreatininová clearance mezi 30 až 70 ml/min, měla by se dávka snížit až na 50 % a často kontrolovat hematologické hodnoty, aby byla včas zachycena toxicita léku (viz bod 4.4).

Léčba fludarabinem je kontraindikována, je-li clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Údaje o používání fludarabinu u pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici. V této skupině pacientů má být fludarabine používán s opatrností (viz také bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fludarabinu nebyla u dětí do 18 let věku stanovena. Z tohoto důvodu se použití fludarabinu u dětí nedoporučuje.

Starší pacienti

Vzhledem k omezeným údajům o použití fludarabinu u starších pacientů (> 75 let) je třeba dbát opatrnosti při podávání fludarabinu těmto pacientům (viz také bod 4.4).

U pacientů starších 65 let má být stanovena clearance kreatininu (viz „Porucha funkce ledvin“ a bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Fludarabine Teva má být podáván pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

Silně se doporučuje podávat fludarabin pouze intravenózně. Nebyly hlášeny případy, kdy by došlo k závažným místním reakcím po paravenózním podání. Nicméně je třeba se vyhnout nechtěnému paravenóznímu podání.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Myelosuprese

U nemocných léčených fludarabinem byl zaznamenán těžký útlum kostní dřeně, výrazná anémie, trombocytopenie a neutropenie. Ve studii fáze I u pacientů se solidními tumory byla průměrná doba k obnovení normálního počtu granulocytů 13 dní (rozmezí 3-25 dní) a k obnovení normálního počtu krevních destiček 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 reversibilní, podávání fludarabin-fosfátu vyžaduje pečlivé hematologické monitorování.

Fludarabine Teva je silným protinádorovým přípravkem s potenciálně významnými vedlejšími toxickými účinky. Nemocní, kteří se podrobují léčbě, by měli 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 hypoplázie kostní dřeně ve všech třech řadách nebo případy aplázie dřeně projevující se pancytopenií, jejichž následkem bylo někdy i úmrtí pacienta. Trvání klinicky významné cytopenie v popsáných případech se pohybovalo přibližně od 2 měsíců do 1 roku. Případy se vyskytly jak u dříve léčených, tak u předem neléčených pacientů.

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

Autoimunní projevy

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

V případě hemolýzy se doporučuje přerušení léčby fludarabinem. Nejobvyklejším léčebným opatřením při autoimunitní hemolytické anémii je transfuze krve (ozářené, viz níže) a adrenokortikoidní léčba.

Neurotoxicita

Vliv dlouhodobého podávání fludarabinu na centrální nervový systém není znám. Pacienti však snášeli doporučené dávky v několika studiích relativně dlouho (podstoupili až 26 léčebných cyklů). Pacienti by měli být pečlivě sledováni z hlediska výskytu neurologických příznaků.

Při studiích zaměřených na stanovení dávek fludarabinu bylo intravenózní podávání přípravku ve vysokých dávkách u pacientů s akutní leukemií spojeno s těžkými neurologickými účinky, včetně oslepnutí, kómatu a úmrtí. Tyto příznaky se vyskytly v rozmezí 21 až 60 dní po podání poslední dávky. Tato silná toxicita pro centrální nervový systém se projevila u 36 % nemocných léčených intravenózně dávkami přibližně 4x vyššími ($96 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ po dobu 5-7 dní), než jsou dávky doporučené pro léčbu CLL. U pacientů léčených dávkami v rozmezí doporučeném pro léčbu CLL se tyto těžké příznaky toxicity pro centrální nervový systém vyskytly vzácně (kóma, křeče a agitace) nebo méně často (zmatenost) (viz bod 4.8).

V postmarketingovém sledování byly příznaky neurotoxicity pozorovány i dříve nebo později, než v klinických studiích.

Podávání fludarabinu 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 fludarabin podáván po léčbě nebo souběžně s léčbou přípravky, o nichž je známo, že LE, ATL či RPLS zapříčiňují
- pokud je fludarabin 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/kvadruparézu, svalové spasmy a inkontinenci.

