

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fludarabină Accord 25 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă conține fosfat de fludarabină 25 mg.

Fiecare flacon de 2 ml conține fosfat de fludarabină 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare mililitru conține sodiu <1 mmol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră sau aproape incoloră până la slab galben-brun, lipsită de particule.

pH: 6,0-7,1.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) cu celule B la pacienții adulți cu rezerve suficiente de măduvă osoasă.

Ca tratament de primă linie, Fludarabină Accord trebuie administrată doar pacienților adulți în stadii avansate ale bolii, Stadiul Rai III/IV (Stadiul C Binet) sau Stadiul Rai I/II (Stadiul A/B Binet), când pacientul prezintă simptomele asociate bolii sau semne de progresie a bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 25 mg fosfat de fludarabină/m² suprafață corporală, zilnic, administrată intravenos timp de 5 zile consecutive, la interval de 28 de zile (vezi, de asemenea, pct. 6.6).

Doza necesară de soluție reconstituită (calculată în funcție de suprafața corporală a pacientului) va fi extrasă în seringă. Pentru administrarea intravenoasă în bolus, această cantitate trebuie diluată în 10 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 %. Alternativ, doza necesară poate fi extrasă în seringă și diluată cu 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 % și perfuzată pe o perioadă de aproximativ 30 de minute.

Durata tratamentului depinde de eficacitatea tratamentului și de tolerabilitatea la medicament.

La pacienții cu LLC, Fludarabină Accord trebuie administrat până la obținerea celui mai bun răspuns terapeutic (remisiune completă sau parțială, de obicei 6 cicluri) și apoi administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu funcția renală afectată, doza trebuie ajustată. Dacă clearance-ul creatininei este cuprins între 30 și 70 ml/minut, doza trebuie redusă cu până la 50% și trebuie utilizată monitorizarea hematologică atentă pentru evaluarea toxicității (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu Fludarabină Accord este contraindicat, dacă clearance-ul creatininei este sub 30 ml/minut (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea Fludarabină Accord la pacienții cu insuficiență hepatică. La această grupă de pacienți, Fludarabină Accord trebuie administrat cu precauție (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Fludarabină Accord la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, Fludarabină Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii.

Vârstnici

Deoarece datele cu privire la utilizarea Fludarabină Accord la persoanele vârstnice (peste 75 de ani) sunt limitate, este necesară precauție în cazul administrării Fludarabină Accord acestor pacienți.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani trebuie determinat clearance-ul creatininei (vezi „Pacienți cu insuficiență renală” și pct. 4.4).

Mod de administrare

Fludarabină Accord trebuie administrat sub supravegherea unui medic specialist, cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice.

Se recomandă ferm ca Fludarabină Accord să fie administrat strict intravenos. Nu au fost raportate cazuri în care administrarea paravenoasă de Fludarabină Accord a condus către reacții adverse locale severe. Cu toate acestea, trebuie să fie evitată administrarea paravenoasă neintenționată.

Precauții ce trebuie luate înainte de manipularea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind manipularea și reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență renală cu clearance al creatininei < 30 ml/minut;
- Anemie hemolitică decompensată;
- Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresia

La pacienții tratați cu Fludarabină Accord a fost raportată supresia severă a măduvei osoase, în special anemie, trombocitopenie și neutropenie. Într-un studiu de fază I, cu administrare intravenoasă, efectuat la pacienți adulți cu tumori solide, timpul median de înregistrare a celor mai scăzute valori a fost de 13 zile (interval cuprins între 3 și 25 zile) pentru granulocite și de 16 zile (interval cuprins între 2 și 32 zile) pentru trombocite. Majoritatea pacienților prezentau afectare hematologică la momentul inițial fie ca rezultat al bolii de bază, fie din cauza terapiei mielosupresive anterioare.

Poate fi observată o mielosupresie cumulată. Deși mielosupresia indusă de chimioterapie este deseori reversibilă, administrarea fosfatului de fludarabină necesită o monitorizare hematologică atentă.

Fosfatul de fludarabină este un medicament antineoplazic puternic, cu posibile reacții adverse toxice semnificative. Pacienții tratați trebuie supravegheați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate hematologică și non-hematologică. Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei pentru a detecta instalarea anemiei, neutropeniei și trombocitopeniei.

