

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fludara  
10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 filmom obalená tableta obsahuje 10 mg fludarabínium-fosfát.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 74,75 mg.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Lososovo ružové tablety kapsulového tvaru, označené na jednej strane „LN“ v pravidelnom šesťuholníku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) B-bunkového typu s dostatočnou rezervou kostnej drene.

Primárna liečba CLL Fludarou sa má začať iba u dospelých pacientov s pokročilým ochorením v štádiu III/IV podľa Raia (štádiu C podľa Bineta) alebo štádiu I/II podľa Raia (štádiu A/B podľa Bineta), pokiaľ má pacient príznaky spojené s ochorením alebo je dokázaná jeho progresia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná denná perorálna dávka je 40 mg fludarabínium-fosfátu/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Podáva sa perorálne, denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní; tento cyklus sa opakuje každých 28 dní. Táto dávka zodpovedá 1,6 násobku odporúčenej intravenózne dávky fludarabínium-fosfátu (25 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela na deň).

Nasledujúca tabuľka poskytuje návod na určenie počtu podávaných tabliet Fludara:

<b>Plocha povrchu tela (PPT)</b> <b>(m<sup>2</sup>)</b>	<b>Vypočítaná celková denná dávka na základe PPT (zaokrúhľená smerom hore alebo dole na celé číslo)</b> <b>(mg/deň)</b>	<b>Počet tabliet na deň (celková denná dávka)</b>
0,75 – 0,88	30 – 35	3 (30 mg)
0,89 – 1,13	36 – 45	4 (40 mg)
1,14 – 1,38	46 – 55	5 (50 mg)

1,39 – 1,63	56 – 65	6 (60 mg)
1,64 – 1,88	66 – 75	7 (70 mg)
1,89 – 2,13	76 – 85	8 (80 mg)
2,14 – 2,38	86 – 95	9 (90 mg)
2,39 – 2,50	96 – 100	10 (100 mg)

Dĺžka liečby závisí od úspešnosti terapie a od znášanlivosti lieku pacientom. Fludara sa má podávať, pokiaľ sa nedosiahne najlepšia odpoveď na liečbu (kompletná alebo čiastočná remisia, obvyčajne 6 cyklov). Potom sa má liečba prerušiť.

Úpravy dávok sa pri prvom liečebnom cykle (na začiatku terapie Fludarou) neodporúčajú, výnimku tvoria pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri „Pacienti so zníženou funkciou obličiek“).

Pacienti liečení Fludarou musia byť starostlivo sledovaní z hľadiska odpovede na liečbu a z hľadiska toxicity.

Podľa pozorovanej hematologickej toxicity sa musí starostlivo upravovať individuálne dávkovanie.

Ak sú na začiatku nasledujúceho liečebného cyklu počty krvných buniek príliš nízke pre podanie odporúčanej dávky a je prítomná myelosupresia súvisiaca s liečbou, plánovaný liečebný cyklus sa má odložiť, až kým nebude počet granulocytov vyšší ako  $1,0 \times 10^9/l$  a počet trombocytov vyšší ako  $100 \times 10^9/l$ . Terapia sa má odložiť maximálne na dobu 2 týždňov. Ak sa počty granulocytov a trombocytov po 2 týždňoch odkladu liečby neupravujú, dávka sa má znížiť podľa navrhovaných úprav dávky v tabuľke uvedenej nižšie.

<b>Granulocyty a/alebo trombocyty (<math>10^9/l</math>)</b>		<b>Dávka fludarabínium-fosfátu</b>
0,5 – 1,0	50 – 100	30 mg/m <sup>2</sup> /deň
< 0,5	< 50	20 mg/m <sup>2</sup> /deň

Dávka sa nemusí znižovať, ak trombocytopenia súvisí s ochorením.

Ak pacient po 2 cykloch neodpovedá na liečbu a neprejavila sa u neho žiadna alebo len nízka hematologická toxicita, v nasledujúcich liečebných cykloch možno zvážiť opatrnú úpravu dávky smerom k vyšším dávkam fludarabínium-fosfátu.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí dávka lieku upraviť. Ak je klírens kreatinínu v rozmedzí 30 – 70 ml/min, dávka sa má znížiť až do 50 %. Takíto pacienti sa musia starostlivo hematologicky monitorovať kvôli zachyteniu toxicity (pozri časť 4.4.). Liečba Fludarou je kontraindikovaná, ak je klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min (pozri časť 4.3).

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

O podávaní Fludary pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne informácie. Týmto pacientom sa má Fludara podávať so zvýšenou opatrnosťou.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť liečby Fludarou sa u detí vo veku do 18 rokov nestanovila. Preto sa použitie Fludary u detí neodporúča.

### *Starší ľudia*

Informácie použitia Fludary u starších ľudí (> 75 rokov) sú obmedzené, preto je nutná opatrnosť pri podávaní Fludary týmto pacientom.