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

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

Tumor lysis syndrome

Tumor lysis syndrome byl popsán u pacientů s CLL s velkými nádorovými masami. Vzhledem k tomu, že odpověď na léčbu fludarabinem lze očekávat již během prvního týdne, je u pacientů s rizikem této komplikace nutná příčinná opatrnost, a případně je možné těmto pacientům při prvním léčebném cyklu doporučit hospitalizaci.

Reakce štěpu proti hostiteli spojená s transfuzí

Reakce štěpu proti hostiteli spojená s transfuzí (reakce imunokompetentních lymfocytů podaných transfuzí vůči hostiteli) byla pozorována u pacientů léčených fludarabinem, kteří dostali transfuzi neozářené krve. U vysokého počtu pacientů bylo toto onemocnění fatální. Je proto nutné, aby pacienti, kteří potřebují krevní transfuzi a u kterých probíhá nebo právě proběhla léčba fludarabinem, dostali pouze ozářenou krev, aby se minimalizovalo riziko vzniku s transfuzí spojené reakce štěpu proti hostiteli.

Karcinom kůže

U některých pacientů došlo během léčby nebo po léčbě fludarabinem 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 fludarabin s velkou opatrností a po pečlivém zvážení očekávaného přínosu léčby a jejích rizik. 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 s poruchou funkcí ledvin (clearance kreatininu pod 70 ml/min).

Fludarabin 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) by měla být dávka snížena až na 50 % a pacienti by měli být pečlivě sledováni (viz bod 4.2). Léčba fludarabinem je kontraindikována při clearance kreatininu < 30 ml/min (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterním poškozením by se fludarabin měl podávat s opatrností, protože může působit hepatotoxicky. Fludarabin se může podat pouze v případech, ve kterých přínos léčby převyšuje potenciální riziko. Pro možnou hepatotoxicitu přípravku by pacienti měli být pečlivě monitorováni a podle toho dávka přípravku přizpůsobena nebo léčba přerušena (viz také bod 4.2).

Starší pacienti

Protože údaje o léčbě fludarabinem u starších osob (>75 let) jsou omezené, doporučuje se u těchto pacientů při podávání fludarabinu opatrnost (viz také bod 4.2).

U nemocných ve věku 65 let a starších se před zahájením léčby doporučuje sledování clearance kreatininu, viz „Porucha funkce ledvin“ a bod 4.2.

Těhotenství

Fludarabin nesmí být v těhotenství podáván, není-li to nezbytné (tj. např. při ohrožení života, neexistuje-li jiná přínosná alternativní a bezpečnější léčba, léčbě se nelze vyhnout). Podávání fludarabinu v těhotenství může způsobit řadu vrozených vad (viz bod 4.6 a 5.3). Lékař by měl fludarabin předepsat jen tehdy, když možný přínos léčby převyšuje potenciální rizika pro plod.

Ženy by měly v průběhu léčby fludarabinem zabránit otěhotnění.

Ženy v reprodukčním věku, musí být seznámeny s možnými riziky pro plod.

Antikoncepce

Ženy i muži v reprodukčním věku musí dodržovat účinná antikoncepční opatření během léčby fludarabinem a alespoň 6 měsíců po ukončení terapie (viz bod 4.6).

Vakcinace

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

Možnosti při opakované léčbě

Přechod z úvodní léčby fludarabinem na chlorambucil u pacientů neodpovídajících na fludarabin se nedoporučuje, protože většina pacientů rezistentních na fludarabin mívá rezistenci i na chlorambucil.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při klinickém hodnocení intravenózně podávaného fludarabinu v kombinaci s pentostatinem (deoxykoformycinem) k léčbě refrakterní chronické lymfatické leukemie (CLL) byla nepříjemně vysoká incidence fatální pulmonální toxicity. Proto se kombinace fludarabinu s pentostatinem nedoporučuje.

Dipyridamol a ostatní inhibitory vychytávání adenosinu mohou snižovat terapeutickou účinnost fludarabinu.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Ženy ve fertilním věku musí být informovány o možném riziku pro plod.

Jak sexuálně aktivní muži, tak ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň po dobu 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Preklinické studie na laboratorních potkanech prokázaly průchod fludarabinu a/nebo jeho metabolitů přes placentu. Výsledky embryotoxických studií na laboratorních potkanech a králících ukazují embryoletní a teratogenní potenciál při terapeutických dávkách (viz bod 5.3).

