

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUDARA 50 mg I.V. Enjeksiyonluk veya İnfüzyonluk çözelti tozu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde: Her bir flakon 50 mg fludarabin fosfat içerir. Enjeksiyon ve infüzyon için sulandırılmış 1 ml çözelti 25 mg fludarabin fosfat içermektedir.

Yardımcı Madde(ler): Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozu içeren her bir FLUDARA 50 mg'lık flakon 6.53 mg (0.284 mmol'e ekivalent) sodyum içermektedir.

Yardımcı maddelerin tümü için bkz bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozu.

Sulandırmaya hazır beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FLUDARA B-hücreli kronik lenfositik lösemili (KLL) hastaların başlangıç tedavisi için ve daha önce en azından bir standart alkilleyici ajan içeren tedaviye cevap vermemiş ya da hastalığı böyle bir tedaviye rağmen ilerleme göstermiş B-hücreli kronik lenfositik lösemili (KLL) hastaların tedavisinde endikedir.

FLUDARA daha önce en azından bir standart alkilleyici ajan içeren tedaviye cevap vermemiş ya da hastalığı böyle bir tedaviye rağmen ilerleme göstermiş düşük dereceli non-Hodgkin lenfomalı hastaların (Lg-NHL) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

FLUDARA sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır. FLUDARA'nın paravenöz (damar dışı çevre dokuya) uygulanmasıyla ilgili ciddi lokal advers reaksiyonların görüldüğü vakalar bildirilmemiştir. Ancak, maksatsız paravenöz uygulamadan kaçınılmalıdır.

FLUDARA, antineoplastik tedavide deneyimli yetkili bir hekimin gözetimi altında tatbik uygulanmalıdır. Önerilen doz, intravenöz uygulama şeklinde 5 müteakip gün için, her gün 25 mg fludarabin fosfat / m² vücut yüzeyidir. Kürler 28 günlük aralarla tekrarlanır. Her flakon, 2 ml enjeksiyonluk su ilavesi ile kullanıma hazırlanır. Elde edilen çözeltinin her ml'si 25 mg fludarabin fosfat içerecektir.

İhtiyaç duyulan doz (temelde hastanın vücut yüzeyine göre hesaplanmış) bir enjektöre çekilmelidir. İntravenöz bolus enjeksiyon için gerekli doz, 10 ml %0.9'luk sodyum klorür ile sulandırılmalıdır. Alternatif olarak, infüzyon için gerekli olan doz, 100 ml %0.9'luk sodyum klorür ile sulandırıldıktan sonra enjektöre çekilmeli ve yaklaşık 30 dk üstünde infüze edilmelidir.

Tedavi süresi, tedavinin başarısına ve ilaca olan tolerabiliteye bağlıdır.

KLL'li hastalarda FLUDARA, en iyi tedavi yanıtı (tam ya da parsiyel remisyon, genelde 6 kür) elde edilinceye kadar uygulanmalı ve sonra kesilmelidir.

Lg-NHL'li hastalarda FLUDARA tedavisinin, en iyi yanıt (tam ya da parsiyel remisyon) alınincaya kadar sürdürülmesi önerilir. En iyi tedavi yanıtı alındıktan sonra 2 tedavi kürü daha düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda, Lg-NHL'li hastaların çoğuna 8 kürden fazla tedavi uygulanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Kreatinin klirensi 30-70 ml/dak. arasındaysa doz %50 oranına kadar azaltılmalı ve toksisitenin belirlenebilmesi için dikkatli hematolojik izlem yapılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kreatinin klirensi < 30 ml/dak. altında ise FLUDARA tedavisi kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, güvenliliği ve etkililiği hakkında çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

FLUDARA, 18 yaş altındaki çocuklarda ilgili etkililik ve güvenlilik verileri yeterli olmadığından kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı (>75 yaş) kişilerdeki kullanımı ile ilgili verilerin sınırları olmasından dolayı bu hastalardaki kullanımında dikkat edilmelidir.

65 yaşın üzerindeki hastalarda kreatinin klirensi ölçülmelidir (bkz. 'Böbrek yetmezliği' ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlaça ya da bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık
- Kreatinin klirensi < 30 ml/dak olan, renal yetmezlik bulunan hastalar
- Dekompanse hemolitik anemi
- Laktasyon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Nörotoksisite

FLUDARA, doz ayarlama çalışmaları esnasında akut lösemili hastalarda yüksek dozlarda uygulandığında, körlük, koma ve ölüm dahil olmak üzere ağır nörolojik etkilere neden olmuştur. Belirtiler son dozdan sonra 21 ile 60 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Bu ağır nörolojik sistem toksisitesi, KLL ve Lg-NHL için tavsiye edilen dozdan yaklaşık 4 misli daha yüksek dozda (96 mg/m²/gün; 5-7 gün boyunca) intravenöz tedavi görmüş hastaların % 36'sında ortaya çıkmıştır. KLL ve Lg-NHL için önerilen dozlarda tedavi edilen hastalarda seyrek (koma, nöbet ve ajitasyon) veya çok nadiren (konfüzyon) ciddi merkezi sinir sistemi toksisiteleri meydana gelir. Hastalar nörolojik yan etki belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir.