U pacientov starších ako 65 rokov sa musí stanoviť klírens kreatinínu (pozri „Pacienti s poruchou funkcie obličiek“ a časť 4.4).

### Spôsob podávania

Fludaru má predpisovať kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s protinádorovou liečbou.

Filmom obalené tablety sa môžu užívať nalačno alebo s jedlom. Prehltajú sa celé a zapíjajú vodou. Nemajú sa lámať ani rozhrýzť.

### *Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom*

Pokyny na zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 30 ml/min.
- Dekompenzovaná hemolytická anémia.
- Laktácia.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

- Myelosupresia

U pacientov liečených Fludarou bola hlásená závažná myelosupresia, najmä anémia, trombocytopénia a neutropénia. V intravenózných štúdiách počas fázy I u dospelých pacientov so solidnými nádormi bol medián doby potrebnej na dosiahnutie najnižšieho počtu granulocytov 13 dní (rozmedzie 3 – 25 dní) a medián doby na dosiahnutie najnižšieho počtu trombocytov 16 dní (rozmedzie 2 – 32). Väčšina pacientov mala hematologické poškodenie už na začiatku terapie, buď ako následok ochorenia alebo ako následok predchádzajúcej myelosupresívnej liečby.

Môže sa vyskytnúť kumulatívna myelosupresia. Aj keď je táto chemoterapiou vyvolaná myelosupresia často reverzibilná, podávanie fludarabínium-fosfátu vyžaduje starostlivé hematologické monitorovanie.

Fludarabínium-fosfát je silné antineoplastické liečivo s potenciálne signifikantnými toxickými nežiaducimi účinkami. U liečených pacientov sa musia prísne sledovať príznaky hematologickej a nehematologickej toxicity. Odporúča sa periodicky vyšetřovať krvný obraz kvôli zachyteniu vývoja anémie, neutropénie a trombocytopénie.

U dospelých pacientov sa hlásilo niekoľko prípadov trojlíniovej hypoplázie alebo aplázie kostnej drene majúcej za následok pancytopéniu, niekedy s následným úmrtím. Dĺžka klinicky významnej cytopénie v hlásených prípadoch bola od približne 2 mesiacov po približne 1 rok. Tieto epizódy sa prejavili u v minulosti liečených i neliečených pacientov.

Ako pri iných cytotoxických liečivách, aj pri fludarabínium-fosfáte musí byť pri uvažovaní o ďalšom odbere hematopoetických kmeňových buniek zvýšená pozornosť.

- Autoimunitné ochorenia

Bez ohľadu na predchádzajúcu anamnézu autoimunitných ochorení alebo na výsledky Coombsovho testu boli počas liečby Fludarou alebo po nej hlásené život ohrozujúce a niekedy smrteľné autoimunitné stavy (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyvinula hemolytická anémia, sa po opätovnom použití Fludary objaví hemolytický proces znovu.

U pacientov liečených Fludarou sa musia pozorne monitorovať znaky hemolýzy.

V prípade vzniku hemolýzy sa odporúča liečbu Fludarou prerušiť. Najčastejším liečebným opatrením pri autoimunitnej hemolytickej anémii je krvná transfúzia (ožiarenej krvi, pozri nižšie) a adrenokortikoidné lieky.

- Neurotoxicita

Účinok Fludary na centrálny nervový systém pri jej chronickom podávaní nie je známy.

V niektorých štúdiách však pacienti znášali odporúčané dávky podávané intravenózne relatívne dlho, takže im bolo podaných až 26 cyklov liečby.

U pacientov sa musia starostlivo sledovať príznaky neurologických účinkov.

V štúdiách zameraných na určenie rozsahu dávok u pacientov s akútnou leukémiou bolo používanie vysokých intravenózných dávok Fludary spojené so závažnými neurologickými nežiaducimi účinkami, vrátane slepoty, kómy a smrti. Symptómy sa objavili 21 – 60 dní od poslednej dávky. Táto silná toxicita na centrálny nervový systém sa prejavila u 36 % pacientov liečených intravenózne dávkami približne 4-krát vyššími (96 mg/m<sup>2</sup>/deň počas 5 – 7 dní), než je odporúčaná dávka.

U pacientov liečených dávkami v rozsahu dávok odporúčaných na terapiu chronickej lymfocytovej leukémie a Lg-NHL sa silná toxicita na CNS objavovala zriedkavo (kóma, záchvaty a agitácia) alebo menej často (zmätenosť) (pozri časť 4.8).

Po uvedení lieku na trh sa výskyt neurotoxicity hlásil i skôr alebo neskôr ako v klinických štúdiách.

