

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fludara Oral, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg fosforanu fludarabiny (*Fludarabini phosphas*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 74,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki lososioworóżowa w kształcie kapsułki, oznakowana po jednej stronie literami „LN” w sześciokącie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Fludara Oral powinien być stosowany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych.

- Dorośli

Zalecana dawka fosforanu fludarabiny wynosi 40 mg/m² powierzchni ciała. Przyjmuje się ją doustnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni, w cyklach co 28 dni. Ta dawka jest 1,6 razy większa od zalecanej dawki fosforanu fludarabiny podawanej dożylnie (25 mg/m² pc./dobę).

Poniższa tabela umożliwi obliczenie ilości tabletek produktu Fludara Oral w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta:

Powierzchnia ciała pacjenta (m ²)	Całkowita dawka leku (mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta (w zaokrągleniu do liczb całkowitych)	Ilość tabletek na dobę (całkowita dawka dobową)
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)

Tabletki produktu Fludara Oral można przyjmować na czczo lub w czasie posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich żuć ani łamać.

Czas trwania leczenia zależy od uzyskanej odpowiedzi oraz tolerancji leku. Produkt Fludara Oral należy przyjmować do czasu osiągnięcia najlepszej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa remisja, zwykle 6 cykli) a następnie odstawić.

Pacjentów leczonych produktem Fludara Oral należy dokładnie obserwować w kierunku wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub objawów toksyczności. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej indywidualną dawkę leku należy dostosować.

Nie zaleca się dostosowania dawki w pierwszym cyklu leczenia (rozpoczęcie terapii produktem Fludara Oral) z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek - patrz punkt 4.2 „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby”.

Jeżeli na początku kolejnego cyklu leczenia liczba krwinek jest zbyt mała by zastosować zalecane dawkowanie i wystąpienie mielosupresji ma związek z zastosowaniem produktu, to planowany cykl leczenia należy odłożyć do czasu, gdy liczba granulocytów osiągnie wartość powyżej $1,0 \times 10^9/l$ a liczba płytek krwi powyżej $100 \times 10^9/l$. Cykl leczenia należy odłożyć maksymalnie na 2 tygodnie. Jeżeli mimo zastosowanej przerwy liczba granulocytów i płytek krwi nie powróci do podanych wartości, należy zredukować dawkę zgodnie z poniższą tabelą.

Granulocyty	i (lub) [$10^9/l$]	Płytki	Dawka fosforanu fludarabiny
0,5-1,0		50-100	30 mg/m ² pc./dobę
< 0,5		< 50	20 mg/m ² pc./dobę

Dawkowania nie należy zmniejszać jeżeli trombocytopenia jest wynikiem choroby.

Jeżeli po dwóch cyklach leczenia u pacjenta nie obserwuje się odpowiedzi na terapię ani toksyczności hematologicznej bądź toksyczność ta występuje w niewielkim stopniu, należy rozważyć zwiększenie dawki fosforanu fludarabiny w następnych cyklach leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek należy indywidualnie dostosować dawkę produktu. Jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30-70 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50% oraz koniecznie wykonać dokładne badania hematologiczne w celu oceny działania toksycznego. Dalsze informacje podano w punkcie 4.4. Stosowanie produktu Fludara Oral jest przeciwwskazane w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Fludara Oral u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów produkt należy stosować ostrożnie i tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem wynikającym z podania produktu (patrz punkt 4.4).

- Dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fludara Oral u dzieci w wieku do 18 lat ponieważ dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Fludara Oral u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania leku w tej grupie pacjentów.

U pacjentów powyżej 70 lat należy kontrolować klirens kreatyniny. Jeżeli wynosi on 30-70 ml/min, dawkę leku należy zmniejszyć o 50% oraz ściśle kontrolować hematologiczny obraz krwi w celu oceny działania toksycznego (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny < 30 ml/min.
- Niewyrównana niedokrwistość hemolityczna.
- Laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

U pacjentów leczonych produktem Fludara obserwowano ciężkie zahamowanie czynności szpiku, w wyniku którego dochodziło zwłaszcza do niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii. W badaniu I fazy po dożylnym podaniu dorosłym pacjentom z guzami litymi, średni czas osiągnięcia nadirów wyników badań laboratoryjnych, wynosił 13 dni (zakres 3-25 dni) dla granulocytów i 16 dni (zakres 2-32 dni) dla płytek krwi. U większości pacjentów pogorszenie hematologicznego obrazu krwi związane było z przebiegiem choroby lub nastąpiło w wyniku wcześniejszego leczenia hamującego czynność szpiku kostnego.