La pacienții adulți, au fost raportate mai multe cazuri de hipoplazie sau aplazie medulară pentru toate cele trei linii celulare, care duc la pancitopenie, uneori cauzatoare de deces. Durata citopeniei semnificative clinic în cazurile raportate a variat de la aproximativ 2 luni până la aproximativ 1 an. Aceste episoade au apărut atât la pacienți tratați, cât și la cei netratați anterior.

Similar altor medicamente citotoxice, este necesară precauție la administrarea fosfatului de fludarabină, atunci când este avută în vedere recoltarea de probe suplimentare de celule stem hematopoietice.

Tulburări autoimune

Indiferent de existența oricăror antecedente de procese autoimune anterioare sau de statusul testului Coombs, în timpul sau după tratamentul cu fludarabină au fost raportate fenomene autoimune amenințătoare de viață și, uneori, letale (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților la care apare anemia hemolitică dezvoltă recurența procesului hemolitic după reluarea tratamentului cu fludarabină. Pacienții tratați cu fludarabină trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de hemoliză.

În cazul apariției hemolizei se recomandă întreruperea tratamentului cu fludarabină. Cele mai frecvente măsuri terapeutice pentru anemia hemolitică autoimună sunt transfuziile de sânge (iradiat, vezi mai jos) și administrarea de corticosteroizi.

Insuficiență hepatică

Fosfatul de fludarabină trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică, din cauza riscului de toxicitate hepatică. Fosfatul de fludarabină trebuie administrat doar dacă beneficiul prevăzut depășește orice potențial risc. Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru semne de toxicitate crescută, iar dozele trebuie modificate sau tratamentul întrerupt, dacă este necesar (vezi pct. 4.2).

Neurotoxicitatea

Efectul administrării cronice a fludarabinei asupra sistemului nervos central nu este cunoscut. Cu toate acestea, în unele studii, pacienții au tolerat dozele recomandate, administrate intravenos, pentru perioade relativ lungi de tratament (timp de până la 26 de cure de tratament).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de reacții neurologice.

Atunci când a fost utilizat în doze mari, în cadrul studiilor de stabilire a dozei, efectuate la pacienții cu leucemie acută, fludarabina, administrată intravenos, a fost asociată cu efecte neurologice severe, inclusiv cecitate, comă și deces. Simptomele au apărut după 21 până la 60 de zile de la ultima administrare. Această toxicitate severă la nivelul sistemului nervos central a apărut la 36% din pacienții tratați cu doze administrate intravenos de aproximativ patru ori mai mari (96 mg/m² și zi timp de 5-7 zile) decât doza recomandată. La pacienții tratați cu doze în intervalul recomandat pentru tratamentul

LLC, toxicitatea severă la nivelul sistemului nervos central a apărut rar (comă, convulsii și agitație) sau mai puțin frecvent (confuzie) (vezi pct. 4.8).

În experiența după punerea pe piață, s-a raportat că neurotoxicitatea a apărut mai devreme sau mai târziu decât în studiile clinice.

Administrarea de Fludarabină Accord poate fi asociată cu apariția leucoencefalopatiei (LE), leucoencefalopatiei acute toxice (LAT) sau sindromului de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR).

Acestea pot să apară:

- la administrarea dozelor recomandate;
- atunci când Fludarabină Accord este administrat ulterior sau concomitent cu medicamente cunoscute ca fiind asociate cu apariția LE, LAT și SLPR,
- sau atunci când Fludarabină Accord este administrat pacienților care prezintă factori de risc, cum ar fi iradiere la nivelul capului sau totală a corpului, transplant de celule hematopoietice, boală grefă-contra-gazdă, insuficiență renală sau encefalopatie hepatică;
- la administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate.

Simptome ale LE, LAT sau SLPR pot include durere de cap, greață și vărsături, convulsii, tulburări de vedere cum ar fi cecitate, modificări ale activității senzorial-perceptivă și deficite neurologice focale. Alte efecte suplimentare pot include nevrită optică și papilită, confuzie, stare de somnolență, agitație, parapareză/cvadripareză, spasticitate musculară și incontinență urinară.

LE/LAT și SLPR pot fi ireversibile, pune viața în pericol sau letale.

Oricând se suspectează apariția LE, LAT sau SLPR, tratamentul cu Fludarabină Accord trebuie oprit. Pacienții trebuie monitorizați și trebuie efectuate investigații imagistice cerebrale, de preferat prin intermediul RMN. În cazul în care diagnosticul este confirmat, tratamentul cu Fludarabină Accord trebuie întrerupt definitiv.