Podávanie Fludary sa môže spájať s leukoencefalopatiou (LE), akútnou toxickou leukoencefalopatiou (ATL) alebo syndrómom reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS). Tieto sa môžu objaviť:

- pri odporúčanej dávke:
  - o ak sa Fludara podá po liečbe liekmi, u ktorých je známa súvislosť s LE, ATL alebo RPLS, alebo v kombinácii s nimi,
  - o alebo ak sa Fludara podá pacientom s inými rizikovými faktormi ako kraniálne alebo celotelové ožiarenie, transplantácia hematopoetických buniek, reakcia štepu proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease), porucha funkcie obličiek alebo hepatálna encefalopatia,
- pri dávkach vyšších ako je odporúčaná dávka.

Symptómami LE, ATL alebo RPLS môžu byť: bolesť hlavy, nauzea a vracanie, záchvaty, poruchy zraku ako je strata videnia, zmenené zmyslové vnímanie (vrátane kómy) a fokálne neurologické deficity (vrátane straty zmyslového vnímania). Ďalšie účinky môžu zahŕňať zápal zrakového nervu a papilitídu, zmätenosť, spavosť, zmenu duševného stavu, agitáciu, demyelinizáciu, transverzálnu myelitídu, paraparézu/kvadruparézu, svalovú spasticitu a inkontinenciu.

LE, ATL alebo RPLS môžu byť irreverzibilné, život ohrozujúce alebo smrteľné.

Vždy, keď je podozrenie na LE, ATL alebo RPLS, liečba fludarabínom sa má ukončiť. Pacienti majú byť monitorovaní a majú podstúpiť zobrazenie mozgu, prednostne MRI. Ak sa diagnóza potvrdí, terapia fludarabínom sa má natrvalo ukončiť.

- Syndróm z rozpadu nádoru

U pacientov s CLL s veľkými nádorovými masami bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome). Keďže Fludara môže vyvolať odpoveď už v prvý týždeň liečby, u pacientov s rizikom

vzniku tejto komplikácie je potrebné urobiť preventívne opatrenia a počas prvého cyklu liečby možno odporúčať hospitalizáciu.

- Reakcia štepu proti hostiteľovi spojená s transfúziou

U pacientov liečených Fludarou bola po transfúzii neožiarenej krvi pozorovaná s transfúziou spojená reakcia štepu proti hostiteľovi („graft versus host“- reakcia vyvolaná transfúziou imunokompetentných lymfocytov proti hostiteľovi), veľmi často so smrteľným koncom. Na minimalizáciu rizika s transfúziou spojené reakcie štepu proti hostiteľovi preto musia pacienti, ktorí sú liečení alebo boli v minulosti liečení Fludarou, a vyžadujú podanie krvnej transfúzie, dostať iba ožiarenú krv.

- Rakovina kože

U niektorých pacientov bolo počas liečby Fludarou alebo po nej hlásené zhoršenie alebo exacerbácia už existujúcich kožných karcinomatózných lézií, ako aj nové prepuknutie rakoviny kože.

- Zlý celkový zdravotný stav

Pacientom s celkovým zlým zdravotným stavom sa má Fludara podávať so zvýšenou opatrnosťou a len po starostlivom zvážení prínosu a rizika liečby. Toto sa týka predovšetkým pacientov so závažnou poruchou funkcie kostnej drene (trombocytopenia, anémia a/alebo granulocytopenia), s imunodeficienciou alebo s oportúnnou infekciou v anamnéze.

- Porucha funkcie obličiek

Celkový telesný klírens hlavného metabolitu v plazme 2-F-ara-A koreluje s klírensom kreatinínu, čo poukazuje na význam exkrécie obličkami pre elimináciu tejto látky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je zvýšená celková telesná expozícia (AUC) 2F-ara-A. O pacientoch s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 70 ml/min) sú dostupné len obmedzené klinické údaje.

Pacientom s nedostatočnosťou obličiek sa Fludara musí podávať s opatrnosťou. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 30 – 70 ml/min) sa dávka musí znížiť až o 50 % a pacienta treba dôkladne sledovať. Liečba Fludarou je kontraindikovaná, ak je klírens kreatinínu < 30 ml/min (pozri časť 4.3).

- Starší ľudia

Informácie o použití Fludary u starších ľudí (> 75 rokov) sú obmedzené, preto je nutná opatrnosť pri podávaní Fludary týmto pacientom.

U pacientov starších ako 65 rokov sa musí pred začiatkom liečby stanoviť klírens kreatinínu (pozri „Porucha funkcie obličiek“ a časť 4.2).

- Gravidita

Bolo preukázané, že fludarabínium-fosfát je genotoxický. Tiež sa preukázalo, že fludarabínium-fosfát je embryotoxický aj fetotoxický u králikov a potkanov (pozri časť 5.3). Fludara môže zapríčiniť poškodenie plodu, ak sa podá tehotným ženám. Fludara sa preto nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži potenciálne riziká pre plod.