Pazarlama sonrası deneyimde, nörotoksinin klinik çalışmalara göre daha önce ya da sonra ortaya çıkabileceği görülmüştür.

FLUDARA'nın kronik uygulama koşulları altında merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ancak, hastalar önerilen dozu uzun tedavi süreli (26 küre varan tedaviler) çalışmalarda tolere etmişlerdir. Hastalar nörolojik etkiler yönünden sıkı takip edilmelidir.

FLUDARA uygulaması lökoensefalopati (LE), akut toksik lökoensefalopati (ATL) veya geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) ile ilişkili olabilir.

Aşağıdaki durumlarda oluşabilir:

- Tavsiye edilen dozda,
 - FLUDARA LE, ATL veya RPLS ile ilişkili olduğu bilinen ilaçları takiben veya bu ilaçlarla kombinasyon halinde verildiğinde,
 - veya FLUDARA kafatası veya tüm vücut radyoterapisi, Hematopoetik Hücre Transplantasyonu, Graft versus Host hastalığı, renal yetmezlik veya hepatik ensefalopati gibi diğer risk faktörleri bulunan hastalara verildiğinde.
- Tavsiye edilenden yüksek dozlarda.

LE, ATL veya RPLS semptomları baş ağrısı, bulantı ve kusma, nöbet, görme kaybı gibi görme bozuklukları, sensoryumda değişiklik ve fokal nörolojik eksiklikleri içerebilir. İlave etkiler olarak optik nörit ve papillit, konfüzyon, somnolans, ajitasyon, paraparezi/kuadriparezi, kas tonusunda artma ve inkontinansı içerebilir. LE/ATL/RPLS geri dönüşsüz/hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilir.

LE/ATL veya RPLS'den şüphelenildiğinde, fludarabin tedavisi durdurulmalıdır. Hastalar takip edilmeli ve tercihen MRI (manyetik rezonans görüntüleme) kullanılarak beyin görüntüleme işleminden geçirilmelidir. Eğer teşhis doğrulanırsa, fludarabin tedavisi sürekli olarak bırakılmalıdır.

- Genel durum bozukluğu

FLUDARA genel sağlık durumu bozuk hastalara özenli bir risk/yarar değerlendirmesinden sonra dikkatlice verilmelidir. Özellikle ileri derecede kemik iliği fonksiyonu bozukluğu (trombositopeni, anemi ve/veya granülositopeni), immün yetmezliği ve fırsatçı enfeksiyon anamnezi olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Fırsatçı enfeksiyon (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) gelişme riski artmış hastalarda profilaktik tedavi düşünülmelidir.

- Miyelosupresyon

FLUDARA ile tedavi edilen hastalarda ağır kemik iliği supresyonu, belirgin anemi, trombositopeni ve nötropeni bildirilmiştir. Solid tümör hastalarında yapılan bir faz I çalışmada, granülosit sayılarında ortalama 13 gün'de (dağılım: 3 - 25 gün) ve trombosit sayılarında 16 gün'den (dağılım: 2 - 32 gün) sonra önemli azalmalar meydana gelmiştir. Temel hastalıklarının ya da daha önceden gördükleri miyelosupressif tedavinin bir neticesi olarak hastaların çoğu, FLUDARA tedavisinin başında hematolojik yetersizlik arz etmektedir. Kümülatif miyelosupresyonun oluşması mümkündür. Kemoterapi sonucu oluşan miyelosupresyon çoğu zaman geri dönüşümlü olsa dahi, FLUDARA uygulaması özenli bir hematolojik takip gerektirmektedir.

FLUDARA belirgin potansiyel toksik yan etkileri olan potent bir antineoplastik ajandır. Tedavi alan hastalar hematolojik ve non-hematolojik belirtiler yönünden sıkı bir şekilde gözlemlenmelidir. Gelişebilecek anemi, nötropeni ve trombositopeniyi belirlemek için periyodik olarak periferik kan sayımı önerilmektedir. Yetişkin hastalarda, pansitopeni ile sonuçlanan trilineaj kemik iliği hipoplazisi veya aplazisinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Bildirilen vakalardaki klinik olarak anlamlı sitopeninin süresi yaklaşık 2 aydan 1 yıla kadardır. Bu durum daha önceden tedavi edilmiş veya tedavi edilmemişlerde de meydana gelmiştir.

Daha ileri hematopoetik kök hücre numunesi alımı düşünülüyorsa, diğer sitotoksiklerle olduğu gibi, fludarabin fosfat ile dikkatli olunmalıdır.

- Hastalığın ilerlemesi

Hastalığın ilerlemesi ve transformasyonu (Richter sendromu gibi) KLL hastalarında sık bildirilmiştir.