Obserwowano kumulację działania hamującego czynność szpiku kostnego. Podczas gdy zahamowanie czynności szpiku spowodowane chemioterapią często jest odwracalne, stosowanie fosforanu fludarabiny wymaga dokładnego kontrolowania obrazu krwi.

Fosforan fludarabiny jest silnym środkiem przeciwnowotworowym o potencjalnie ciężkich, toksycznych działaniach niepożądanych. Pacjenci poddawani leczeniu powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia hematologicznych i nie hematologicznych objawów przedmiotowych toksyczności. W celu wykrycia rozwoju niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii zaleca się okresową ocenę morfologii krwi obwodowej.

U dorosłych pacjentów zaobserwowano kilka przypadków hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego trzech linii komórek macierzystych, prowadzących do pancytopenii, która w niektórych przypadkach kończyła się śmiercią. W opisanych przypadkach czas trwania istotnej klinicznie cytopenii wahał się od około 2 miesięcy do około 1 roku. Objawy te występowały zarówno u wcześniej leczonych jak i nieleczonych pacjentów.

Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność z fosforanem fludarabiny w przypadku pobierania kolejnych próbek hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego.

Progresja choroby

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego zwykle dochodzi do progresji choroby lub jej przekształcenia (np. w zespół Richtera).

Zaburzenia autoimmunologiczne

Niezależnie od przebytych procesów autoimmunologicznych lub wyniku testu Coombsa, w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral, donoszono o występowaniu zagrażających życiu, a czasem prowadzących do zgonu zjawisk autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów, u których wystąpiła polekowa niedokrwistość hemolityczna, nastąpił nawrót procesów hemolizy po ponownej ekspozycji na produkt Fludara Oral. Pacjenci leczeni produktem Fludara Oral, powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych hemolizy.

W przypadku wystąpienia hemolizy zaleca się odstawienie produktu Fludara Oral. Najczęściej stosowanym leczeniem autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej jest transfuzja krwi (napromienionej, patrz wyżej) i podawanie preparatów zawierających adrenokortykosteroidy.

Neurotoksyczność

Wpływ długotrwałego stosowania produktu Fludara Oral na ośrodkowy układ nerwowy nie jest znany. Jednakże w niektórych badaniach pacjenci tolerowali zalecane dawki przez stosunkowo długi czas leczenia (do 26 cykli terapeutycznych). Należy ściśle obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia neurologicznych objawów przedmiotowych.

U pacjentów z ostrą białaczką, którym w celu doboru odpowiedniej dawki podawano dożylnie duże dawki produktu Fludara, stwierdzano poważne zaburzenia neurologiczne, między innymi utratę wzroku, śpiączkę i zgon. Objawy podmiotowe występowały w ciągu 21 do 60 dni od podania ostatniej dawki. Te ciężkie objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły u 36% pacjentów leczonych dożylnie dawkami około czterokrotnie większymi ($96 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ przez 5 do 7 dni) od dawki zalecanej. U pacjentów, którym podawano dawki zalecane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, objawy ciężkiej toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego występowały rzadko (śpiączka, drgawki, pobudzenie) lub niezbyt często (splątanie) (patrz punkt 4.8).

Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wynika, że działanie neurotoksyczne występowało wcześniej lub później niż w badaniach klinicznych.

Podawanie Fludara Oral może wiązać się z wystąpieniem leukoencefalopatii (LE), ostrej toksycznej leukoencefalopatii (ATL) lub zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS).

Powyższe mogą wystąpić:

- przy stosowaniu zalecanej dawki
 - gdy produkt leczniczy Fludara stosowano po lub w kombinacji z lekami związanymi z występowaniem LE, ATL, RPLS,
 - gdy produkt leczniczy Fludara podawano pacjentom z innymi czynnikami ryzyka takimi jak napromieniowanie czaszki lub całego ciała, transplantacja komórek krwiotwórczych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- przy stosowaniu dawek większych niż zalecane.

Objawy LE, ATL lub RPLS mogą być następujące: ból głowy, nudności i wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku, zaburzenia aparatu widzenia i ogniskowych deficytów neurologicznych. Dodatkowo mogą pojawić się: zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie wewnątrzgałkowe nerwu wzrokowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, parapareza i (lub) niedowład czterokończynowy, spastyczność mięśni i nietrzymanie moczu.