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú Fludaru, musia byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu, a v prípade, ak otehotnejú, aby okamžite informovali ošetrojúceho lekára (pozri časti 4.6 a 5.3).

- Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxické riziko fludarabínium-fosfátu, musia ženy vo fertilnom veku počas liečby Fludarou a minimálne 6 mesiacov po jej ukončení používať účinné antikoncepčné opatrenia. Pacienti mužského pohlavia musia používať účinné metódy antikoncepcie a musia byť poučení, že počas liečby Fludarou a minimálne 3 mesiace po jej ukončení nesmú splodiť dieťa (pozri časť 4.6).

- **Vakcinácia**

Počas liečby a po liečbe Fludarou sa nesmie očkovať živými vakcínami.

- **Možnosti opätovnej liečby po úvodnej liečbe Fludarou**

U pacientov neodpovedajúcich na liečbu Fludarou sa musí zabrániť prechodu úvodnej liečby z Fludary na chlorambucil, pretože sa ukázalo, že väčšina pacientov rezistentných na Fludaru je rezistentných aj na chlorambucil.

- **Prechod na Fludaru i.v.**

Pozorovaná frekvencia nevoľnosti alebo vracania bola vyššia pri použití prípravku pre perorálne podávanie než pre intravenózne podávanie. Pokiaľ tieto nepriaznivé prejavy predstavujú trvalý klinický problém, odporúča sa prejsť na používanie prípravku určeného na intravenózne podávanie.

- **Pomocné látky**

Každá 10 mg filmom obalená tableta Fludary obsahuje 74,75 mg monohydrátu laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Fludara obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri používaní intravenózne Fludary v kombinácii s pentostatínom (deoxykoformycínom) pri liečbe refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) sa v klinickom hodnotení pozoroval neakceptovateľne vysoký výskyt fatálnej pľúcnej toxicity. Preto sa používanie Fludary v kombinácii s pentostatínom neodporúča.

Terapeutická účinnosť Fludary môže byť znížená dipyridamolom a inými inhibítormi vychytávania adenozinu.

Klinické štúdie a experimenty *in vitro* ukázali, že použitie Fludary v kombinácii s cytarabínom môže zvyšovať intracelulárnu koncentráciu a intracelulárnu expozíciu Ara-CTP (aktívny metabolit cytarabínu) v leukemických bunkách. Plazmatické koncentrácie Ara-C a rýchlosť eliminácie Ara-C neboli ovplyvnené.

Pri klinickom hodnotení neboli farmakokinetické parametre po perorálnom podaní významne ovplyvnené súbežným príjmom potravy (pozri časť 5.2).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien.

Ženy vo fertilnom veku musia byť informované o potenciálnom riziku pre plod.

Vzhľadom na genotoxické riziko fludarabínium-fosfátu, musia ženy vo fertilnom veku počas liečby a minimálne 6 mesiacov po jej ukončení dodržiavať antikoncepčné opatrenia. Pacienti mužského

pohlavia musia používať účinné metódy antikoncepcie a musia byť poučení, že počas liečby Fludarou a minimálne 3 mesiace po jej ukončení nesmú splodiť dieťa (pozri časť 4.4).

### Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití fludarabínium-fosfátu u gravidných žien. Bolo preukázané, že fludarabínium-fosfát je genotoxický. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Fludara môže zapríčiniť poškodenie plodu, ak sa podá tehotným ženám. Fludara sa preto nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži potenciálne riziká pre plod.

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú Fludaru, musia byť poučené, aby sa vyhli otehotneniu, a v prípade, ak otehotnejú, aby okamžite informovali ošetrojúceho lekára (pozri časť 5.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa fludarabínium-fosfát alebo jeho metabolity vylučuje u človeka do materského mlieka.

Predklinické údaje však ukázali, že fludarabínium-fosfát a/alebo metabolity prechádzajú z krvi matky do materského mlieka.

Z dôvodu možnosti závažných nežiaducich reakcií na Fludaru u dojčených detí, je Fludara počas dojčenia kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Fludara má vplyv na fertilitu u mužov aj u žien. Pacientkám, ktoré plánujú tehotenstvo sa odporúča, aby pred začiatkom liečby Fludarou vyhľadali genetické poradenstvo. Pred liečbou Fludarou musia pacienti mužského pohlavia vyhľadať poradenstvo o možnostiach zachovania plodnosti.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Fludara môže znižovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, keďže sa napr. pozorovala únava, slabosť, poruchy zraku, zmätenosť, agitácia a záchvaty.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe skúseností s používaním Fludary medzi najčastejšie nežiaduce udalosti patrí myelosupresia (neutropénia, trombocytopénia a anémia), infekcia vrátane pneumónie, kašeľ, horúčka, únava, slabosť, nauzea, vracanie a hnačka. K ostatným často hláseným udalostiam patrí triaška, edémy, malátnosť, periférna neuropatia, poruchy zraku, anorexia, mukozitída, stomatitída a kožná vyrážka.