- Transfüzyon ile ilişkili Graft-versus-host hastalığı

FLUDARA kullanan bazı hastalarda ışınlanmamış kan transfüzyonunu takiben, Graft versus host reaksiyonu (transfüzyon yolu ile verilen immunokompetan lenfositlerin alıcı organizmaya reaksiyonu) gözlemlenmiştir. Bu tür olguların sıklıkla ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu açıdan FLUDARA kullanan veya kullanmış hastalarda transfüzyon gerekliliğinde sadece, ışınlanmış kan rezervleri kullanılmalıdır.

- Cilt kanseri lezyonu

FLUDARA tedavisi sırasında ya da sonrasında önceden varolan cilt kanseri lezyonlarında kötüleşme ya da alevlenme bildirilmiştir.

- Tümör lizis sendromu

Büyük tümör kitlelerine sahip hastalarda FLUDARA tedavisi altında tümör lizis sendromu bildirilmiştir. FLUDARA tedavisine daha 1. haftada cevap alınması mümkün olduğundan, bu komplikasyonu oluşturma riski taşıyan hastalarda önlemlerin alınması gerekir.

- Otoimmün olaylar

Hastanın geçmişindeki otoimmün süreçler veya pozitif Coombs testi hikayesine bağlı olmaksızın, FLUDARA tedavisi esnasında veya sonrasında hayati tehlike arz eden ve sıklıkla ölüme sonuçlanabilen oto immün olaylar (örn. otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, trombositopenik purpura, pemfigus, Evans sendromu) (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler bölümüne) bildirilmiştir. Hemolitik anemi geliştirmiş hastaların büyük kısmı, FLUDARA ile tekrar tedavi edildiklerinde, hemolitik olay da tekrarlanır.

Bu yüzden, FLUDARA tedavisi alan hastalar, hemoliz bulguları bakımından yakından takip edilmelidir.

Hemoliz durumunda FLUDARA tedavisinin kesilmesi önerilir. Kan transfüzyonu (ışınlanmış) ve adrenokortikoid preparatları, otoimmün hemolitik anemi için yaygın tedavi yöntemleridir.

- Bozulmuş böbrek fonksiyonu

Total vücut klirensinin en önemli plazma metaboliti olan 2F-ara-A, kreatinin klirensi ile korelasyon gösterir; bu da bileşiğin ortadan kaldırılması için renal atılım yolunun önemini göstermektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda, vücudun ilaca maruziyetinde artış görülmüştür. (2F-ara-A için EAA). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile ilgili klinik veriler sınırlıdır (kreatin klirensi < 70 ml/min).

FLUDARA böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyonları orta derecede bozuk olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 - 70 ml/dak. arasında), doz % 50 düşürülmeli ve hasta yakından takip edilmelidir. Kreatinin klirensi 30 ml/dak.'nın altında ise FLUDARA kontrendikedir.

- Yaşlılar

Yaşlı kişilerle (>75 yaş) ilgili veriler sınırlı olduğundan, bu hastalara FLUDARA uygulanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

65 yaş ve üzeri hastalarda tedavi başlangıcından önce kreatinin klirensi ölçülmelidir (bkz. 'Böbrek yetmezliği' ve Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

- Gebelik

Gerekli olmadıkça FLUDARA gebelik süresince kullanılmamalıdır (yaşamı tehdit eden bir durum halinde veya ödün vermeden terapötik yarar sağlayacak başka alternatif bir

tedavinin bulunmaması halinde veya tedavi kaçınılmaz ise). Kullanılması sadece fetüs üzerindeki potansiyel riskleri mazur gösterecek potansiyel fayda olması durumunda göz önünde bulundurulmalıdır.

Kadınlar, FLUDARA tedavisi sırasında hamile kalmaktan sakınmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, fetüs için oluşacak riskten haberdar olmalıdırlar.

- Doğum kontrolü

Üreme çağındaki kadınlar veya erkekler tedavi sırasında ve tedavinin en az 6 ay sonrasına kadar gebeliği önleyici tedbirler uygulamalıdır.

- Emzirme

FLUDARA tedavisi sırasında emzirmeye başlanılmamalıdır. Kadınlar emzirmeyi sonlandırmaları için uyarılmalıdır.

- Aşılama

FLUDARA tedavisi sırasında ve sonrasında canlı aşılarla aşılama kaçınılmalıdır.

- Başlangıç FLUDARA tedavisinden sonra tekrar tedavi seçenekleri

Öncelikle FLUDARA'ya cevap veren hastaların, yeniden FLUDARA tedavisine cevap verme şansları yüksektir. Başlangıç FLUDARA tedavisine cevap vermeyenlerin klorambusil tedavisine geçirilmelerinden kaçınılmalıdır, çünkü FLUDARA'ya dirençli olan hastaların çoğunluğu klorambusile de direnç göstermiştir.

- Yardımcı maddeler

Enjeksiyon/infüzyon için hazır olan 50 mg toz içeren her bir flakon FLUDARA, 1mmol'den daha az sodyum (23 mg) ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir."