LE / ATL / RPLS mogą być nieodwracalne, zagrażające życiu lub prowadzące do śmierci.

Ilekróć pojawią się podejrzenia o wystąpienie LE, ATL lub RPLS, należy przerwać leczenie fludarabiną. Pacjenci powinni zostać poddani monitorowaniu pracy mózgu, najlepiej obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Jeśli badania potwierdzą diagnozę, należy definitywnie zaprzestać stosowania leczenia fludarabiną.

Zespół lizy guza

U pacjentów z dużą masą guza obserwowano zespół lizy guza. Ponieważ produkt Fludara Oral może wywołać reakcję lizy już w pierwszym tygodniu leczenia, u pacjentów zagrożonych tym powikłaniem należy zachować ostrożność.

Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Po transfuzji krwi nienapromienionej u pacjentów leczonych produktem Fludara Oral, obserwowano poprzetoczeniową chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (reakcja spowodowana przetoczeniem, immunokompetentnych limfocytów w stosunku do gospodarza). W wyniku tej choroby bardzo często dochodziło do zgonu. Dlatego, aby zminimalizować ryzyko poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, pacjenci, u których wymagana jest transfuzja krwi lub poddawani są transfuzji, lub którzy leczeni są produktem Fludara Oral, powinni otrzymywać tylko napromienioną krew.

Rak skóry

U niektórych pacjentów w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral, występowało pogorszenie lub nawrót wcześniej występujących zmian nowotworowych skóry, jak również zgłaszano nowe zachorowania na raka skóry.

Zły stan ogólny

Przed podaniem produktu Fludara Oral pacjentom w ogólnie złym stanie zdrowia, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem i zachować ostrożność w czasie stosowania leku. Dotyczy to w szczególności pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego (trombocytopenia, niedokrwistość, i (lub) granulocytopenia), zaburzeniami odporności lub przebyłym zakażeniem oportunistycznym. Należy rozważyć leczenie profilaktyczne u pacjentów zagrożonych rozwinięciem zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens 2-fluoro-ara-adeniny (2F-ara-A) – głównego metabolitu w osoczu – jest zgodny z klirensem kreatyniny, co świadczy o tym, że podstawowe znaczenie dla eliminacji związku z organizmu ma wydalanie przez nerki. U pacjentów z pogorszeniem czynności nerek wykazano zwiększenie całkowitej ekspozycji organizmu (AUC 2F-ara-A). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min).

Produkt Fludara Oral należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny wynosi pomiędzy 30 a 70 ml/min) należy zredukować dawkę fludarabiny do 50% i dokładnie monitorować stan pacjenta (patrz punkt 4.2). Leczenie produktem Fludara Oral jest przeciwwskazane w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fludara Oral u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat), ze względu na istnienie ograniczonych danych, dotyczących podawania produktu Fludara Oral tej grupie pacjentów.

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych przed rozpoczęciem leczenia należy zmierzyć klirens kreatyniny, patrz „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.2.

Ciąża

Produktu Fludara Oral nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacji zagrożenia życia, gdy brak jest dostępnego bezpieczniejszego leczenia alternatywnego bez pogorszenia korzyści terapeutycznych, a leczenia nie można uniknąć). Produkt leczniczy może być szkodliwy dla płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Lekarze mogą rozważyć stosowanie produktu Fludara Oral wyłącznie wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko względem płodu.

Podczas leczenia produktem Fludara Oral kobiety powinny unikać zajścia w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku względem płodu.

Antykoncepcja

W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Karmienie piersią

Nie należy rozpoczynać karmienia piersią podczas leczenia produktem Fludara Oral. Kobiety karmiące powinny przerwać karmienie piersią.

Szczepienia

W trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral należy unikać szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje.

Możliwości terapeutyczne po wcześniejszym leczeniu produktem Fludara Oral

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie produktem Fludara Oral należy unikać leczenia naprzemiennego i stosowania chlorambucylu, ponieważ u większości pacjentów z opornością na fludarabinę zastosowanie chlorambucylu będzie również nieskuteczne.

