

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUDARA 50 mg i.v. enjeksiyon flakonu

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 (Bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yardımcı maddelerin tümü için bkz bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozu.

Sulandırmaya hazır beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik Endikasyonları

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 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'lı hastalarda FLUDARA 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/:

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Kreatinin klirensi 30-70 ml/dak. arındaysa 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 etkinliliği hakkında çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

FLUDARA, 18 yaş altındaki çocuklarda ilgili etkinlik 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. (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Nörotoksisite

FLUDARA, doz ayarlamaya 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 toksisiteyi meydana getirir. Hastalar nörolojik yan etki belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir.

Pazarlama sonrası deneyimde, nörotoksitenin 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.

- 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.

- 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 ölümle 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.

- 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 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 içermez".

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 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 cytarabine 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

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

FLUDARA, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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 embriyotoksitite çalışmaları, öngörülen tedavi dozlarının insanlarla ilgili de embriyoletal ve teratojenik potansiyeli olduğunu göstermiştir. Farelerdeki klinik öncesi veriler FLUDARA ve/veya metabolitlerinin fetoplasenta bariyerini 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.

FLUDARA 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/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.

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 geçikme göstermiştir. Ancak doz periyodunun, prenatal gelişimi örtüğü 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, anoreksiya, 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 ≥1/10	Yaygın ≥1/100'den <1/10'a	Yaygın olmayan ≥1/1000'den <1/100'e	Nadir ≥1/10000'den <1/1000'e	Bilinmeyen
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 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 lenfatik sistem bozuklukları	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	Bilinmeyen
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)		

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	Bilinmeyen
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, kusma, diyare	Stomatit	Pankreatik enzim anormalliği		
Hepatobilyer bozukluklar			Hepatik enzim anormallığı		
Deri ve derialtı doku bozuklukları		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 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

- Semptomlar

Yüksek FLUDARA 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.

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 deaminasyona oldukça dayanıklı, suda çözünebilir florlanmış bir nukleotid analogudur.

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

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 hücreleri kronik lenfositik lösemide lenfositler, in-vitro çalışmalarda, 2F-ara-A'ya maruz kalınca yaygın DNA fragmentasyonu ve apoptoz'a ait hücre ölümü özellikleri göstermişlerdir.

5.2. Farmakokinetik 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.

- Dağılım ve 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.

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 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 lineer 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 yiyecekle alındığında 2F-ara- AMP'nin peroral dozundan sonra sistemik yararlanımında (EAA) hafif bir artış (< 10 %), maksimal plazma seviyelerinde (C_{max}) hafif bir azalma ve maksimal plazma seviyesine ulaşmada gecikme gözlemlenir; terminal yarı-ömler etkilenmemektedir.

- Eliminasyon

2F-ara-A'nın eliminasyonu büyük oranda renal yol ile gerçekleşmektedir. İntravenöz uygulanan dozun %40-60'ı idrar ile atılır. Laboratuar 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. İn vitro araştırmalar 2F-ara-A'nın insan plazma proteinlerine bağlanmaya meyilli olmadığını ortaya koymuştur.

Fludarabin trifosfatın hücrel farmakokinetiği:

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 medyanı 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 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 zenginleştirilmesi arasında lineer bağlantı görülmüştür. Hedef hücrelerden 2F-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 intokisikasyon 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 nörotoksikite gözlemlendi (Bkz. 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 nörotoksikite gibi ilave bazı istenmeyen etkiler görülsede 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 embriyotoksikite 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, tümorigenisite

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 mikronüklei oranını artırdığı gösterilmiştir. Ancak, gen mutasyon tayinlerinde ve erkek farede yapılan dominant letal testinde negative bulunmuştur.. Böylelikle, mutajenik potansiyelin somatik hücrelerde olduğu, germ hücrelerinde görülmediği gösterildi.

DNA düzeyinde ve mutajenisite test sonuçlarında fludarabin fosfatın bilinen aktivitesi tümörjenik potansiyel kuşkusunu oluşturmaktadır. Direkt tümörjeniste sorusunu cevaplayan hayvan çalışmaları yürütülmedi, 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 enteritisin sistemik bir etki olma olasılığını destekler.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddeler

Mannitol

Sodyum hidroksit (pH 7.7)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, FLUDARA başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 ay'dır.

FLUDARA çözeltisi hazırlandıktan sonra 8 saat içinde kullanılmalıdır.

FLUDARA antimikrobiyal koruyucu içermediğinden, hazırlanan çözeltinin sterilitesinin korunmasına dikkat edilmelidir.

6.4. Saklamaya Yönelik Özel Tedbirler

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

6.5. Ambalajın Yapısı ve İçeriği

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 yönetmeliklerine' uygun olarak imha edilmelidir.

FLUDARA hamile personel tarafından hazırlanmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Sağlık Hizmetleri ve Tedavi Ürünleri Tic. Ltd. Şti
Muhittin Üstündağ Caddesi No:31
34718 Koşuyolu
Kadıköy İSTANBUL

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