U pacientov liečených Fludarou sa pozorovali závažné oportúnne infekcie. Ako následok závažných nežiaducich udalostí boli hlásené prípady úmrtia.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie vychádzajú z údajov z klinických štúdií bez ohľadu na príčinnú súvislosť s Fludarou. Zriedkavé nežiaduce reakcie boli identifikované predovšetkým po uvedení lieku na trh.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	
-----------------------------------	--------------------------------	--	--	--	--

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až &lt; 1/10)</b>	<b>Menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až &lt; 1/100)</b>	<b>Zriedkavé (<math>\geq 1/10\ 000</math> až &lt; 1/1\ 000)</b>	
<b>Infekcie a nákazy</b>	infekcie/oportúnne infekcie (ako reaktivácia latentného vírusu, napr. progresívna multifokálna leukoencefalopatia, vírus Herpes zoster, Epsteinov-Barrovej vírus), pneumónia			lymfoproliferatívna porucha (súvisiaca s EBV)	
<b>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia (súvisiaca najmä s predchádzajúcou, súbežnou alebo následnou liečbou alkylačnými látkami, inhibítormi topozomerázy alebo ožarovaním)			
<b>Poruchy krvi a lymfatickeho systému</b>	neutropénia, anémia, trombocytopenia	myelosupresia			
<b>Poruchy imunitného systému</b>			autoimunitná porucha (vrátane autoimunitnej hemolytickej anémie, Evansovho syndrómu, trombocytopenickej purpury, získanej hemofílie, pemfigu)		



<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Veľmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Menej časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Zriedkavé (≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b>	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		anorexia	syndróm z rozpadu nádoru (vrátane zlyhania obličiek, metabolickej acidózy, hyperkaliémie, hypokalciémie, hyperurikémie, hematurie, urátovej kryštalurie, hyperfosfatémie)		
<b>Poruchy nervového systému</b>		periférna neuropatia	zmätenosť	kóma, záchvaty, agitácia	
<b>Poruchy oka</b>		porucha zraku		slepota, optická neuritída, optická neuropatia	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>				zlyhanie srdca, arytmia	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	kašeľ		pulmonálna toxicita (vrátane pulmonálnej fibrózy, intersticiálnej pneumónie, dyspnoe)		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nauzea, vracanie, hnačka	stomatitída	gastrointestinálna hemorágia, hodnoty pankreatických enzýmov mimo normy		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			hodnoty pečeňových enzýmov mimo normy		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vyrážka		rakovina kože, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellovho typu), Stevensov-Johnsonov syndróm	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	horúčka, únava, slabosť	edém, mukozitída, triaška, malátnosť			

Na opis určitej nežiaducej udalosti je uvedený najvhodnejší termín MedDRA. Synonymá alebo príbuzné stavy uvedené nie sú, avšak majú sa tiež zohľadniť. Uvádzanie odborných názvov nežiaducich udalostí je založené na verzii MedDRA 12.0.

V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh s neznámou frekvenciou výskytu:

#### **Poruchy nervového systému:**

- krvácanie v mozgu,
- leukoencefalopatia (LE) (pozri časť 4.4),
- akútna toxická leukoencefalopatia (ATL) (pozri časť 4.4),
- syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) (pozri časť 4.4).

#### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

- krvácanie v pľúcach.

#### **Poruchy obličiek a močových ciest**

- hemoragická cystitída.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).**

## **4.9 Predávkovanie**

Vysoké dávky Fludary boli spojené s leukoencefalopatiou, akútnou toxickou leukoencefalopatiou alebo syndrómom reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS). Symptómy môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, záchvaty, poruchy zraku ako sú strata zraku, zmenené zmyslové vnímanie a fokálne neurologické deficity. Ďalšie prejavy predávkovania sú zápal zrkového nervu a papilitída, zmätenosť, spavosť, agitácia, paraparéza/kvadruparéza, svalová spasticita a inkontinencia, ireverzibilná toxicita pre centrálny nervový systém, charakterizovaná neskoršou slepotou, kómou a smrťou. Vysoké dávky súvisia tiež so závažnou trombocytopéniou a neutropéniou v dôsledku supresie kostnej drene.

Na predávkovanie Fludary neexistuje špecifické antidotum. Liečba pozostáva z prerušenia podávania lieku a podpornej terapie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, analógy purínov, ATC kód: L01BB05.

#### Mechanizmus účinku

Fludara obsahuje fludarabínium-fosfát, vo vode rozpustný fluorovaný analóg nukleotidu antivirotika vidarabínu, 9-beta-D-arabinoofuranozyladenínu (ara-A), ktorý je relatívne rezistentný na deamináciu adenzindeaminázou.