Laktoza

Każda tabletkowa powlekana produktu Fludara Oral 10 mg zawiera 74,75 mg laktozy jednowodnej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Tabletki powlekane produktu Fludara Oral 10 mg zawierają sód. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym, w którym w terapii odpornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), zastosowano dożylnie produkt Fludara w skojarzeniu z pentostatyną (deoksykoformycyną), zanotowano niedopuszczalnie dużą ilość przypadków śmiertelnej toksyczności płucnej. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Fludara Oral w skojarzeniu z pentostatyną.

Dipirydamol i inne inhibitory wychwyty adenozyiny mogą zmniejszać skuteczność terapeutyczną produktu Fludara Oral.

Podczas badań klinicznych i doświadczeń przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że podczas stosowania produktu Fludara Oral w skojarzeniu z cytarabiną w komórkach białaczkowych wzrosło maksymalne stężenie wewnątrzkomórkowe oraz wewnątrzkomórkowa ekspozycja Ara-CTP (aktywny metabolit cytarabiny). Nie wpłynęło to na stężenia Ara-C w osoczu oraz szybkość eliminacji Ara-CTP.

W badaniu klinicznym parametry farmakokinetyczne po podaniu doustnym nie zmieniły się znacząco pod wpływem przyjmowanego równocześnie posiłku (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z badań nieklinicznych na szczurach wykazały, że produkt Fludara Oral i (lub) jego metabolity przenikają przez łożysko. Wyniki badań embriotoksyczności po podaniu dożylnym dawek terapeutycznych szczurom i królikom wykazały potencjalne działanie embrioletalne i teratogenne, co stanowi o istotnym ryzyku dla ludzi (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące stosowania produktu Fludara Oral u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży są bardzo ograniczone.

Opisano jeden przypadek noworodka z obustronnym brakiem kości promieniowych i prawidłowych kciuków, trombocytopenią, tętniakiem w dole owalnym i małym przetrwałym przewodem tętniczym. Odnotowano wczesne poronienie w trakcie monoterapii produktem Fludara Oral, jak również w trakcie leczenia skojarzonego. Odnotowano przedwczesny poród.

Produktu Fludara Oral nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacji zagrożenia życia, gdy brak jest dostępnego bezpieczniejszego leczenia alternatywnego bez pogorszenia korzyści terapeutycznych, a leczenia nie można uniknąć). Produkt Fludara Oral może być potencjalnie szkodliwy dla płodu. Lekarze mogą rozważyć stosowanie produktu Fludara Oral wyłącznie wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko względem płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku względem płodu.

W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia zarówno kobiety jak i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Fludara Oral lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Jednak z danych pochodzących z badań nieklinicznych wynika, że fosforan fludarabiny i (lub) jego metabolity przenikają z krwi matki do mleka.

Ze względu na ryzyko występowania ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, produkt Fludara Oral jest przeciwwskazany u matek karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Dlatego nie należy rozpoczynać karmienia piersią w trakcie leczenia produktem Fludara Oral. Kobiety karmiące powinny przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fludara Oral może zmniejszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ obserwowano np. uczucie zmęczenia, osłabienie, zaburzenia widzenia, splątanie,

pobudzenie i ataki padaczkowe. Szybkość reakcji może być szczególnie osłabiona z powodu niedostatecznego czasu trwania snu, wrażliwości osobniczej i dawkowania.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie zdobytego doświadczenia po zastosowaniu produktu Fludara Oral, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: mielosupresja (neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość), zakażenia, w tym zapalenie płuc, kaszel, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, nudności, wymioty i biegunka. Inne, często spotykane działania to: dreszcze, obrzęk, złe samopoczucie, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia, jadłowstręt, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i wysypka skórna. U pacjentów leczonych produktem Fludara Oral występowały ciężkie zakażenia oportunistyczne. Donoszono o przypadkach zgonów w wyniku ciężkich działań niepożądanych.