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yapılan klinik bir çalışmada FLUDARA ile pentostatinin (deoksikoformisin) kombine kullanıldığı, refrakter kronik lenfositik lösemide (KLL), kabul edilemez sıklıkta ölümcül pulmoner toksisite saptanmıştır. Bu bakımdan FLUDARA'nın pentostatin ile birlikte kullanılmaması önerilmektedir.

FLUDARA'nın terapötik etkinliği, dipiridamol ve başka adenozin geri alınım inhibitörlerinin kullanımı sonucu azalabilir. Bir klinik araştırma, farmakokinetik parametrelerin, yemekle birlikte ağız yolu ile alındıktan sonra belirgin olarak değişmediğini göstermiştir.

Klinik alışmalar ve in vitro deneyler, FLUDARA'nın sitarabin ile kombine olarak kullanıldığında, lösemi hücrelerinde Ara-CTP (cytarabin'in aktif molekülü)' nin hücre içi konsantrasyonunu ve hücre içi görünümünü arttırdığını göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, fetüs için oluşacak riskten haberdar olmalıdırlar.

Üreme çağındaki kadınlar veya erkekler tedavi sırasında ve tedavinin en az 6 ay sonrasında kadar gebeliği önleyici tedbirler uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Fareler ve tavşanlar üzerindeki intravenöz embriyotoksitite çalışmaları, öngörülen tedavi dozlarının insanlarla ilgili de embriyoletal ve teratojenik potansiyeli olduğunu göstermiştir. Farelerdeki klinik öncesi veriler FLUDARA ve/veya metabolitlerinin plasental bariyeri geçebildiğini göstermiştir (bkz. 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Bölümü)

FLUDARA'nın 1. trimester'deki gebe kadınlardaki kullanımına dair veriler oldukça sınırlıdır.

Çift taraflı radius kemiği yokluğu ve normal baş parmaklar, trombositopeni, fossa ovalis anevrizması ve ufak bir patent duktus arteriosus ile bir yeni doğan tarif edilmiştir. FLUDARA'nın gerek monoterapisi gerek kombine tedavisi sonucunda erken düşük rapor edilmiştir.

Fludarabin fosfatın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

FLUDARA gerekli olmadıkça (yaşamı tehdit eden bir durum halinde veya ödün vermeden terapötik yarar sağlayacak başka alternatif bir tedavinin bulunmaması halinde veya tedavi kaçınılmaz ise) gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Fetal zarar potansiyeline sahiptir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Laktasyon dönemi

İlacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, prelinik veriler fludarabin fosfat ve/veya metabolitlerinin anne kanından, süte geçtiğini kanıtlamıştır.

Bir peri-/postnatal gelişim çalışmasında, farelere geç gestasyon ve laktasyon periyodu süresince intravenöz olarak 1, 10 ve 40 mg/kg/gün dozlarında fludarabin fosfat uygulanmıştır. Yüksek doz grubundaki sonuçlar vücut kilo alımında ve canlılıkta azalma ile postpartum 4. günde iskelet gelişiminde gecikme göstermiştir. Ancak doz periyodunun, prenatal gelişimi örttüğü göz önünde bulundurulmalıdır. (Bkz Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon)

Bundan dolayı, FLUDARA tedavisi sırasında emzirmeye başlanılmamalıdır. Kadınlar emzirmeyi sonlandırmaları için uyarılmalıdır.

(Bkz 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

FLUDARA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

FLUDARA'nın üreme yeteneği / fertilite üzerine etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLUDARA, yorgunluk, halsizlik, görme bozukluğu, konfüzyon, ajitasyon ve nöbetlere yol açtığından araç ve makina kullanım kabiliyetini azaltabilir. Reaksiyonlar, düzensiz uyku, bireysel duyarlılık ve dozdan dolayı bozulmuş olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

FLUDARA ile ilgili tecrübeler dayanarak, en sık karşılaşılan advers etkiler, miyelosupresyon (nötropeni, trombositopeni ve anemi) ve pnömoni, öksürük, ateş, güçsüzlük, bulantı, kusma ve diyareyi içeren enfeksiyonlar olarak geçmektedir. Diğer sık olarak rapor edilen olaylar titreme, ödem, keyifsizlik, periferik nöropati, görme bozukluğu, anoreksi, mukozit, stomatit ve döküntüdür. FLUDARA ile tedavi olan hastalarda ciddi fırsatçı enfeksiyonlar oluşmuştur. Ciddi advers etkiler sonucu ölümler bildirilmiştir.

Aşağıdaki tablo MedDRA organ sistem sınıflamasına (MedDRA SOCs) göre advers etkileri göstermektedir. Frekanslar, klinik çalışmalarda FLUDARA ile ilişkili verilere dayanmaktadır. Nadir advers etkiler, pazarlama sonrası deneyimlerle belirlenmiştir.

Tablo 1: FLUDARA ile tedavi edilen hastalardaki advers etkiler klinik çalışmalar veya pazarlama sonrası çalışmalar sırasında belirlenmiştir.

