

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUDARA® 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde: Her film kaplı tablet 10 mg fludarabin fosfat içerir.

Yardımcı Madde(ler): Her bir 10 mg'lık film kaplı tablet 74,75 mg laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

15 ve 20 film kaplı tablet

Bir tarafında 'LN' kabartması olan düzgün altıgen şeklinde ve somon pembe renğinde film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FLUDARA, yeterli kemik iliği rezervine sahip ve daha önce en azından bir standart alkilleiyici ajan içeren tedaviye cevap vermemiş ya da hastalığı böyle bir tedaviye rağmen ilerleme göstermiş B-hücresi kronik lenfositik lösemili (KLL) hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, oral yoldan 5 müteakip gün için, her gün 40 mg fludarabin fosfat/m² vücut yüzeyidir. Kürler 28 günlük aralarla tekrarlanır.

FLUDARA film kaplı tablet antineoplastik tedavide deneyimli bir hekim tarafından reçete edilmelidir.

Tedavi süresi, tedavinin başarısına ve ilaca olan tolerabiliteye bağlıdır.

FLUDARA, en iyi tedavi yanıtı alınana kadar (tam ya da parsiyel remisyon, genelde 6 kür) uygulanmalı ve sonra ilaç kesilmelidir.

Uygulama şekli:

FLUDARA film kaplı tablet aç karnına ya da yiyeceklerle birlikte alınabilir. Film kaplı tabletler bütün olarak su ile alınmalı, çiğnenmemeli veya kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda doz yeniden ayarlanmalıdır. Kreatinin klirensi 30-70 ml/dk arasındaysa doz % 50 oranına kadar azaltılmalı ve toksisiteyi değerlendirebilmek için dikkatli hematolojik inceleme yapılmalıdır.

Kreatinin klirensi 30 ml/dk nın altında ise FLUDARA tedavisi kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkililik araştırılmamıştır.

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 kullanımda 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 üzere ağır nörolojik etkilere neden olmuştur. Belirtiler son dozdan sonra 21 ila 60 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Bu ağır nörolojik sistem toksisitesi, kronik lenfositik lösemil (KLL) ve düşük dereceli non-hodgkin lenfoma (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 hepatic 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 inkontinans 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 fonksiyon 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 ölümlerle 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, FLUDARA 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 ölümlerle 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 ölümlerle sonuçlanabilen oto immün olaylar (örn. otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, trombesitopenik 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 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye başlamadan önce kreatinin klirensi ölçülmelidir (bkz. 'Böbrek yetmezliği' ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

- 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 sonrasında kadar gebeliği önleyici tedbirler uygulamalıdır.

- Emzirme

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

- Aşılama

FLUDARA tedavisi sırasında ve sonrasında canlı aşılarla aşılamadan 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

Her bir 10 film kaplı FLUDARA tablet 74,75 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

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

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

Klinik çalışmalar ve in vitro deneyler, FLUDARA'nın sitarabin ile kombine olarak kullanıldığında, lösemi hücrelerinde Ara-CTP (sitarabin'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 sonrasına kadar gebeliği önleyici tedbirler uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Fareler ve tavşanlar üzerindeki intravenöz embriyotoksosite çalışmaları, öngörülen tedavi dozlarının insanlarla ilgili de embriyolethal 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)

Klinik öncesi veriler ile farelere intravenöz uygulama sonrasında FLUDARA ve/veya metabolitlerinin kandan süte geçtiği kanıtlamıştır.

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 tecrübelerle 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)
Kistler 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		
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)	

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
Sinir sistemi hastalıkları		Periferik nöropati	Konfüzyon	Koma, nöbetler, ajitasyon
Göz hastalıkları		Görme bozuklukları		Körlük, optik nörit, optik nöropati
Kardiyak hastalıklar				Kalp yetmezliği, aritmi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük		Pulmoner toksisite (pulmoner fibrozis, pnömoni, dispne)	
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma, diyare, bulantı	Stomatit	Gastrointestinal kanama, pankreatik enzim anormallığı	
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 advers 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 (TÜFAM)'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 çözünabilir florlanmış bir nukleotid analogudur.

Fludarabin fosfat hızla 2F-ara A'ya defosforile olur, hücrelere alınır ve intrasellüler deoksitidin 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 hücreli kronik lenfositik lösemide lenfositler, in-vitro çalışmalarda, 2F-ara-A'ya maruz kalınca yaygın DNA fragmentasyonu ve apoptoz'a 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 siklofosfamid, 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 (Vss) 83 l/m² (2,4 l/kg) dir. Veriler interindividüel 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 lineeer artış gösterir, aynı zamanda, yarı ömür, plazma klirensi ve dağılım hacmi dozdan bağımsız, sabit kalır.

Peroral kullanımdan sonra, maksimal 2F-ara-A seviyeleri, infüzyon sonunda elde edilene karşılık gelen seviyelerin yaklaşık % 20-30 una ulaşır ve dozdan 1-2 saat sonra meydana gelir. Tek ve tekrarlanan dozlardan sonra ortalama sistemik 2F-ara-A yararlanımı % 50 – 65'dir ve bir solüsyonun veya hemen çözünür tablet formülasyonunun alınımından sonra da aynıdır. Beraberinde yiyeceklerle alındığında 2F-ara- AMP'nin peroral dozundan sonra sistemik yararlanımında (EAA) hafif bir artış (< 10 %), maksimal plazma seviyelerinde (C_{maks}) hafif bir azalma ve maksimal plazma seviyesine ulaşmada gecikme gözlemlenir; terminal yarı-ömürler etkilenmemektedir.

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 hücrelere 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 medyanda incelendi ve yaklaşık 20 µM medyan pik konsantrasyonu ile önemli bir değişim gösterdi. Lösemik hücrelerde, 2F-ara-ATP seviyeleri plazmadaki 2F-ara-A seviyelerinden yüksektir ki bu hedef bölgelerde akümüülasyonun göstergesidir. Lösemik lenfositlerin in vitro inkübasyonu, ekstraselüler 2F-ara-A etkilenimi (2F-ara-A ürün konsantrasyonu ve inkübasyon süresi) ile intraselüler 2F-ara-ATP zenginleştirilmesi arasında lineer bağlantı görülmüştür. Hedef hücrelerden 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 embriyolethal 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, tümörjenisite

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 farede mikronükleusların oranını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, gen mutasyon tayinlerinde ve erkek farede yapılan dominant letal testinde negatif sonuç 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 (damar dışı çevre dokuya), intraarteriyel, intramüsküler uygulamaları, yanlış bölgeye yapılsa 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

Mikrokristalin sellülöz
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kolloidal silikon dioksit
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz 2910
Talk
Titanyum dioksit
Ferrik oksit pigmenti, sarı E172
Ferrik oksit pigmenti, kırmızı E172

6.2. Geçimsizlikler

FLUDARA tabletin bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 ay'dır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Film kaplı tabletler, 5 tabletlik blisterler halinde sunulmaktadır.

3 blister strip sekonder bir konteynır olarak, çocuk açma engeli bulunan olipropilen vidalı kapakları olan 150 ml'lik polietilen şişelere konulmuştur.

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

FLUDARA hamile personel tarafından hazırlanmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir. Atık materyal yakılarak bertaraf edilebilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
193 Apt. No: 193/11
Levent-Şişli İstanbul
Tel: (212) 339 10 00
Faks: (212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

129/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 17 Mart 2010
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