

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UDALMYN 50 mg I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti için toz

Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1 bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti için toz

Beyaz ya da beyaza yakın liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

UDALMYN 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.

UDALMYN 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:

UDALMYN sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır. Fludarabin fosfatın paravenöz uygulanmasıyla ilgili ciddi lokal advers reaksiyonların görüldüğü vakalar bildirilmemiştir. Ancak, maksatsız paravenöz uygulamadan kaçınılmalıdır.

UDALMYN, antineoplastik tedavide deneyimli yetkili bir hekimin gözetimi altında tatbik edilmelidir. Önerilen doz, intravenöz uygulama şeklinde 5 müteakip gün için, her gün 25mg fludarabin fosfat/m² vücut yüzeyidir. Kürler 28 günlük aralarla tekrarlanır. İhtiyaç duyulan doz (temelde hastanın vücut yüzeyine göre hesaplanmış) bir enjektöre çekilmelidir.

Her bir flakon önce 2 ml'lik enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır ve enjeksiyon/infüzyon için hazırlanan her bir ml, 25 mg fludarabin fosfat içermelidir.

Daha sonra gerekli doz, hastanın vücut yüzeyine göre hesaplanarak enjektöre çekilmelidir.

Enjektöre çekilen doz;

- İntravenöz bolus enjeksiyonu için; 10 ml % 0,9'luk sodyum klorür veya 10 ml %5'lik glukoz ile seyreltilerek verilmelidir.
- İnfüzyon için; 100 ml % 0,9'luk sodyum klorür veya 100 ml %5'lik glukoz ile seyreltikten sonra yaklaşık 30 dk'da verilmelidir.

Tedavi süresi, tedavinin başarısına ve ilaca olan tolerabiliteye bağlıdır.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Kreatinin klerensi < 30 ml/dk. altında ise UDALMYN tedavisi kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı (>75 yaş) kişilerdeki kullanımı ile ilgili verilerin sınırları olmasından dolayı bu hastalardaki kullanımında dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Nörotoksosite

Fludarabin fosfat, 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, nörotoksitenin klinik çalışmalara göre daha önce ya da sonra ortaya çıkabileceği görülmüştür.

UDALMYN'in 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.

- Genel durum bozukluğu

UDALMYN 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

Fludarabin fosfat 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 günde (dağılım: 3 - 25 gün) ve trombosit sayılarında 16 günden (dağılım: 2 - 32 gün) sonra önemli azalmalar meydana gelmiştir. Temel hastalıklarının ya da daha önceden gördükleri miyelosupressif tedavinin bir neticesi olarak hastaların çoğu, fludarabin fosfat tedavisinin başında hematolojik yetersizlik arz etmektedir. Kümülatif miyelosupresyonun oluşması mümkündür. Kemoterapi sonucu oluşan miyelosupresyon çoğu zaman geri dönüşümlü olsa dahi, UDALMYN uygulaması özenli bir hematolojik takip gerektirmektedir.

UDALMYN 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.

- Hastalığın ilerlemesi

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

- Transfüzyon ile ilişkili Graft-versus-host hastalığı

Fludarabin fosfat 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 UDALMYN kullanan veya kullanmış hastalarda transfüzyon gerekliliğinde sadece, ışınlanmış kan rezervleri kullanılmalıdır.

- Cilt kanseri lezyonu

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

- Tümör lizis sendromu

Büyük tümör kitlelerine sahip hastalarda fludarabin fosfat tedavisi altında tümör lizis sendromu bildirilmiştir. Fludarabin fosfat 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, fludarabin fosfat tedavisi esnasında veya sonrasında hayati tehlike arz eden ve sıklıkla ölümlerle sonuçlanabilen otoimmün olaylar (örn. otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, trombositopenik purpura, pemfigus, Evans sendromu) (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler) bildirilmiştir. Hemolitik anemi geliştirmiş hastaların büyük kısmı, fludarabin fosfat ile tekrar tedavi edildiklerinde, hemolitik olay da tekrarlanır.

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

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

- Bozulmuş böbrek fonksiyonu

Total vücut klerensinin en önemli plazma metaboliti olan 2F-ara-A, kreatinin klerensi 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 klerensi <70 ml/dk).

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

- Yaşlılar

Yaşlı kişilerle (>75 yaş) ilgili veriler sınırlı olduğundan, bu hastalara UDALMYN uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

- Gebelik

Gerekli olmadıkça UDALMYN 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, UDALMYN tedavisi sırasında hamile kalmaktan sakınmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, fetus 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

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

- Aşılama

UDALMYN tedavisi sırasında ve sonrasında canlı aşılarla aşılamadan kaçınılmalıdır.