Data o užívání fludarabinu v prvním trimestru těhotenství jsou omezená.

Fludarabin nesmí být v těhotenství podáván, není-li to nezbytné (tj. např. při ohrožení života, neexistuje-li jiná přínosná alternativní a bezpečnější léčba, léčbě se nelze vyhnout). Podávání fludarabinu v těhotenství může způsobit řadu vrozených vad (viz bod 4.6 a 5.3). Lékař by měl fludarabin předepsat jen tehdy, když možný přínos léčby převyšuje potenciální rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda fludarabin nebo jeho metabolity přecházejí do lidského mléka.

Z předklinických údajů je však prokazatelné, že fludarabin-fosfát a/nebo jeho metabolity přecházejí z mateřské krve do mléka.

Pro možný vznik závažných nežádoucích reakcí u kojených dětí je kojení během léčby fludarabinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fludarabin může snížit schopnost řídit nebo používat stroje, vzhledem k tomu, že byly pozorovány např. únava, slabost, poruchy vidění, zmatenost, agitace a záchvaty.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Podle zkušeností s podáváním fludarabinu patří mezi nejčastější nežádoucí účinky myelosuprese (neutropenie, trombocytopenie a anémie), infekce včetně pneumonie, kašel, horečka, únava, slabost, nauzea, zvracení a průjem. K ostatním běžně uváděným nežádoucím účinkům patří zimnice, edém, malátnost, periferní neuropatie, poruchy vidění, anorexie, záněty sliznic, stomatitida a kožní vyrážka.

Při léčbě fludarabinem se vyskytly i závažné oportunní infekce. Následkem těžkých nežádoucích účinků došlo rovněž k úmrtím.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů (klasifikace MedDRA). Frekvence jsou založeny na údajích z klinických studií, bez ohledu na souvislost s podáváním fludarabinu. Vzácné nežádoucí reakce byly zachyceny převážně v postmarketingových sledováních.

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
Infekce a infestace	Infekce/oportunní infekce (jako je reaktivace latentní virové infekce např. progresivní multifokální leukoencefalopatie, herpes zoster virus, Epstein-Barrové-virus), pneumonie			Lymfoproliferativní porucha (spojená s EB virem)	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukemie (spojené s předchozí, souběžnou nebo následnou léčbou alkylačními látkami, inhibitory topoisomerázy nebo s ozářením)			
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie, anémie, trombocytopenie	Myelosuprese			

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
Poruchy imunitního systému			Autoimunní poruchy (včetně autoimunní hemolytické anémie, Evansova syndromu, trombocytopenické purpury, získané hemofilie, pemfigu)		
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	Syndrom z rozpadu nádorové hmoty (včetně renálního selhání, metabolické acidózy, hyperkalémie, hypokalcémie, hyperurikémie, hematurie, urátové krystalurie, hyperfosfatémie)		
Poruchy nervového systému		Periferní neuropatie	Zmatenost	Kóma, křeče, agitace	Cerebrální krvácení, leukoencefalopatie (viz bod 4.4), akutní leukoencefalopatie (viz bod 4.4), reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie (RPLS) (viz bod 4.4)
Poruchy oka		Poruchy vidění		Slepota, zánět zrakového nervu, neuropatie zrakového nervu	

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
Srdeční poruchy				Srdeční selhání, arytmie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel		Plicní toxicita (včetně plicní fibrózy, pneumonitidy, dušnosti)		Plicní krvácení
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		Rakovina kůže, toxická epidermální nekrolýza (Lyellova typu), Stevensův-Johnsonův syndrom	
Poruchy ledvin a močových cest					Hemoragická cystitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka, únava, slabost	Edém, záněty sliznic, zimnice, malátnost			

Pro popis určitých reakcí jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA. Synonyma nebo související stavy nejsou uvedeny, je ale třeba brát je také v úvahu. Uvedené termíny použité pro popis nežádoucích reakcí vycházejí z MedDRA verze 12.0.

