

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUDALYM 50 mg İ.V. enjeksiyon/ infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

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 maddeler: Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozu içeren her bir FLUDALYM 50 mg'lık flakon, uygun pH'ı sağlamak için sodyum hidroksit ve 50 mg mannitol içermektedir. (Bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yardımcı maddelerin tümü için bkz bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti tozu.
Sulandırmaya hazır beyaz yada beyaza yakın liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

FLUDALYM 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.

FLUDALYM 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:

FLUDALYM sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır. Fludarabin fosfat'ın paravenöz uygulanmasıyla ilgili ciddi lokal advers reaksiyonların görüldüğü vakalar bildirilmemiştir. Ancak, maksatsız paravenöz uygulamadan kaçınılmalıdır.

FLUDALYM, antineoplastik tedavide deneyimli yetkili bir hekimin gözetimi altında tatbik edilmelidir. Önerilen doz, intravenöz uygulama şeklinde 5 müteakip gün için, her gün 25 mg fludarabin fosfat / m² vücut yüzeyidir. Kürler 28 günlük aralarla tekrarlanır.

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 dak'da verilmelidir.

Tedavi süresi, tedavinin başarısına ve ilaca olan tolerabiliteye bağlıdır.

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

Lg-NHL'lı hastalarda FLUDALYM 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 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 FLUDALYM tedavisi kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

FLUDALYM, 18 yaş altındaki çocuklarda ilgili etkinlik ve güvenlik 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 klirensi < 30 ml/dak olan, renal yetmezlik bulunan hastalar
- Dekompanse hemolitik anemi

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Nörotoksisite

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.

FLUDALYM'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

FLUDALYM 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 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, fludarabin fosfat tedavisinin başında hematolojik yetersizlik arz etmektedir. Kümülatif miyelosupresyonun oluşması mümkündür. Kemoterapi sonucu oluşan miyelosupresyon çoğu zaman geri dönüşümlü olsa dahi, FLUDALYM uygulaması özenli bir hematolojik takip gerektirmektedir.

FLUDALYM 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 ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu açıdan FLUDALYM 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 ölümlü 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, fludarabin fosfat ile tekrar tedavi edildiklerinde, hemolitik olay da tekrarlanır.

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

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

- 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/dak).

FLUDALYM 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 FLUDALYM kontrendikedir.

- Yaşlılar

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

- Gebelik

Gerekli olmadıkça FLUDALYM 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, FLUDALYM 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

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

- **Aşılama**

FLUDALYM tedavisi sırasında ve sonrasında canlı aşularla aşılamadan kaçınılmalıdır.

- **Başlangıç FLUDALYM tedavisinden sonra tekrar tedavi seçenekleri**

Öncelikle FLUDALYM'e cevap veren hastaların, yeniden FLUDALYM tedavisine cevap verme şansları yüksektir. Başlangıç FLUDALYM 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 FLUDALYM 1 mmol'den daha az sodyum (23 mg) ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Enjeksiyon/infüzyon için hazır olan 50 mg toz içeren her bir flakon FLUDALYM, 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 (deoksikoformisin) kombine kullanıldığı, refrakter kronik lenfositik lösemide (KLL), kabul edilemez sıklıkta ölümcül pulmoner toksisite saptanmıştır. Bu bakımdan FLUDALYM'in pentostatin ile birlikte kullanılmaması önerilmektedir.

FLUDALYM'in 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, fludarabin fosfatın 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.

FLUDALYM, 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 embriyolethal ve teratojenik potansiyeli olduğunu göstermiştir. Farelerdeki klinik öncesi veriler fludarabin fosfat ve/veya metabolitlerinin fetoplasenta bariyerini geçebildiğini göstermiştir. (bkz. 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Bölümü)
Fludarabin fosfat'ın 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. Fludarabin fosfatın gerek monoterapisi gerek kombine tedavisi sonucunda erken düşük rapor edilmiştir.

FLUDALYM 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.

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

FLUDALYM emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

FLUDALYM'in üreme yeteneği / fertilité üzerine etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler

FLUDALYM, 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

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.

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 ≥1/10	Yaygın ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 ila <1/100	Seyrek ≥1/10000 ila <1/1000	Bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
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 alkilleyici 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	Çok Yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$	Seyrek $\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$	Bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
MedDRA					
Bağıışıklık 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, hipertüremi, 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	Öksürtük		Pulmoner toksisite (dispne, pulmoner fibrozis, pnömoni)		

Organ Sistem Sınıflaması MedDRA	Çok Yaygın ≥1/10	Yaygın ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 ila <1/100	Seyrek ≥1/10000 ila <1/1000	Bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, kusma, diyare	Stomatit	Pankreatik enzim anormalliği		
Hepatobilyer bozukluklar			Hepatik enzim anormalliği		
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 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.

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 nötrojeni ile de alakalıdır.

FLUDALYM'in 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

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 2F-ara A'ya defosforilize olur, hücrelere alınır ve intrasellüler deoksitidin 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 hücresi 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 (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, nütropeni 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 m^2 başına 25 mg 2F-ara-AMP'nin 30 dakikalık infüzyonunu hemen takiben 2F-ara-A'nın ortalama plazma konsantrasyonu $3,5 - 3,7 \mu M$ olarak saptanmıştır. 5. dozdan sonra, infüzyonun sonunda, benzer 2F-ara-A seviyeleri, $4,4-4,8 \mu M$ 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./m^2 ($2,2 \text{ ml/dak./kg}$) ve ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 83 l/m^2 ($2,4 \text{ l/kg}$) 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 yiyeceklerle alındığında 2F-ara- AMP'nin peroral dozundan sonra sistemik yararlanımında (EAA)

hafif bir artış (< %10), maksimal plazma seviyelerinde (Cmax) hafif bir azalma ve maksimal plazma seviyesine ulaşmada gecikme gözlemlenir; terminal yarı-ömrü etkilenmemektedir.

- 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. 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 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.

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 ter bezlerini 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 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 görülsede genel olarak fludarabin fosfatın 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 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. "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 arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, gen mutasyon tayinlerinde ve erkek farede yapılan dominant letal testinde negatif 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, 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 yapılsa 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
Sodyum hidroksit (pH değerini 7.7 olarak ayarlamak için)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, FLUDALYM başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 18 ay'dır.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

5 adet 50 mg fludarabin fosfat içeren 5 ml'lik flakon (polipropilen diskli metal kapak ve bromobütillik lastik tıpa ile Tip I renksiz cam) içeren ambalaj içerisinde bulunmaktadır.

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

FLUDALYM hamile personel tarafından hazırlanmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İlaçları A.Ş.

Gültepe Mah., Polat İş Merkezi 34394 Levent/Şişli İstanbul

Tel: 0 212 316 67 00

Fax: 0 212 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI

132/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-