Sindromul de liză tumorală

Apariția sindromului de liză tumorală a fost raportată la pacienții cu LLC și încărcătură tumorală mare. Deoarece fludarabina poate induce un răspuns terapeutic chiar din prima săptămână de tratament, trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu risc de apariție al acestei complicații, iar spitalizarea poate fi recomandată acestor pacienți în timpul primei cure de tratament.

Boala grefă-contra-gazdă asociată transfuziei

La pacienții tratați cu fludarabină, după transfuzia de sânge neiradiat a fost observată boala grefă-contra-gazdă asociată transfuziei (reacție a limfocitelor imunocompetente transfuzate gazdei). Letalitatea, ca urmare a acestei boli, a fost raportată cu o frecvență crescută. De aceea, pentru a reduce la minimum riscul unei boli grefă-contra-gazdă asociată transfuziei, pacienților care necesită transfuzii de sânge și care sunt tratați sau au fost tratați cu fludarabină, trebuie să li se administreze numai sânge iradiat.

Neoplasm cutanat

La unii pacienți, în timpul sau după tratamentul cu fludarabină, a fost raportată agravarea sau recidivarea leziunilor neoplazice cutanate preexistente, precum și debutul unor neoplasme cutanate noi.

Stare generală alterată

La pacienții cu stare generală alterată, fludarabina trebuie administrată cu precauție și după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu. Aceasta este valabilă, în special, în cazul pacienților cu insuficiență severă a măduvei hematopoietice (trombocitopenie, anemie și/sau granulocitopenie), imunodeficiență sau cu antecedente de infecții oportuniste.

Insuficiență renală

Clearance-ul total al principalului metabolit plasmatic, 2F-ara-A, este corelat cu clearance-ul creatininei, ceea ce evidențiază importanța căii renale de excreție pentru eliminarea compusului. La pacienții cu funcție renală redusă s-a demonstrat creșterea expunerii totale (ASC pentru 2F-ara-A). Sunt disponibile date clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei sub 70 ml/minut).

Fludarabină Accord trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 70 ml/minut) doza trebuie redusă cu până la 50%, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu fludarabină este contraindicat în cazul în care clearance-ul creatininei este sub 30 ml/minut (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Deoarece există date limitate referitoare la utilizarea Fludarabină Accord la pacienții vârstnici (>75 ani), este necesară precauție în cazul administrării Fludarabină Accord acestor pacienți (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

La pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, trebuie determinat clearance-ul creatininei înaintea începerii tratamentului, vezi „Insuficiență renală” și pct. 4.2.

Sarcina

Fludarabină Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar (de exemplu într-o situație care pune viața în pericol, nu este disponibilă o alternativă de tratament mai sigură, care să nu compromită beneficiul terapeutic, tratamentul nu poate fi evitat). Poate fi dăunător pentru făt (vezi pct. 4.6 și 5.3). Medicii prescriptori pot lua în considerare tratamentul cu Fludarabină Accord numai dacă beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt.

Femeile trebuie să evite sarcina în timpul tratamentului cu Fludarabină Accord.

Femeile cu potențial fertil trebuie informate despre riscul posibil pentru făt.

Contracepția

Femeile cu potențial fertil sau bărbații fertili trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după încetarea acestuia (vezi pct. 4.6).

Vaccinarea

În timpul și după tratamentul cu Fludarabină Accord trebuie evitată vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii.

Opțiuni de reluare a tratamentului după tratamentul inițial cu Fludarabină Accord

La pacienții care nu răspund la Fludarabină Accord, trebuie evitată trecerea de la tratamentul inițial cu Fludarabină Accord la clorambucil, deoarece majoritatea pacienților rezistenți la Fludarabină Accord s-au dovedit a fi rezistenți și la clorambucil.

Excipienți

Fiecare flacon de Fludarabină Accord 25 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În timpul unui studiu clinic în cadrul căruia s-a administrat fludarabină în asociere cu pentostatin (deoxicoformicin) în tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) refractare, s-a observat o incidență crescută a toxicității pulmonare letale. De aceea, nu se recomandă asocierea fludarabinei cu pentostatin.

Dipiridamolul și alți inhibitori ai recaptării adenozei pot scădea eficacitatea terapeutică a fosfatului de fludarabină.