Fludarabínium-fosfát sa rýchlo defosforyluje na 2F-ara-A, ktorý je vychytávaný bunkami a potom vnútri bunky fosforylovaný deoxycytidínkinázou na aktívny trifosfát, 2F-ara-ATP. Ukázalo sa, že

tento metabolit inhibuje ribonukleotidreduktázu, DNA polymerázu alfa, delta a epsilon, DNA primázu a DNA ligázu, a tým inhibuje syntézu DNA. Ďalej dochádza k čiastočnej inhibícii RNA polymerázy II a následnému zníženiu syntézy proteínov.

Aj keď niektoré aspekty mechanizmu účinku 2F-ara-ATP sú ešte nejasné, predpokladá sa, že vplyv na syntézu DNA, RNA a proteínov súhrnne prispieva k inhibícii bunkového rastu, dominujúcim momentom je pritom inhibícia syntézy DNA. Navyše *in vitro* štúdie preukázali, že pôsobením 2F-ara-A na lymfocyty CLL sa vyvolá rozsiahla fragmentácia DNA a odumieranie buniek, charakterizované apoptózou.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická štúdia fázy III u pacientov s predtým neliečenou B-bunkovou chronickou lymfatickou leukémiou, porovnávajúca liečbu Fludarou (195 pacientov) verzus chlorambucil (199 pacientov) v dávke 40 mg/m<sup>2</sup> počas 4 týždňov priniesla nasledovné výsledky: u pacientov v skupine liečenej Fludarou boli po liečbe Fludarou v prvej línii štatisticky významne vyšší výskyt celkovej odpovede a kompletnej odpovede v porovnaní s chlorambucilom (61,1 % oproti 37,6 % a 14,9 % oproti 3,4 % v tomto poradí); štatisticky významne dlhšie trvanie odpovede (19 mesiacov oproti 12,2 mesiaca) a času do progresie (17 mesiacov oproti 13,2 mesiaca). Medián prežívania u týchto dvoch skupín pacientov bol 56,1 mesiacov pri Fludare a 55,1 mesiacov pri chlorambucile, nevýznamný rozdiel sa takisto našiel u stavu výkonnosti. Pomer pacientov s výskytom toxických následkov bol medzi Fludarou (89,7 %) a chlorambucilom (89,9 %) porovnateľný. Kým rozdiel v celkovom výskyte hematologických toxických následkov medzi uvedenými dvomi liečenými skupinami nebol významný, významne väčšia časť pacientov liečeným Fludarou mala oproti chlorambucilu toxicitu bielych krviniek ( $p=0,0054$ ) a lymfocytov ( $p=0,0240$ ). Podiely pacientov s výskytom nevoľnosti, vracania a hnačky boli u pacientov, liečených Fludarou, významne nižšie ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$  a  $p=0,0489$ , v tomto poradí) než pri chlorambucile. Taktiež výskyt toxického pôsobenia na pečeň sa hlásil u významne ( $p=0,0487$ ) menšej časti pacientov v skupine s Fludarou oproti skupine s chlorambucilom.

Pacienti, ktorí na začiatku odpovedali na liečbu Fludarou, majú vyhliadku odpovedať na monoterapiu Fludarou znovu.

Randomizovaná klinická štúdia s Fludarou, v porovnaní s liečbou cyklofosfamidom, adriamycínom a prednizolónom (CAP), u 208 pacientov s CLL (štádium B alebo C podľa Bineta), priniesla v podskupine 103 predliečených pacientov nasledovné výsledky: celkový podiel odpovedí a podiel kompletných odpovedí boli vyššie pri Fludare ako pri CAP (45 % v porovnaní s 26 % a 13 % oproti 6 %, v tomto poradí); trvanie odpovede a celkové prežívanie boli pri podávaní Fludary a CAP podobné. V priebehu stanovenej 6 mesačnej liečby bol počet prípadov úmrtia 9 pri Fludare a 4 pri použití CAP.

Post-hoc analýzy, ktoré využívali iba údaje z liečby do 6 mesiacov od jej začiatku, ukázali v podskupine predliečených pacientov Binetovho štádia C rozdiel medzi krivkami prežívania pre Fludaru a CAP, a to v prospech CAP.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetika fludarabínu (2F-ara-A) v plazme a v moči

Farmakokinetika fludarabínu (2F-ara-A) sa študovala po intravenóznom podaní rýchlej bolusovej dávky a krátkodobej infúzie, ako aj po dlhodobej infúzii. Farmakokinetika fludarabínu (2F-ara-A) sa sledovala tiež po perorálnom podaní fludarabínium-fosfátu (Fludara, 2F-ara-AMP).

Medzi farmakokinetikou 2F-ara-A a účinnosťou liečby u pacientov s rakovinou sa nenašiel priamy vzťah.