- Başlangıç UDALMYN tedavisinden sonra tekrar tedavi seçenekleri

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

- Yardımcı maddeler

Enjeksiyon/infüzyon için hazır olan 50 mg toz içeren her bir flakon UDALMYN 1 mmol'den UDALMYN her "doz"unda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Enjeksiyon/infüzyon için hazır olan 50 mg toz içeren her bir flakon UDALMYN, mannitol içerir. Uygulama yolundan dolayı herhangi bir olumsuz etkiye neden olmamaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yapılan klinik bir çalışmada fludarabin fosfat ile pentostatinin (deoksikoforimin) kombine kullanıldığı, refrakter kronik lenfositik lösemide (KLL), kabul edilemez sıklıkta ölümcül pulmoner toksisite saptanmıştır. Bu bakımdan UDALMYN'in pentostatin ile birlikte kullanılmaması önerilmektedir.

UDALMYN'in terapötik etkililiği, dipiridamol ve başka adenozin geri alınımlarının inhibitörlerinin kullanımını sonucu azalabilir. Bir klinik araştırma, farmakokinetik parametrelerin, yemekle birlikte ağız yolu ile alındıktan sonra belirgin olarak değişmediğini göstermiştir.

Klinik çalışmalar ve *in vitro* deneyler, UDALMYN'in sitarabin ile kombine olarak kullanıldığında, lösemi hücrelerinde Ara-CTP (sitarabinin 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

Fludarabin fosfatın gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmamaktadır.

UDALMYN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, fetus 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 embriyotoksitite çalışmaları, öngörülen tedavi dozlarının insanlarla ilgili de embriyoletal ve teratojenik potansiyeli olduğunu göstermiştir. Farelerdeki klinik öncesi veriler fludarabin fosfat ve/veya metabolitlerinin fetoplasenta bariyerini geçebildiğini göstermiştir. (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Fludarabin fosfatın 1. trimesterdeki 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 arteriyozus ile bir yenidoğan tarif edilmiştir. Fludarabin fosfatın gerek monoterapisi gerek kombine tedavisi sonucunda erken düşük rapor edilmiştir.

UDALMYN gebelik süresince gerekli görülmediği takdirde kullanılmamalıdır (yaşamı tehdit eden bir durum halinde veya ödün vermeden terapötik yarar sağlayacak başka alternatif bir tedavinin bulunmaması halinde veya tedavi kaçınılmaz ise). Fetal zarar potansiyeline sahiptir.

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

UDALMYN 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.

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, UDALMYN tedavisi sırasında emzirmeye başlanılmamalıdır. Kadınlar emzirmeyi sonlandırmaları için uyarılmalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

UDALMYN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

UDALMYN'in üreme yeteneği/fertilité üzerine etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Fludarabin fosfat 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, anoreksiya, mukozit, stomatit ve döküntüdür. Fludarabin fosfat ile tedavi olan hastalarda ciddi fırsatçı enfeksiyonlar oluşmuştur. Ciddi advers etkiler sonucu ölümler bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

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

Organ Sistem Sınıflaması MedDRA	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar / Fırsatçı enfeksiyonlar (latent viral reaktivasyonlar gibi örn. Herpes zoster virus, Epstein barr virus, multifokal lökoensefalopati (PML)), pnömoni			Lenfoproliferatif bozukluklar (EBV ilişkili)	
Kist ve poliplerde dahil olmak		Miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi			

üzere iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar		(özellikle alkilleyici ajanlar, topoizomera z inhibitörleri veya radyoterapi öncesinde, birlikte veya daha sonraki tedavi ile ilişkili)			
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni, anemi, trombositopeni	Miyelosupresyon			
Bağışıklık sistemi bozuklukları			Otoimmün bozukluklar (otoimmün hemolitik anemi, trombositopenik purpura, pemfigus, Evans sendromu, edinsel hemofili)		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		Anoreksi	Tümör lizis sendromu (böbrek yetmezliği, hiperkalemi, metabolik asidoz, hematoüri, urat kristalleri, hiperüremi, hiperfosfatemi,		

			hipokalsemi)		
Sinir sistemi bozuklukları		Periferik nöropati	Konfüzyon	Ajitasyon, nöbetler, koma	
Göz bozuklukları		Görme bozukluğu		Optik nörit, optik nöropati, körlük	
Kardiyak bozukluklar				Kalp yetersizliği, aritmi	
Vasküler bozukluklar			Gastrointestinal kanama		Kanama (serebral kanama, pulmoner kanama, kistik kanama)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Öksürük		Pulmoner toksisite (dispne, pulmoner fibrozis, pnömoni)		
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, kusma, diyare	Stomatit	Pankreatik enzim anormallığı		
Hepatobiliyer bozukluklar			Hepatik enzim anormallığı		
Deri ve derialtı doku bozukluklar		Döküntü		Cilt kanseri, Stevens-Johnson sendromu, epidermal toksik nekroliz	

				(Lyell tipi)	
Genel bozukluklar ve uygulamaya ilişkin hastalıklar	Ateş, yorgunluk, güçsüzlük	Titreme, keyifsizlik, ödem, mukozit			

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.

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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

• Semptomlar

Yüksek fludarabin fosfat dozları, uzamış körlük, koma ve ölüm ile karakterize olan geri dönüşümsüz merkezi sinir sistemi toksisitesine neden olmuştur. Yüksek dozlar ayrıca kemik iliği supresyonuna bağlı ağır trombositopeni ve nötropeni ile de alakalıdır.