Studiile clinice și experimentale *in vitro* au arătat, pe durata utilizării fludarabinei în combinație cu citarabina, creșterea concentrației plasmatice maxime și a expunerii intracelulare pentru Ara-CTP (metabolitul activ al citarabinei) în celulele leucemice. Concentrațiile plasmatice ale Ara-C și rata de eliminare a Ara-CTP nu au fost modificate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie avertizate în legătură cu pericolul potențial asupra fătului.

Atât bărbații activi din punct de vedere sexual, cât și femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la cel puțin 6 luni după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Datele preclinice obținute din studiile efectuate la șobolani au demonstrat transferul fludarabinei și/sau al metaboliților săi prin placentă. Rezultatele studiilor privind toxicitatea embrionară după administrarea intravenoasă de doze terapeutice la șobolan și iepure au indicat un potențial embrionar letal și teratogen (vezi pct. 5.3).

Sunt disponibile date foarte limitate privind utilizarea fludarabinei în primul trimestru de sarcină.

Fludarabina nu trebuie utilizată pe durata sarcinii, decât dacă este absolut necesar (de exemplu în cazuri în care viața este pusă în pericol, nu este disponibil tratament alternativ mai sigur fără a compromite beneficiul terapeutic, tratamentul nu poate fi evitat). Acest medicament este potențial nociv fătului. Medicii pot lua în considerare prescrierea fludarabinei, numai dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se știe dacă medicamentul sau metaboliții săi se excretă în laptele matern.

Totuși, studiile preclinice au demonstrat că fosfatul de fludarabină și/sau metaboliții trec din sângele matern în lapte.

Din cauza riscului potențial de reacții adverse grave asociate fludarabinei la copiii alăptați la sân, Fludarabină Accord este contraindicată mamei care alăptează (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fludarabina poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece au fost observate oboseală, stare de slăbiciune, tulburări vizuale, confuzie și convulsii.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza experienței în utilizarea fludarabinei, cele mai frecvente reacții adverse includ mielosupresie (neutropenie, trombocitopenie și anemie), infecții, inclusiv pneumonie, tuse, febră, astenie fizică, stare de slăbiciune, greață, vărsături și diaree. Alte reacții adverse frecvent raportate includ frisoane, edeme, stare generală de rău, neuropatie periferică, tulburări de vedere, anorexie, mucozită, stomatită și erupții cutanate tranzitorii. La pacienții tratați cu fludarabină au survenit infecții severe cu germeni oportuniști. Au fost raportate cazuri de deces, ca urmare a reacțiilor adverse severe.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacții adverse conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele se bazează pe datele obținute din studii clinice, indiferent de legătura cauzală cu fludarabină. Reacțiile adverse rare au fost identificate, în principal, în experiența de după punerea pe piață.

Clasificare MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 până la <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 până la <1/100	Rare ≥1/10000 până la <1/1000	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecții / infecții oportuniste (cum sunt reactivarea virusurilor latente, de exemplu leucoencefalopatia multifocală progresivă, virusul Herpes zoster, virusul Epstein-Barr), pneumonie			Afecțiuni limfoproliferative (asociate VEB)	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută (asociate tratamentului anterior, concomitent sau ulterior cu substanțe alchilante, inhibitori de topoizomerază sau radioterapiei)			
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie, anemie, trombocitopenie	Mielosupresie			

Clasificare MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 până la <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 până la <1/100	Rare ≥1/10000 până la <1/1000	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Tulburări autoimune (incluzând anemie hemolitică autoimună, sindrom Evan, purpură trombocitopenică, hemofilie dobândită, pemfigus)		
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	Sindrom de liză tumorală (incluzând insuficiență renală, acidoză metabolică, hiperpotasemie, hipocalcemie, hiperuricemie, hematurie, cristalurie cu urați, hiperfosfatemie)		
Tulburări ale sistemului nervos		Neuropatie periferică	Confuzie	Comă, convulsii, agitație	Hemoragie cerebrală, leucoencefalopatie (vezi pct. 4.4), leucoencefalopatie acută toxică (vezi pct. 4.4), sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare		Tulburări de vedere		Cecitate, nevrită optică, neuropatie optică	
Tulburări cardiace				Insuficiență cardiacă, aritmii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse		Toxicitate pulmonară (incluzând fibroză pulmonară, pneumonită, dispnee)		Hemoragie pulmonară