V jednotlivých skupinách četností jsou nežádoucí účinky uvedeny dle 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Podávání vysokých dávek fludarabinu 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/kvadraparézu, svalové spasmy, inkontinenci, ireverzibilní toxicitu centrálního nervového systému, charakteristickou pozdním oslepnutím, kómatem a smrtí. Léčba vysokými dávkami je také spojena s těžkou trombocytopenií a neutropenií způsobenou útlumem kostní dřeně. Specifické antidotum při předávkování fludarabinem není známo. Léčba spočívá ve vysazení léku a v podpůrné terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, analogy purinu.
ATC kód: L01B B05

Mechanismus účinku

Přípravek Fludarabine Teva 25 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok obsahuje fludarabin-fosfát, ve vodě rozpustný fluoridovaný analog nukleotidu antivirového preparátu vidarabinu, 9-β-D-arabinofuranosyladeninu (ara-A), který je relativně rezistentní vůči deaminaci adenosin deaminázou.

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 apoptózou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Fáze III klinické studie na pacientech s dříve neléčenou chronickou B lymfocytární leukemií, ve které se srovnávala léčba fludarabinu s 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 fludarabinem 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 měsíců) a dobu do progresu (17 vs. 13,2 měsíců). Průměr přežívání u pacientů v těchto dvou skupinách byl 56,1 měsíců při léčbě fludarabinem a 55,1 měsíců při léčbě chlorambucilem (nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl). Podíl pacientů udávajících toxické účinky byl u pacientů s fludarabinem (89,7 %) a s chlorambucilem (89,9 %) srovnatelný. Zatímco rozdíl ve výskytu hematologických toxicit nebyl u obou léčebných skupin statisticky významný, u pacientů s fludarabinem 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 nauzeu, zvracení a průjem, byl významně nižší u pacientů s fludarabinem ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ a $p=0,0489$) než u pacientů

s chlorambucilem. Také jaterní toxicita byla uváděna ve významně nižším počtu ($p=0,0487$) u skupiny pacientů s fludarabinem než u pacientů s chlorambucilem.

Pacienti, kteří v úvodní léčbě odpovídají na fludarabin, mají naději, že budou na monoterapii fludarabinem znovu odpovídat.

Randomizovaná studie porovnávající léčbu fludarabinem vs. cyklofosfamid, adriamycin (doxorubicin) a prednison (CAP) u pacientů s CLL ve stádiu 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 fludarabinem ve srovnání s CAP (45 % vs. 26 % a 13 % vs. 6 %); doba trvání odpovědi a celková doba přežívání byly podobné u fludarabinu i CAP léčby. Během sledované doby léčby 6 měsíců byl počet úmrtí 9 (fludarabin) vs. 4 (CAP).

Později provedené analýzy, ve kterých se použila data do 6 měsíců po začátku léčby, ukázaly rozdíl mezi křivkou přežívání pro fludarabin a CAP ve prospěch CAP v podskupině pacientů s již dříve léčeným stádiem Binet C.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Farmakokinetika fludarabinu (2F-ara-A) byla studována po intravenózním podání rychlou bolusovou injekcí a krátkodobou infuzí, jakož i po kontinuální infuzi fludarabin-fosfátu (fludarabin, 2F-ara-AMP). Nebyla nalezena jasná korelace mezi farmakokinetikou 2F-ara-A a účinností léčby pacientů s nádorovým onemocněním.

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

Distribuce a biotransformace

2F-ara-AMP je ve vodě rozpustné proléčivo fludarabinu (2F-ara-A), které je rychle a kvantitativně defosforylováno v lidském organismu na nukleosid fludarabin (2F-ara-A).

Jiný metabolit, 2F-ara-hypoxantin, který představuje hlavní metabolit u psů, byl u lidí pozorován jen v malé míře.

Po jednorázové infuzi 25 mg 2F-ara-AMP na m^2 tělesného povrchu 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 plasmatické hladiny 2F-ara-A stoupnou asi dvakrát. Akumulaci 2F-ara-A během několika léčebných cyklů lze vyloučit. Postmaximální hladiny klesají ve třech fázích, iniciální 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 plasmatickou 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. P-plasmatické hladiny 2F-ara-A a plochy pod časovou křivkou plasmatických hladin se zvyšují lineárně s dávkou, zatímco poločasy, plasmatická clearance a distribuční objemy zůstávají konstantní, nezávislé na dávce, což ukazuje na lineární chování vzhledem k dávce.