Organ Sistem Sınıflaması MedDRA	Çok Yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ 'den $< 1/10$ 'a	Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ 'den $< 1/100$ 'e	Nadir $\geq 1/10000$ 'den $< 1/1000$ 'e
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar / fırsatçı enfeksiyonlar (latent viral reaktivasyonlar gibi örn. Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), Herpes zoster virüs, Epstein barr virüs, pnömoni			Lenfoproliferatif bozukluklar (EBV ilişkili)
Organ Sistem Sınıflaması MedDRA	Çok Yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ 'den $< 1/10$ 'a	Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ 'den $< 1/100$ 'e	Nadir $\geq 1/10000$ 'den $< 1/1000$ 'e

Kist ve polipler de dahil olmak üzere iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar		Miyelodisplastik sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi (özellikle alkileyici ajanlar, topoizomeraz inhibitörleri veya radyoterapi öncesinde, birlikte veya daha sonraki tedavi ile ilişkili)		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni, anemi, trombositopeni	Miyelosupresyon		

Organ Sistem Sınıflaması MedDRA	Çok Yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ 'den $< 1/10$ 'a	Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ 'den $< 1/100$ 'e	Nadir $\geq 1/10000$ 'den $< 1/1000$ 'e
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Otoimmün bozukluklar (otoimmün hemolitik anemi, Evans sendromu, trombositopenik purpura, edinsel hemofili, pemfigus)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Anoreksi	Tümör lizis sendromu (böbrek yetmezliği, metabolik asidoz, hiperkalemi, hipokalsemi hiperürisemi, hematüri, urat kristalleri, hiperfosfatemi)	
Sinir sistemi hastalıkları		Periferik nöropati	Konfüzyon	Koma, nöbetler, ajitasyon
Göz hastalıkları		Görme bozukluğu		Körlük, optik nörit, optik nöropati
Kardiyak hastalıklar				Kalp yetmezliği, Aritmi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük		Pulmoner toksisite (pulmoner fibrozis, pnömoni dispne)	

Organ Sistem Sınıflaması MedDRA	Çok Yaygın ≥1/10	Yaygın ≥1/100'den <1/10'a	Yaygın olmayan ≥1/1000'den <1/100'e	Nadir ≥1/10000'den <1/1000'e
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma, diyare, bulantı	Stomatit	Gastrointestinal kanama, pankreatik enzim anormalliği	
Hepatobilyer hastalıklar			Anormal hepatik enzim değerleri	
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü		Cilt kanseri, Epidermal toksik nekroliz (Lyell tipi), Stevens-Johnson sendromu
Genel bozukluklar ve uygulamaya ilişkin hastalıklar	Ateş, yorgunluk, güçsüzlük	Ödem, mukozit, titreme, keyifsizlik		

Bazı adverse etkileri tarif eden en uygun MedDRA terimleri listelenmiştir. Benzer veya ilişkili durumlar listeye dahil edilmemiştir fakat toplama dahil edilmiştir. Advers etki terminolojisi MedDRA versiyon 12.0'a dayanmaktadır.

Her bir sıklık grubu içindeki istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmuştur.

Bilinmeyen sıklıktaki pazarlama sonrası deneyim

- Sinir sistemi hastalıkları
 - Serebral kanama
 - Lökoensefalopati (bkz. bölüm 4.4)
 - Akut toksik lökoensefalopati (bkz. bölüm 4.4)
 - Geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (RPLS) (bkz. bölüm 4.4)
- Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
 - Pulmoner kanama
- Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
 - Hemorajik sistit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak

izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

- Semptomlar

İntravenöz olarak uygulanan yüksek dozlardaki FLUDARA, lökoensefalopati, akut toksik lökoensefalopati veya geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati ile ilişkilendirilmiştir. Belirtiler baş ağrısı, bulantı ve kusma, nöbet, görme kaybı gibi görme bozuklukları, sensoryumda değişiklik ve fokal nörolojik eksiklikleri içerebilir.

İlave etkiler olarak optik nörit ve papillit, konfüzyon, somnolans, ajitasyon, paraparezi/kuadriparezi, kas tonusunda artma ve inkontinans, uzamış körlük, koma ve ölüm ile karakterize olan geri dönüşümsüz merkezi sinir sistemi toksisiteyi içerebilir.

Yüksek dozlar ayrıca kemik iliği supresyonuna bağlı ağır trombositopeni ve nötropeni ile de alakalıdır.

FLUDARA'nın aşırı doz durumlarında uygulanabilecek spesifik antidotu yoktur. Tedavi ilacın kesilmesi ve yardımcı terapi şeklindedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Antineoplastik ajanlar, pürin analogları

ATC kodu: L01B B05

FLUDARA, bir antiviral ajan olan vidarabinin (9-β-D-arabinofuranosiladenin/ara-A) adenosin deaminaz tarafından deaminasyonuna oldukça dayanıklı, suda çözünebilir florlanmış bir nukleotid analogudur.

Fludarabin fosfat hızla 2F-ara A'ya defosforile olur, hücrelere alınır ve intrasellüler deoksisitidin kinaz vasıtasıyla esas aktif trifosfat 2F-ara-ATP'ye fosforile olur. Bu metabolitin ribonukleotid redüktaz, DNA polimeraz α, δ ve ε, DNA primaz, DNA ligazı ve dolayısıyla DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun dışında RNA polimeraz II'nin kısmi inhibisyonu ile protein sentezinde bir azalma meydana gelir.