Clasificare MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 până la <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 până la <1/100	Rare ≥1/10000 până la <1/1000	Frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături, diaree, greață	Stomatită	Hemoragii gastro-intestinale, valori serice anormale ale enzimelor pancreatice		
Tulburări hepatobiliare			Valori serice anormale ale enzimelor hepatice		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii		Cancer cutanat, necroliză epidermică toxică (de tip Lyell), Sindrom Stevens-Johnson	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, fatigabilitate, stare de slăbiciune	Edeme, mucozită, frisoane, stare generală de rău			

Este utilizat cel mai adecvat termen MedDRA pentru descrierea unei anumite reacții. Nu sunt menționate sinonimele sau afecțiunile asemănătoare, dar acestea trebuie luate de asemenea în considerare. Termenii pentru descrierea reacțiilor adverse au la bază versiunea 16.1 a MedDRA. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Utilizarea de doze mari de fludarabină a fost asociată cu leucoencefalopatie, leucoencefalopatie acută toxică sau sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR). Simptomele pot include durere de cap, greață și vărsături, convulsii, tulburări de vedere cum ar fi cecitate, modificări ale activității senzorial-perceptivă și deficite neurologice focale. Alte efecte suplimentare pot include nevrită optică și papilită, confuzie, stare de somnolență, agitație, parapareză/cvadripareză, spasticitate musculară și incontinență urinară, toxicitate ireversibilă la nivelul sistemului nervos central, caracterizată prin orbire cu debut tardiv, comă și deces. De asemenea, utilizarea de doze mari este asociată cu trombocitopenie și neutropenie severă, determinate de mielosupresie.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu fludarabină. Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului și administrarea terapiei de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, analogi ai bazelor purinice, codul ATC: L01BB05.

Mecanism de acțiune

Fludarabină Accord 25 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă conține fosfat de fludarabină, un analog nucleotid fluorinat solubil în apă al antiviralului vidarabină, 9-β-D-arabinofuranoziladenină (ara-A) care este relativ rezistent la deaminarea de către adenozin-deaminază.

Fosfatul de fludarabină este rapid defosforilat la 2F-ara-A care trece în celule, unde este fosforilat la trifosfatul activ, 2F-ara-ATP, de către deoxicitidinkinază. S-a dovedit că acest metabolit inhibă sinteza ADN prin inhibarea ribonucleotid-reductazei, ADN-polimerazei α/δ și ϵ , ADN primazei și ADN ligazei. În plus, fludarabina inhibă parțial ARN polimeraza II și, în consecință, reduce sinteza proteică.

Deși unele aspecte ale mecanismului de acțiune al 2F-ara-ATP nu sunt încă elucidate, se presupune că efectele asupra ADN, ARN și asupra sintezei proteice contribuie la inhibarea creșterii celulare, factorul dominant fiind inhibarea sintezei ADN. În plus, studiile *in vitro* au arătat că expunerea limfocitelor LLC la 2F-ara-A duce la fragmentarea extinsă a ADN și la moarte celulară, caracteristice apoptozei.

Eficacitate clinică și siguranță

Într-un studiu clinic de fază III efectuat la pacienții cu leucemie limfocitară cronică cu celule B, netratată anterior, s-au comparat fludarabina și clorambucilul (40 mg/m² timp de 4 săptămâni) la 195 pacienți, respectiv 199 pacienți, obținându-se rate de răspuns global și rate de răspuns complet statistic semnificativ mai mari după tratamentul de primă linie, pentru fludarabină comparativ cu clorambucil (61,1% comparativ cu 37,6%, respectiv 14,9% comparativ cu 3,4%); s-au obținut o durată de răspuns la tratament (19 luni versus 12,2 luni) și un timp până la progresia bolii (17 luni versus 13,2 luni) semnificativ statistic mai lungi la pacienții tratați cu fludarabină. Media de supraviețuire la cele două grupuri a fost de 56,1 luni pentru fludarabină și de 55,1 luni pentru clorambucil, iar statusul de performanță nu a prezentat diferențe semnificative. Procentul de pacienți care au manifestat toxicitate a fost comparabil (89,7% pentru fludarabină și 89,9% pentru clorambucil). Deși nu s-au înregistrat diferențe semnificative în cazul toxicităților hematologice între cele două grupuri de tratament, o proporție semnificativ mai mare din pacienții tratați cu fludarabină au prezentat efecte toxice asupra leucocitelor ($p=0,0054$) și asupra limfocitelor ($p=0,0240$), față de cei tratați cu clorambucil. Proporția de pacienți care au prezentat greață, vomă și diaree a fost semnificativ mai mică în cazul fludarabinei decât în cazul clorambucilului ($p<0,0001$, $p<0,0001$, respectiv, $p<0,0489$). De asemenea, efectele hepatotoxice au fost raportate într-o proporție semnificativ mai mică în grupul de tratament cu fludarabină ($p=0,0487$) decât în grupul de tratament cu clorambucil.