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów MedDRA). Częstość występowania podano na podstawie danych z badań klinicznych bez względu na związek przyczynowy ze stosowaniem produktu Fludara Oral. Działania niepożądane występujące rzadko określono przede wszystkim w oparciu o doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia / zakażenia oportunistyczne (w wyniku uaktywnienia się latentnego wirusa, np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, wirus Herpes zoster, wirus Epsteina-Barr), zapalenie płuc			zaburzenia limfoproliferacyjne (związane z wirusem EBV)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (głównie związana z wcześniejszym, równoległym lub późniejszym leczeniem lekami alkilującymi, inhibitorami topoizomerazy lub radioterapią)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia	mielosupresja		
Zaburzenia układu immunologicznego			zaburzenia autoimmunologiczne (w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół Evansa, płamica małopłytkowa, hemofilia nabyta, pęcherzyca)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	zespół lizy guza (w tym niewydolność nerek, kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperurykemia, hematuria, obecność kryształków w moczu, hiperfosfatemia)	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000
Zaburzenia układu nerwowego		neuropatia obwodowa	splątanie	śpiączka, napady padaczkowe, pobudzenie
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		ślepotą, zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego
Zaburzenia serca				niewydolność serca, arytmia
Zaburzenia naczyniowe			krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel		toksyczne działanie na płuca (w tym włóknienie płuc, zapalenie płuc, duszność)	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, nudności	zapalenie jamy ustnej	zmiany aktywności enzymów trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zmiany aktywności enzymów wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka		rak skóry, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), zespół Stevens-Johnsona
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	obrzęk, zapalenie błon śluzowych, dreszcze, złe samopoczucie		

Do opisu poszczególnych działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiedni termin zgodnie z klasyfikacją MedDRA. Nie wymieniono synonimów ani stanów pokrewnych, jednak należy je również wziąć pod uwagę. Określenia działań niepożądanych są zgodne z wersją 12.0 klasyfikacji MedDRA.

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

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- zaburzenia układu nerwowego:
 - leukoencefalopatia (patrz punkt 4.4)
 - ostra toksyczna leukoencefalopatia (patrz punkt 4.4)
 - zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) (patrz punkt 4.4)
- zaburzenia naczyniowe:
 - krwotok (w tym krwotok mózgowy, krwotok płucny, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po podaniu dużych dawek produktu Fludara Oral obserwowano leukoencefalopatię, ostrą toksyczną leukoencefalopatię lub zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Objawy mogą obejmować bóle głowy, nudności, wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia włączając w to utratę wzroku, zaburzenia aparatu widzenia i ogniskowych deficytów neurologicznych. Dodatkowo mogą pojawić się: zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie wewnątrzgałkowe nerwu wzrokowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, parapareza i (lub) niedowład czterokończynowy, spastyczność mięśni i nietrzymanie moczu, nieodwracalne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym cechujące się opóźnioną utratą wzroku, śpiączką i zgonem. Duże dawki produktu leczniczego wywołują również ciężką trombocytopenię i neutropenię w wyniku zahamowania czynności szpiku kostnego.

Leczenie

Nie jest znane swoiste antidotum w przypadku przedawkowania produktu Fludara Oral. Postępowanie polega na odstawieniu produktu leczniczego i leczeniu objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antymetabolity; Analogi puryn; Fludarabina
Kod ATC: L01BB05

Produkt Fludara Oral zawiera fosforan fludarabiny, fluorowany analog nukleotydowy widarabiny, produktu leczniczego o działaniu przeciwwirusowym – 9-beta-D-arabinofuranozyloadenina (ara-A). Jest ona częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową.

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

Pomimo, że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie są dotychczas znane, uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek, hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Dodatkowo, w badaniach *in vitro* w limfocytach w przewlekłej białaczce limfocytowej typu B-komórkowego (CLL) po ekspozycji na 2F-ara-A, stwierdzono charakterystyczną dla apoptozy rozległą fragmentację DNA i śmierć komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Farmakokinetykę fludarabiny (2F-ara-A) badano po dożylnym podaniu związku w formie szybkiego wstrzyknięcia w bolusie, krótkiej infuzji jak również po ciągłym wlewie oraz po podaniu doustnym.

Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy farmakokinetyką 2F-ara-A a skutecznością leczenia chorych na raka. Natomiast występowanie neutropenii i zmian hematokrytu wskazuje na zależny od dawki toksyczny wpływ fosforanu fludarabiny, hamujący hematopoezę.

Dystrybucja i metabolizm

2F-ara-AMP jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem fludarabiny (2F-ara-A), który w organizmie ulega szybkiej i ilościowej defosforylacji do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A). Inny metabolit, 2F-ara-hipoksantyna, będąca głównym metabolitem u psów, w organizmie człowieka występuje tylko w niewielkiej ilości.