UDALMYN'in aşırı doz durumlarında uygulanabilecek spesifik antidotu yoktur. Tedavi, ilacın kesilmesi ve yardımcı terapi şeklindedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, pürin analogları

ATC kodu: L01B B05

Fludarabin fosfat, bir antiviral ajan olan vidarabinin (9-β-D-arabinofuranosiladenin/ara-A) adenosin deaminaz tarafından deaminasyona oldukça dayanıklı, suda çözünebilir florlanmış bir nükleotid analogudur.

Fludarabin fosfat hızla 2-F-ara A'ya defosforilize olur, hücrelere alınır ve intrasellüler deoksisitidin kinaz vasıtasıyla esas aktif trifosfat 2-F-ara-ATP'ye fosforilize 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.

2-F-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 apoptoza ait hücre ölümü özellikleri göstermişlerdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

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

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

2-F-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.

• Absorbsiyon

I.V. verilen ilaçların tümü sistemik dolaşıma geçer.

• Dağılım

Kanser hastalarında m² başına 25 mg 2-F-ara-AMP'nin 30 dakikalık infüzyonunu hemen takiben 2-F-ara-A'nın ortalama plazma konsantrasyonu 3.5 – 3.7 μ M olarak saptanmıştır. 5.dozdan sonra, infüzyonun sonunda, benzer 2-F-ara-A seviyeleri, 4.4 - 4.8 μ M ortalama maksimum seviyeleri ile hafif akümülyasyon göstermiştir. 5 günlük tedavi programı süresince, 2-F-ara-A plazma seviyeleri, 2 gibi bir faktörle yükselir. Pek çok tedavi siklusundan sonra 2-F-ara-A birikimi hesaba katılmayabilir. Postmaksimum plazma seviyeleri üç dispozisyon fazı şeklinde azalmaktadır. Bunların ilki yaklaşık 5 dakikalık, bunu takip eden 1 - 2 saatlik ve sonuncusu yaklaşık 20 saatlik yarılanma ömürlerine sahiptir.

2-F-ara-A'nın karşılaştırmalı farmakokinetik çalışmasına göre ortalama total plazma klerensi 79 ml/dk./m² (2.2 ml/dk./kg) ve ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 83 l/m² (2.4 l/kg) dir. Veriler interindividüel olarak farklılıklar göstermiştir. Fludarabin fosfatın i.v. ve peroral uygulamasından sonra, 2-F-ara-A plazma seviyeleri ve plazma seviyesi zaman eğrisi altında kalan alan dozla lineer artış gösterir, aynı zamanda, yarı ömür, plazma klerensi ve dağılım hacmi dozdan bağımsız, sabit kalır.

Peroral kullanımdan sonra, maksimal 2-F-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 2-F-ara-A yararlanımı %50 – 65'dir ve bir solüsyonun veya hemen çözünür tablet formülasyonunun alınımından sonra da aynıdır. Beraberinde yiyeceklerle alındığında 2-F-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.

- Biyotransformasyon

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

- Eliminasyon

2-F-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 klerensi azalmaktadır. Bu durum dozun azaltılması gereğine işaret etmektedir. *İn vitro* araştırmalar 2-F-ara-A'nın insan plazma proteinlerine bağlanmaya meyilli olmadığını ortaya koymuştur.

Fludarabin trifosfatın hücresel farmakokinetiği:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 er bezlerini etkiler. Tavsiye edilen terapötik dozlara yakın dozlar uygulanan hastalarda ciddi yan etkiler ve kısmen ölümcül ciddi nörotoksisite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Fludarabin fosfatın tekrarlanan dozları 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 nörotoksisite gibi ilave bazı istenmeyen etkiler görülse de genel olarak fludarabin fosfatın terapötik olarak kullanımından elde edilen deneyimler, insanlardaki toksikolojik profile uygundur (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

- Embriyotoksisite

İskelet malformasyonları, fetal kilo kaybı ve post implantasyon kaybının olduğu fare ve tavşanlardaki intravenöz embriyotoksisite 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,

fludarabin fosfatın terapötik kullanımı, insanda teratojenik etki riski ile bağlantılı görülmektedir (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

- Genotoksik potansiyel, tümorigenisite

Fludarabin fosfatın, kardeş kromatid değişim testinde DNA hasarına neden olduğu, bir *in vitro* sitogenetik testte, kromozomal sapmalara neden olduğu, *in vivo* fare mikronükleus testinde faredede mikronüklei oranını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, gen mutasyon tayinlerinde ve erkek faredede yapılan dominant letal testinde negatif 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, fludarabin fosfat 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 enteritisin sistemik bir etki olma olasılığını destekler.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Sodyum hidroksit (pH değerini 7.7 olarak ayarlamak için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, UDALMYN başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

48 ay

Ürün sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra 2-8 °C'de 24 saat süre ile saklanabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

UDALMYN 1 ve 5 adet 50 mg fludarabin fosfat içeren, 5 mL kapasiteli, tip I renksiz cam flakonlarda kullanıma sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

UDALMYN hamile personel tarafından hazırlanmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/395

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.07.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

22.07.2022