Pacienții care au răspuns inițial la fludarabină, au șansa de a răspunde din nou la monoterapia cu fludarabină.

Un studiu clinic randomizat, care a comparat fludarabina cu asocierea ciclofosamidă, adriamicină și prednisolon (CAP), efectuat la 208 pacienți cu LLC stadiul Binet B sau C, a arătat următoarele rezultate la un subgrup de 103 pacienți tratați anterior: ratele de răspuns global și ratele de răspuns complet au fost mai mari în cazul fludarabinei comparativ cu CAP (45% comparativ cu 26% , respectiv, 13% comparativ cu 6%); durata de răspuns și supraviețuirea totală au fost similare pentru fludarabină și CAP. Pe perioada celor 6 luni de tratament, numărul de decese înregistrate a fost de 9 în cazul fludarabinei și de 4 în cazul CAP.

Analizele ulterioare, care au utilizat datele din primele 6 luni după începerea tratamentului, au arătat o diferență între curbele de supraviețuire în cazul administrării de fludarabină și CAP, în favoarea CAP în cadrul subgrupului de pacienți cu leucemie limfocitară cronică stadiul Binet C tratați anterior.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica plasmatică și urinară a fludarabinei (2F-ara-A)

Farmacocinetica fludarabinei (2F-ara-A) a fost evaluată după administrarea intravenoasă prin injectare rapidă în bolus și în perfuzie de scurtă durată, precum și după perfuzie continuă și administrarea orală a fosfatului de fludarabină (fludarabină, 2F-ara-AMP).

Nu a fost stabilită o corelație clară între farmacocinetica 2F-ara-A și eficacitatea tratamentului la pacienții cu neoplasm.

Cu toate acestea, apariția neutropeniei și modificările hematocritului indică faptul că citotoxicitatea fosfatului de fludarabină inhibă hematopoieza în mod dependent de doză.

Distribuție și metabolizare

2F-ara-AMP este un pro-medicament hidrosolubil al fludarabinei (2F-ara-A), care este defosforilat rapid și cantitativ în organismul uman, la nucleozidul fludarabinei (2F-ara-A).

Un alt metabolit, 2F-ara-hipoxantina, care reprezintă metabolitul principal la câine, a fost observat la om numai în proporție mică.

După perfuzia cu durata de 30 minute a unei doze unice de 2F-ara-AMP de 25 mg/m² la pacienții cu LLC, 2F-ara-A a atins o valoare medie a concentrațiilor plasmatiche maxime de 3,5–3,7 μM la sfârșitul perfuziei. Concentrațiile corespunzătoare ale 2F-ara-A după a cincea doză au arătat o acumulare moderată, cu o valoare medie a concentrațiilor plasmatiche maxime de 4,4–4,8 μM la sfârșitul perfuziei. În timpul unei scheme de tratament cu durata de 5 zile, concentrația plasmatică minimă a 2F-ara-A a crescut de aproximativ 2 ori. Acumularea 2F-ara-A după mai multe cicluri de tratament poate fi exclusă. Concentrațiile plasmatiche postmaximale au scăzut în trei faze de dispunere, cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 5 minute, un timp de înjumătățire plasmatică intermediar de 1-2 ore și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 20 de ore.

O comparație între studii a farmacocineticii 2F-ara-A a indicat un clearance (CL) plasmatic total mediu de 79 ± 40 ml/minut și m² (2,2 ± 1,2 ml/minut și kg) și un volum mediu de distribuție (V_{SS}) de 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Datele au arătat o variabilitate interindividuală crescută. După administrarea intravenoasă și orală a fosfatului de fludarabină, concentrațiile plasmatiche ale 2F-ara-A și ariile de sub curbele concentrație plasmatică în funcție de timp au crescut liniar cu doza, în timp ce timpii de înjumătățire, clearance-ul plasmatic și volumele de distribuție au rămas constante, independent de doză, indicând un comportament liniar cu doza.