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową po podaniu 25 mg/m² pc. 2F-ara-AMP w jednorazowej, trwającej 30 minut infuzji, uzyskano po zakończeniu infuzji średnie maksymalne stężenie w osoczu krwi - 3,5-3,7 μM. Po podaniu 5. dawki, kolejne stężenia 2F-ara-A wskazywały na umiarkowaną kumulację związku, ze średnim stężeniem maksymalnym 4,4-4,8 μM pod koniec infuzji. Podczas pięciodniowego schematu leczenia, stężenie 2F-ara-A w osoczu wzrosło dwukrotnie. Można wykluczyć, że 2F-ara-A kumuluje się w czasie kilku cykli leczenia. Po osiągnięciu maksimum stężenia zmniejszały się w 3 fazach z początkowym okresem półtrwania wynoszącym około 5 minut, pośrednim okresem półtrwania wynoszącym 1-2 godzin oraz końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 20 godzin.

Porównano parametry farmakokinetyczne 2F-ara-A uzyskane z różnych badań – całkowity średni klirens osoczowy (Cl), wynoszący 79 ml/min/m² pc. (2,2 ml/min/kg) oraz średnią objętość dystrybucji (V_{ss}) wynoszącą 83 l/m² (2,4 l/kg). Dane wykazywały dużą zmienność osobniczą. Po dożylnym podaniu fosforanu fludarabiny stężenia 2F-ara-A w osoczu oraz pola powierzchni pod krzywą wykresu stężenia w osoczu względem czasu zwiększały się liniowo wraz z wielkością dawki. Okresy półtrwania, klirens osoczowy oraz objętości dystrybucji pozostały stałe niezależnie od dawki, co wskazuje na charakterystykę liniową.

Po podaniu doustnym fosforanu fludarabiny, stężenie 2F-ara-A w osoczu osiąga maksimum w czasie 1-2 godzin po podaniu. Stanowi to około 20-30% stężenia 2F-ara-A po podaniu dożylnym, oznaczanego pod koniec infuzji. Po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej, dostępność układowa 2F-ara-A wynosiła około 50-65% i była podobna do dostępności układowej uzyskanej po doustnym podaniu roztworu lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Po doustnym podaniu 2F-ara-AMP jednocześnie z pożywieniem obserwowano nieznaczne zwiększenie (<10%) dostępności układowej (AUC), niewielkie zmniejszenie i opóźnione wystąpienie maksymalnego stężenia (C_{max}) 2F-ara-A w osoczu; końcowe okresy półtrwania nie uległy zmianie

Eliminacja

Nukleozyd fludarabiny 2F-ara-A wydalany jest głównie przez nerki. Od 40% do 60% dożylnie podanej dawki wydalane jest w moczu. Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych z zastosowaniem znakowanego izotopem wodoru ³H-2F-ara-AMP wykazały, iż całkowita ilość znakowanego związku wydalana się w moczu.

Sytuacje szczególne

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek całkowity klirens związku jest mniejszy, co wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Badania w warunkach *in vitro* z użyciem białek osocza ludzkiego nie wykazały wyraźnej tendencji do wiązania 2F-ara-A z białkami.

Wewnątrzkomórkowa farmakokinetyka trifosforanu fludarabiny

2F-ara-A jest aktywnie transportowana do komórek białaczkowych, gdzie ulega ponownej fosforylacji do monofosforanu a następnie do di- i trifosforanu. Trifosforan 2F-ara-ATP jest głównym wewnątrzkomórkowym metabolitem fludarabiny i jedynym metabolitem o potwierdzonym działaniu cytotoksycznym. Maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w białaczkowych limfocytach u pacjentów z CLL obserwowano średnio po 4 godzinach; charakteryzowało się ono znaczną zmiennością – średnie maksymalne stężenie wynosiło około 20 μM. Stężenia 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych były zawsze znacznie większe niż maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w osoczu, co wskazuje na kumulację tej substancji w miejscach docelowych. Inkubacja limfocytów białaczkowych w warunkach *in vitro*

wykazała istnienie liniowego związku pomiędzy zewnątrzkomórkową ekspozycją na 2F-ara-A (pochodna stężenia 2F-ara-A oraz czasu trwania inkubacji) a zwiększeniem stężenia 2F-ara-ATP w środowisku wewnątrzkomórkowym. Eliminacja 2F-ara-ATP z komórek docelowych wykazywała średnie wartości okresu półtrwania 15 i 23 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność układowa

W badaniach toksyczności ostrej jednorazowe podanie fosforanu fludarabiny w dawkach 2-krotnie przekraczających dawkę terapeutyczną wywołało ciężkie objawy toksyczności lub śmierć. Działanie cytotoksyczne dotyczyło szpiku kostnego, narządów limfatycznych, błony śluzowej przewodu pokarmowego, nerek oraz męskich gonad. U pacjentów obserwowano występowanie ciężkich działań niepożądanych po dawkach bardziej zbliżonych do terapeutycznych (wskaźnik 3 do 4), w tym ciężkie działanie neurotoksyczne, w części przypadków prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.9).