Avšak výskyt neutropénie a zmeny hematokritu naznačujú, že cytotoxicita fludarabínium-fosfátu tlmí hematopoézu v závislosti od dávky.

### Distribúcia a biotransformácia

2F-ara-AMP je vo vode rozpustný prekurzor fludarabínu (2F-ara-A), ktorý sa v ľudskom organizme rýchlo a kvantitatívne defosforyluje na nukleozid fludarabínu.

Ďalší metabolit, 2F-ara-hypoxantín, ktorý u psov predstavuje hlavný metabolit, sa u človeka pozoroval iba v malom množstve.

Po jednorazovej infúzii 2F-ara-AMP v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> počas 30 minút pacientom s rakovinou dosahuje 2F-ara-A na konci infúzie priemernú maximálnu koncentráciu v plazme 3,5 až 3,7 μmol. Zodpovedajúce hladiny 2F-ara-A po piatej dávke ukázali miernu akumuláciu s priemernými maximálnymi koncentraciami v plazme na konci infúzie 4,4 – 4,8 μmol. Počas 5-dňového liečebného cyklu sa minimálne hladiny 2F-ara-A zvyšovali asi dvojnásobne. Akumuláciu 2F-ara-A po viacerých cykloch liečby možno vylúčiť. Postmaximálne hladiny klesali v troch dispozičných fázach, pričom iníciaľný polčas bol približne 5 minút, stredný polčas bol 1 – 2 hodiny a terminálny polčas bol asi 20 hodín.

Porovnanie výsledkov štúdií farmakokinetiky 2F-ara-A ukázalo priemerný celkový plazmatický klírens (CL) 79 ± 40 ml/min/m<sup>2</sup> (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) a priemerný distribučný objem (V<sub>ss</sub>) 83 ± 55 l/m<sup>2</sup> (2,4 ± 1,6 l/kg). Údaje vykazujú veľkú interindividuálnu variabilitu. Po intravenóznom a perorálnom podaní fludarabínium-fosfátu sa plazmatické hladiny 2F-ara-A a plocha pod krivkou plazmatických hladín v čase zvyšujú lineárne s dávkou, kým polčasy, plazmatický klírens a distribučný objem zostávajú konštantne nezávislé na dávke, čo poukazuje na lineárnu závislosť od dávky.

Po perorálnom podaní fludarabínium-fosfátu sa maximálne plazmatické hladiny 2F-ara-A dosahujú 1-2 hodiny po podaní a predstavujú približne 20 – 30 % zodpovedajúcich intravenózných hladín na konci infúzie. Priemerná systémová dostupnosť 2F-ara-A bola po jednorazovom a opakovanom podaní 50 – 65 % a bola podobná po podaní roztoku alebo tablety s okamžitým uvoľňovaním liečiva. Po perorálnom užití 2F-ara-AMP súčasne s jedlom sa pozorovalo mierne zvýšenie (< 10 %) systémovej dostupnosti (AUC), mierne zníženie maximálnych plazmatických koncentrácií (C<sub>max</sub>) 2F-ara-A a oddialenie času nástupu C<sub>max</sub>; terminálny polčas nebol ovplyvnený.

### Eliminácia

Eliminácia 2F-ara-A sa uskutočňuje hlavne obličkami. 40 – 60 % intravenózne podanej dávky sa vylúči močom. Štúdie na laboratórnych zvieratách s <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP ukázali úplne vylúčenie rádioaktívne označenej látky močom. Iný metabolit 2F-ara-hypoxantín, čo je hlavný metabolit u psov, sa u ľudí našiel len v malom množstve.

#### • Charakteristiky u pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú znížený celkový telesný klírens, čo poukazuje na potrebu zníženia dávky. Štúdie *in vitro* s ľudskými plazmatickými proteínmi neukázali žiadnu výraznú tendenciu 2F-ara-A viazať sa bielkoviny.

### Farmakokinetika fludarabínium-trifosfátu v bunke

2F-ara-A sa aktívne transportuje do leukemických buniek, kde sa potom refosforyluje na monofosfát a následne na di- a trifosfát. Trifosfát 2F-ara-ATP je hlavný vnútrobunkový metabolit a jediný metabolit so známou cytotoxickou aktivitou. Maximálne hladiny 2F-ara-ATP v leukemických lymfocytoch pacientov s CLL mali medián 4 hodiny so značnou variabilitou, s mediánom vrcholových koncentrácií približne 20 μmol. Hodnoty 2F-ara-ATP v leukemických bunkách boli vždy výrazne

vyššie ako maximálne hodnoty 2F-ara-ATP v plazme, čo nasvedčuje akumulácii látky v cieľových miestach. Inkubácia leukemických lymfocytov *in vitro* preukázala lineárny vzťah medzi extracelulárnou expozíciou 2F-ara-A (súčin koncentrácie 2F-ara-A a doby inkubácie) a intracelulárnym znmožením 2F-ara-ATP. Eliminácia 2F-ara-ATP z cieľových buniek má medián hodnôt polčasu 15 a 23 hodín.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