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.

Charakteristika u pacientů

U jedinců se sníženou funkcí ledvin byla 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 fludarabinu

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 akumulaci 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 terapeutickou dávku příznaky těžké intoxikace nebo smrt. Podle očekávání vzhledem k cytotoxické sloučenině byla postižena kostní dřeň, 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 dávkou a délkou podávání a pozorované změny byly obecně považovány za reverzibilní. V zásadě zkušenosti získané z terapeutického využití fludarabinu ukazují na srovnatelný toxikologický profil u lidí, ačkoliv u pacientů byly navíc pozorovány další nežádoucí účinky jako neurotoxicita (viz bod 4.8).

Embryotoxická

Výsledky intravenózních embryotoxických studií na potkanech a králících prokázaly embryoletní a teratogenní potenciál fludarabin-fosfátu, což se projevilo malformacemi kostry, úbytkem hmotnosti plodu a postimplantační ztrátou. 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 použití fludarabinu 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 četnost mikronukleů v *in vivo* mikronukleovém testu na myších. 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 mutagenicity 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 fludarabinem 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 podání. 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 nebo intragastrickém podání u zvířat podporuje předpoklad, že fludarabin-fosfát vyvolává enteritidu jakožto systémový účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mannitol (E421)
hydroxid sodný (E524, k úpravě pH)
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Protože neexistují studie kompatibility, nesmí být léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvička před otevřením
3 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita roztoku připraveného pro injekční nebo infuzní podání byla prokázána po dobu:

Uchovávání v:	Rozpouštědlo	Koncentrace	Stabilita po dobu
Vak bez PVC	0,9% roztok chloridu sodného	0,3-6 mg/ml	5 dní v chladničce (2 °C - 8 °C) nebo při pokojové teplotě/osvětlení
	5% roztok glukosy	0,3-6 mg/ml	5 dní v chladničce (2 °C - 8 °C) nebo při pokojové teplotě/osvětlení
Skleněná láhev	0,9% roztok chloridu sodného	0,3-6 mg/ml	5 dní v chladničce (2 °C - 8 °C) nebo při pokojové teplotě/osvětlení
	5% roztok glukosy	0,3-6 mg/ml	5 dní v chladničce (2 °C - 8 °C) nebo při pokojové teplotě/osvětlení
		6 mg/ml	5 dní v chladničce (2 °C - 8 °C)

			nebo 3 při pokojové teplotě/osvětlení
--	--	--	---------------------------------------

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C- 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněná lahvička z bezbarvého skla s bromobutylovou pryžovou zátkou, Al uzávěrem a PP krytem, obsahující 2 ml roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Ředění

Potřebné množství přípravku (vypočítané podle povrchu těla pacienta) se natáhne do injekční stříkačky. Pro intravenózní bolusovou injekci se tato dávka dále naředí v 10 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Případně lze potřebnou dávku nataženou do stříkačky naředit ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného a podat jako infuzi během přibližně 30 minut.

V klinických studiích byl fludarabin naředěn 100 ml nebo 125 ml 5% roztoku glukosy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného.

Kontrola před užitím

Použijte pouze čirý a bezbarvý roztok prostý částic. Pokud má přípravek porušený vnitřní obal, nesmí se použít.

Manipulace s přípravkem

S fludarabinem nesmějí pracovat těhotné ženy.

Po dobu přípravy a manipulace s přípravkem by se měly dodržovat místní pravidla pro zacházení s cytotoxickými látky.

Při přípravě roztoku a veškeré manipulaci s fludarabinem je třeba opatrnosti. Pro případ náhodného kontaktu s přípravkem, např. při rozbití lahvičky nebo rozlití jejího obsahu, je nutné se chránit gumovými rukavicemi a ochrannými brýlemi. Dojde-li ke kontaktu přípravku s kůží nebo sliznicí, musí být postižená oblast pečlivě omyta mýdlem a vodou. V případě vniknutí do oka je nutné oko pečlivě propláchnout velkým množstvím vody. Je třeba se vyvarovat inhalaci fludarabinu.

Léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Všechny nepoužitý nebo rozlitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické látky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/333/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 5. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 7. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 12. 2023