2F-ara-ATP'nin etki mekanizması ile ilgili bazı yönlerin henüz tam bilinmemesine karşın, başta DNA sentezinin inhibisyonu olmak üzere, DNA, RNA ve protein sentezi üzerindeki etkilerin hücre çoğalmasının inhibisyonunda birer ana unsur oldukları düşünülmektedir. B hücresi kronik lenfositik lösemide lenfositler, in-vitro çalışmalarda, 2F-ara-A'ya maruz kalınca yaygın DNA fragmentasyonu ve apoptoza ait hücre ölümü özellikleri göstermişlerdir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Daha önce B-kronik lenfositik lösemi tedavisi almamış hastalarda, FLUDARA ile klorambusilin (40mg/m² her 4 haftada bir) sırasıyla 195 ve 199 hastada karşılaştırıldığı bir faz III çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir: FLUDARA ile klorambusil ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek genel yanıt oranları ve 1. basamak tedavi sonrasında tam yanıt oranları (sırasıyla % 61.1'e karşı % 37.6 ve %14.9'a karşı % 3.4); FLUDARA grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha uzun yanıt süresi (19 aya karşı 12.2 ay) ve progresyon süresi (17 aya karşı 13.2 ay). İki hasta grubundaki medyan sağkalım FLUDARA için 56.1 ay ve klorambusil için 55.1 ay olmuştur, anlamlı olmayan bir değişiklik aynı zamanda performans durumunda da gösterilmiştir. Toksikite oluşumu raporlanan hastaların oranı FLUDARA hastalarında (%89.7) ve klorambusil hastalarında (% 89.9) benzer olmuştur. İki tedavi grubu arasında hematolojik toksisite genel insidansı arasındaki fark anlamlı olmazken, lökosit (p=0.0054) ve lenfosit (p=0.0240) toksisitesi gelişen FLUDARA hastalarının oranı klorambusil hastalarına göre belirgin ölçüde daha yüksek olmuştur. Bulantı, kusma ve diyare yaşayan hastaların oranı FLUDARA hastalarında klorambusil hastalarına göre belirgin ölçüde daha düşük olmuştur (sırasıyla p<0.0001, p<0.0001, ve p=0.0489). Karaciğer toksisiteleri de FLUDARA grubunda klorambusil grubuna kıyasla belirgin ölçüde daha düşük oranda hasta için raporlanmıştır (p=0.0487).

Başlangıçta FLUDARA'ya yanıt veren hastaların FLUDARA monoterapisine yeniden yanıt verme şansı bulunmaktadır.

Binet B veya C evresinde olan 208 KLL'li hastada FLUDARA ile siklofosamid, adriamisin ve prednisonun (CAP) karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada, daha önce tedavi görmüş 103 hastadan oluşan alt grupta şu sonuçlar elde edilmiştir: genel yanıt oranı ve toplam yanıt oranı FLUDARA'da CAP'ye kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %45'e karşı %26 ve %13'e karşı %6); yanıt süresi ve genel sağkalım FLUDARA ve CAP için benzer olmuştur. 6 aylık öngörülen tedavi süresi içerisinde, ölüm sayısı 9'a karşı (FLUDARA) 4 (CAP) olmuştur.

Tedavinin başlangıcından sonra 6 aya kadar olan verilerin kullanıldığı post-hoc analizi, FLUDARA ve CAP'nin sağkalım eğrileri arasında CAP içinde Binet C evresinde olan daha önce tedavi almış hastalar alt grubundan yana bir farklılık göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Fludarabin (2F-ara-A)'in plazma ve üriner farmakokinetiği:

Fludarabin (2F-ara-A)'in farmakokinetiği, hızlı bolus enjeksiyonu ve kısa süreli infüzyondan sonra ve ayrıca fludarabin fosfatın (FLUDARA, 2F-ara-AMP) sürekli infüzyonundan sonra çalışıldı. 2F-ara-A, CLL ve Lg-NHL hastalarında benzer farmakokinetik profil göstermiştir.

2F-ara-A farmakokinetiği ile kanser hastalarındaki tedavi etkisi arasında belirgin bir bağlantı bulunamamıştır. Ancak, nötropeni ve hematokrit değişimleri olması, fludarabin fosfat sitotoksitesinin doza bağımlı bir şekilde hematopoezi baskıladığını gösterir.

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Kanser hastalarında m² başına 25 mg 2F-ara-AMP'nin 30 dakikalık infüzyonunu hemen takiben 2F-ara-A'nın ortalama plazma konsantrasyonu 3,5 – 3,7 µM olarak saptanmıştır. 5. dozdan sonra, infüzyonun sonunda, benzer 2F-ara-A seviyeleri, 4.4-4.8 µM ortalama maksimum seviyeleri ile hafif akümülyasyon göstermiştir. 5 günlük tedavi programı süresince, 2F-ara-A plazma seviyeleri, 2 gibi bir faktörle yükselir. Pek çok tedavi siklusundan sonra 2F-ara-A birikimi hesaba katılmayabilir. Postmaksimum plazma seviyeleri üç dispozyon fazı şeklinde azalmaktadır. Bunların ilki yaklaşık 5 dakikalık, bunu takip eden 1-2 saatlik ve sonuncusu yaklaşık 20 saatlik yarılanma ömürlerine sahiptir.