- Systémová toxicita

V štúdiách akútnej toxicity fludarabínium-fosfát spôsoboval v jednorazových dávkach približne o dva poriadky vyšších ako terapeutická dávka symptómy závažnej intoxikácie alebo smrt'. Keďže ide o cytotoxickú látku, boli podľa očakávania ovplyvnené kostná dreň, lymfatické orgány, sliznica v gastrointestinálnom trakte, obličky a semenníky. U pacientov s dávkami bližšie k odporúčaným terapeutickým dávkam (troj- až štvornásobok) sa pozorovali závažné nežiaduce účinky vrátane závažnej neurotoxicity, niekedy fatálnej (pozri časť 4.9).

Štúdie systémovej toxicity po opakovanom podávaní fludarabínium-fosfátu v nadprahových dávkach tiež ukázali očakávané účinky na rýchlo proliferujúce tkanivá. Závažnosť morfológických nálezov sa zvyšovala s dávkou a dĺžkou podávania. Pozorované zmeny boli všeobecne reverzibilné. Dostupné skúsenosti z terapeutického používania ukázali u ľudí v zásade porovnateľný toxikologický profil, avšak pozorovali sa aj ďalšie nežiaduce účinky, ako neurotoxicita (pozri časť 4.8).

- Embryotoxicita

Výsledky intravenózných embryotoxických štúdií na potkanoch a králikoch poukazujú na embryoletalitu a teratogenitu fludarabínium-fosfátu, ktoré sa prejavili malformáciami kostry, úbytkom hmotnosti plodu a post-implantačnými stratami. Z hľadiska malej bezpečnostnej hranice medzi teratogénnymi dávkami u zvierat a terapeutickými dávkami u ľudí, ako aj z analógie s inými antimetabolitmi, pri ktorých sa očakáva zásah do procesu diferenciácie, je terapeutické používanie Fludary u ľudí spojené s relevantným rizikom vzniku teratogenity (pozri časť 4.6).

- Genotoxický potenciál, karcinogenita

Dokázalo sa, že fludarabínium-fosfát spôsobuje poškodenie DNA v teste výmeny sesterských chromatidov, vyvoláva chromozomálne aberácie v cytogenetických testoch *in vitro*, a zvyšuje počet mikronukleov v *in vivo* teste myšiacích mikronukleov. Bol však negatívny pri vyšetreniach génových mutácií a v testoch dominantnej letality u samčiekov myší. Mutagénny potenciál bol teda dokázaný pri somatických bunkách, ale nedokázal sa pri zárodočných bunkách.

Známy účinok fludarabínium-fosfátu na úrovni DNA a výsledky testov mutagenity vytvorili podozrenie na karcinogénny potenciál. Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách zamerané na karcinogenitu, pretože podozrenie na zvýšené riziko vzniku sekundárnych nádorov spôsobených Fludarou môže byť overené výlučne na základe epidemiologických údajov.

- Lokálna znášateľnosť

Po intravenóznom podaní fludarabínium-fosfátu sa podľa výsledkov experimentov na zvieratách neočakáva významná lokálna iritácia v mieste vpichu. Ani v prípade chybného umiestnenia injekcie nebolo po paravenóznom, intraarteriálnom a intramuskulárnom podaní vodného roztoku s obsahom 7,5 mg fludarabínium-fosfátu/ml pozorované relevantné lokálne podráždenie.

V štúdiách na zvieratách boli po intravenóznom aj po intragastrickom podaní pozorované v gastrointestinálnom trakte podobné lézie. Z tohto sa dá predpokladať, že enteritída indukovaná fludarabínium-fosfátom je systémový efekt.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická  
laktóza, monohydrát  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
kroskarmelóza, sodná soľ  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

hypromelóza  
mastenec  
oxid titaničitý (E 171)  
žltý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.  
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Neuchovávajúte v chladničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Každý blister obsahuje 5 filmom obalených tabliet.  
Blister sa skladá z polyamidovej/hliníkovej/polypropylénovej teplom tvarovateľnej fólie, ktorá je pokrytá hliníkovou fóliou. Blistre sú balené v polyetylénovej liekovke s polypropylénovým závitovým bezpečnostným uzáverom s detskou poistkou.

Veľkosť balenia: 15 alebo 20 filmom obalených tabliet v jednej liekovke.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tehotné zamestnankyne nesmú zaobchádzať s Fludarou.

Pri práci treba postupovať podľa národných požiadaviek pre zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi.  
Odpadový materiál sa môže zlikvidovať spálením.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05755-Z1B  
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/04077-Z1B, 2024/00019-Z1A  
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/05319-ZME

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0001/03-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. januára 2003  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. apríla 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024