Badania toksyczności układowej po wielokrotnym podawaniu fosforanu fludarabiny wykazały, również zgodnie z oczekiwaniem, że związek w dawce powyżej dawki progowej wpływa na szybko proliferujące tkanki. Zmiany w obrazie morfologicznym krwi nasilały się ze zwiększeniem dawki i czasem jej stosowania, ale ogólnie uznano je za odwracalne. Doświadczenie wynikające z terapeutycznego stosowania produktu Fludara Oral wskazuje na podobny profil działania toksycznego u ludzi, chociaż u pacjentów obserwowano dodatkowe działania niepożądane, jak np. działania neurotoksyczne (patrz punkt 4.8).

Embriotoksyczność

Wyniki badań embriotoksycznego działania na płody szczurów i królików po podaniu dożylnym wykazały, że fosforan fludarabiny działa potencjalnie embrioletalnie i teratogennie, co objawiało się wadami rozwojowymi szkieletu, ubytkiem masy ciała płodu oraz utratą zarodka po jego implantacji. Z uwagi na niewielki margines bezpieczeństwa między dawkami teratogennymi u zwierząt a dawką terapeutyczną stosowaną u ludzi, jak również na analogię z innymi antymetabolitami, które, jak się przypuszcza, wpływają na procesy różnicowania, terapeutyczne stosowanie produktu Fludara Oral związane jest z istotnym ryzykiem działania teratogennego u ludzi (patrz punkt 4.6).

Uszkodzenie materiału genetycznego, działanie rakotwórcze

W badaniu cytogenetycznym w warunkach *in vitro* fosforan fludarabiny wywołuje aberracje chromosomalne, powoduje uszkodzenie DNA w teście wymiany chromatyd siostrzanych, a w badaniach na myszach w warunkach *in vivo* wzrost częstości występowania małych jąder komórkowych. Wynik badania mutacji genowych oraz testu letalnej dominacji u samców myszy był jednak ujemny. Wykazano, zatem potencjał mutageny w komórkach somatycznych, ale nie w komórkach zarodkowych.

Znana aktywność fosforanu fludarabiny na poziomie DNA oraz wyniki badań oceniających mutagenne działanie związku stanowią podstawę przypuszczeń, że wykazuje on działanie rakotwórcze. Nie badano bezpośrednio działania rakotwórczego na zwierzętach a zatem ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu w wyniku leczenia produktem Fludara Oral można jedynie zweryfikować na podstawie danych epidemiologicznych.

Tolerancja miejscowa

Zgodnie z wynikami badań na zwierzętach po dożylnym podaniu fosforanu fludarabiny nie należy spodziewać się istotnego podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia. Nawet w przypadku niewłaściwego wstrzyknięcia roztworu wodnego o stężeniu 7,5 mg/ml w okolicę żyły, do tętnicy oraz domięśniowo, nie obserwowano podrażnienia w miejscu podania.

Zmiany obserwowane w przewodzie pokarmowym po dożylnym lub dożołądkowym podaniu produktu u zwierząt potwierdzają tezę, że zapalenie jelit wywoływane przez fosforan fludarabiny jest działaniem ogólnoustrojowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
krzemu dwutlenek koloidalny
sodu kroskarmeloza
magnezu stearynian

Skład otoczki: hypromeloza
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie typu blister zawiera po 5 tabletek powlekanych. Opakowanie zewnętrzne stanowi pojemnik zamykany w sposób, który zabezpiecza produkt przed dostępem dzieci. W pojemniku znajdują się 3 lub 4 blistry. Pojemnik w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Posługiwanie się produktem i usuwanie pozostałości

W posługiwaniu się produktem leczniczym nie powinny uczestniczyć kobiety ciężarne.

Należy dokładnie przestrzegać procedury posługiwania się produktem leczniczym oraz jego usuwania. Postępowanie z produktem leczniczym powinno być zgodne z instrukcją dotyczącą leków cytotoksycznych. Niewykorzystany materiał należy spalić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11833

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.03.2014

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

02/2021