2F-ara-A'nın karşılaştırmalı farmakokinetik çalışmasına göre ortalama total plazma klirensi 79 ml/dak./m² (2.2 ml/dak./kg) ve ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 83 l/m² (2,4 l/kg) dir. Veriler interindivüel olarak farklılıklar göstermiştir. Fludarabin fosfatın i.v. ve peroral uygulamasından sonra, 2F-ara-A plazma seviyeleri ve plazma seviyesi zaman eğrisi altında kalan alan dozla lineer artış gösterir, aynı zamanda, yarı ömür, plazma klirensi ve dağılım hacmi dozdan bağımsız, sabit kalır.

İn vitro araştırmalar 2F-ara-A'nın insan plazma proteinlerine bağlanmaya meyilli olmadığını ortaya koymuştur.

Biyotransformasyon:

Fludarabinin suda çözünür bir ön maddesi olan fludarabin-fosfat (2F-ara-AMP), insan organizmasında hızla ve kantitatif olarak defosforlanarak 2F-ara-A nukleosidine dönüşmektedir. Başka bir metabolit, köpekte ana metabolit olan 2F-ara-hipoksantin, insanda önemsiz miktarda gözlenmiştir.

2F-ara-A, lösemik hücelere aktif olarak taşınır, burada yeniden monofosfata ve sırasıyla difosfat ve trifosfata fosforlanır. Trifosfat 2F-ara-ATP, majör interselüler metabolittir ve sitotoksik etkili olduğu bilinen tek metabolittir. KLL hastalarının lösemik lenfositlerindeki maksimum 2F-ara-ATP seviyeleri, 4 saatlik bir medyan incelendi ve yaklaşık 20 µM medyan pik konsantrasyonu ile önemli bir değişim gösterdi. Lösemik hücelerde, 2F-ara-ATP seviyeleri plazmadaki 2F-ara-A seviyelerinden yüksektir ki bu hedef bölgelerde akümülyasyonun göstergesidir. Lösemik lenfositlerin in vitro inkübasyonu, ekstraselüler 2F-ara-A etkilenimi (2F-ara-A ürün konsantrasyonu ve inkübasyon süresi) ile intraselüler 2F-ara-ATP zenginleşmesi arasında lineer bağlantı görülmüştür. Hedef hücelerden 2F-ara-ATP eliminasyonu 15-23 saatlik bir medyan yarı ömrü göstermiştir.

Eliminasyon:

2F-ara-A'nın eliminasyonu büyük oranda renal yol ile gerçekleşmektedir. İntravenöz uygulanan dozun %40-60'ı idrar ile atılır. Laboratuvar hayvanlarında ³H-2F-ara-AMP ile yapılan kütle denge çalışmaları, radyoaktif işaretlenmiş maddelerin idrarda tamamen görüldüğünü göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal fonksiyon bozukluğuna sahip kişilerde total vücut klirensi azalmaktadır. Bu durum dozun azaltılması gereğine işaret etmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

- Sistemik toksisite

Akut toksisite çalışmalarında, terapötik dozun iki katı dozda Fludarabin fosfat, tek doz uygulandığında ciddi intoksikasyon belirtileri veya ölüme yol açar. Sitotoksik bir bileşikten beklendiği gibi, kemik iliği, lenf organları, gastrointestinal mukoza, böbrekler ve erkek gonadlarını etkiler. Tavsiye edilen terapötik dozlara yakın dozlar uygulanan hastalarda ciddi yan etkiler ve kısmen ölümcül ciddi nörotoksisite gözlemlendi (Bkz. 4.9 Doz aşımı ve tedavisi)

Fludarabin fosfatın tekrarlanan dozlarını takiben yapılan sistemik toksisite çalışmaları da, eşik dozu üzerinde, hızla büyüyen dokularda, yine beklenen etkileri göstermiştir. Morfolojik belirtilerin ciddiyeti doz seviyeleri ve dozlama süresi ile artar ve gözlenen değişiklikler genellikle geriye dönüşümlüdür. Hastalarda nörotoksite gibi ilave bazı istenmeyen etkiler görülse de genel olarak FLUDARA'nın terapötik olarak kullanımından elde edilen deneyimler, insanlardaki toksikolojik profile uygundur (Bkz 4.8 İstenmeyen etkiler)

- Embriyotoksisite

İskelet malformasyonları, fetal kilo kaybı ve post implantasyon kaybının olduğu fare ve tavşanlardaki intravenöz embriyotoksite çalışmaları fludarabin fosfatın embriyoletal ve teratojenik potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Hayvanlardaki teratojenik doz ile insanlardaki terapötik doz arasındaki dar güvenlik aralığı ve farklılaşma sürecini bozan diğer antimetabolitler ile benzerlik göz önüne alındığında, FLUDARA'nın terapötik kullanımı, insanda teratojenik etki riski ile bağlantılı görülmektedir (Bkz. "Gebelik ve Laktasyon").

- Genotoksik potansiyel, tümorijenisite

Fludarabin fosfat'ın, kardeş kromatid değişim testinde DNA hasarına neden olduğu, bir in vitro sitogenetik testte kromozomal sapmalara neden olduğu, in vivo fare mikronükleus testinde faredede mikronükleusların oranını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, gen mutasyon tayinlerinde ve erkek faredede yapılan dominant letal testinde negative bulunmuştur. Böylelikle, mutajenik potansiyelin somatik hücrelerde olduğu, germ hücrelerinde görülmediği gösterilmiştir.

- DNA düzeyinde ve mutajenisite test sonuçlarında fludarabin fosfatın bilinen aktivitesi tümörjenik potansiyel kuşkusunu oluşturmaktadır. Direkt tümörjenisite sorusunu cevaplayan hayvan çalışmaları yürütülmemiştir, çünkü FLUDARA tedavisine bağlı ikinci tümör riski artışı şüphesi epidemiyolojik verilerle kanıtlanabilir. Lokal tolerans

Fludarabin fosfatın intravenöz uygulamasını takiben yapılan hayvan deneylerinden alınan sonuçlara göre, enjeksiyon bölgesinde lokal irritasyon beklenmemektedir. 7.5 mg/ml fludarabin fosfat içeren sulu çözeltinin paravenöz, intraarteriyel, intramüsküler uygulamaları, yanlış bölgeye yapılırsa dahi belirgin bir lokal irritasyon gözlenmemiştir.

Hayvan deneylerinde, gastrointestinal sistemde görülen lezyonların, i.v. veya intragastrik alımda gösterdiği benzerlik, fludarabin fosfatın neden olduğu enteritin sistemik bir etki olma olasılığını destekler.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum hidroksit (pH 7.7)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, FLUDARA başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakonun raf ömrü 36 ay'dır.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş çözelti

Sulandırılmış çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 4°C'de 7 gün için gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, bu ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması durumunda, kullanım için saklama süresi ve kullanımdan önceki saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında sulandırılmış olması şartıyla, sulandırılmış flakonlar 2°C ila 8°C'de 24 saatten daha uzun veya oda sıcaklığında 8 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel bir gereklilik yoktur. 30°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş çözeltinin saklama koşulları için 6.3 Raf Ömrü bölümüne bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Flakon: renksiz, cam tip I

Tıpa: butil lastik

Kapak: laklı, alüminyum, polipropilen renkli plastik kapak

50 mg'lık 5 flakon

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kala maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

FLUDARA hamile personel tarafından hazırlanmamalıdır.

FLUDARA çözeltisinin hazırlanması ve kullanımında dikkatli olunmalıdır. Flakonun kırılması veya kazara dökülme riskine karşı lateks eldivenlerin ve koruyucu gözlüklerin kullanılması önerilmektedir. Çözeltinin deri veya mukoz membranlara teması halinde, temas eden alan su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. Gözlerle teması halinde, bol miktarda su ile iyice yıkanmalıdır. Solunum yoluyla maruziyetten sakınılmalıdır.

Sulandırma

FLUDARA parenteral kullanım için aseptik koşullarda steril enjeksiyonluk su eklenerek hazırlanmalıdır. 2 ml steril enjeksiyonluk su ile sulandırıldığında, toz 15 saniye veya daha kısa sürede tamamen çözölmelidir. Elde edilen çözeltinin her bir ml'si 25 mg fludarabin fosfat, 25 mg mannitol, ve sodyum hidroksit (pH değerini 7.7'ye ayarlamak için kullanılır) içerir. Nihai ürün için pH aralığı 7.2 ila 8.2'dir.

Seyreltme

İhtiyaç duyulan doz (hastanın vücut yüzeyine göre hesaplanır) bir enjektöre çekilmelidir. İntravenöz bolus enjeksiyon için bu doz 10 ml sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9'luk) ile ayrıca seyreltilir. Alternatif olarak, infüzyon için, gerekli doz 100 ml sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9'luk) ile seyreltilir ve yaklaşık 30 dk infüze edilir.

Klinik çalışmalarda, ürün 100 ml veya 125 ml %5'lik dektröz enjeksiyonu ile veya 9 mg/ml sodyum klorür (%0.9'luk) ile seyreltilmiştir.

Kullanım öncesi inceleme

Sulandırılmış çözelti berrak ve renksizdir. Kullanımdan önce görsel olarak incelenmelidir.

Yalnızca berrak ve renksiz ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır. Hasarlı bir ambalaj söz konusu ise FLUDARA kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
193 Apt. No: 193/11

Şişli İstanbul
Tel: (212) 339 10 00
Faks: (212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

129/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 1 Mart 2010

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