Eliminare

Eliminarea 2F-ara-A se face, în principal, prin excreție renală. 40-60% din doza administrată intravenos a fost excretată în urină. Studiile efectuate la animale de laborator cu ³H-2F-ara-AMP privind echilibrul de masă au arătat o recuperare completă în urină a substanțelor marcate radioactiv.

Grupe speciale de pacienți

Persoanele cu insuficiență renală au prezentat o reducere a clearance-ului total al substanței din organism, ceea ce indică necesitatea reducerii dozei. Studiile *in vitro* efectuate cu proteine plasmatiche umane nu au indicat o tendință pronunțată de legare a 2F-ara-A de proteine.

Farmacocinetica celulară a trifosfatului de fludarabină

2F-ara-A este transportată activ în celulele leucemice, unde este refosforilată la compusul monofosfat și, ulterior, la di- și trifosfat. Compusul trifosfat 2F-ara-ATP este metabolitul intracelular principal și singurul metabolit cunoscut a avea activitate citotoxică. Concentrațiile maxime ale 2F-ara-ATP în limfocitele leucemice ale pacienților cu LLC au fost observate după un interval median de 4 ore și au prezentat o variație considerabilă, cu o mediană a concentrației maxime de aproximativ 20 μM. Concentrațiile de 2F-ara-ATP din celulele leucemice au fost întotdeauna considerabil mai mari decât concentrațiile plasmatiche maxime ale 2F-ara-A, ceea ce indică o acumulare în zonele țintă. Incubarea *in vitro* a limfocitelor leucemice a demonstrat o relație liniară între expunerea extracelulară la 2F-ara-A (produsul dintre concentrația 2F-ara-A și durata de incubare) și acumularea intracelulară a 2F-ara-ATP. Eliminarea 2F-ara-ATP din celulele țintă a demonstrat valori mediane ale timpului de înjumătățire de 15 și 23 de ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică

În studiile de toxicitate acută, dozele unice de fosfat de fludarabină au determinat simptome de intoxicație severă sau deces la doze de aproximativ de două ori mai mari decât cele terapeutice. Așa cum era de așteptat pentru un citotoxic, au fost afectate măduva hematopoietică, organele limfoide, mucoasa gastro-intestinală, rinichii și testiculele. La pacienți au fost observate reacții adverse severe la doze apropiate de doza terapeutică recomandată (factor 3-4) și au inclus neurotoxicitate severă, uneori cu evoluție letală (vezi pct. 4.9).

Studiile de toxicitate sistemică după administrarea repetată de fosfat de fludarabină au demonstrat, de asemenea, peste o doză prag, efectele anticipate asupra țesuturilor cu proliferare rapidă. Severitatea manifestărilor morfologice a crescut cu doza și cu durata administrării, iar modificările observate au fost considerate, în general, reversibile. În principiu, experiența existentă din utilizarea terapeutică a fludarabinei indică un profil toxicologic comparabil la om, deși la pacienți au fost observate reacții adverse suplimentare, cum este neurotoxicitatea (vezi pct. 4.8).

Embriotoxicitate

Rezultatele studiilor de embriotoxicitate prin administrare intravenoasă la șobolan și iepure au indicat un potențial de letalitate embrionară și teratogen al fosfatului de fludarabină, manifestat prin malformații scheletice, scăderea greutateii fătului și avort post-implantare. Având în vedere intervalul de siguranță mic între dozele teratogene la animale și doza terapeutică la om și prin analogie cu alți antimetaboliți care se presupune că interferează cu procesul de diferențiere, utilizarea terapeutică a fludarabinei se asociază cu un risc semnificativ de efecte teratogene la om (vezi pct. 4.6).

Potențial genotoxic, carcinogenitate

S-a demonstrat că fosfatul de fludarabină produce modificări la nivelul ADN-ului într-un test de transfer al cromatidelor surori, induce aberații cromozomiale într-un test de citogenetică *in vitro* și crește frecvența de apariție a micronucleilor într-un test *in vivo* asupra micronucleilor la șoarece, dar testele de mutație genică și testul dominanței letale la șoarece mascul au fost negative. Prin urmare, potențialul mutagen a fost demonstrat la nivelul celulelor somatice, dar nu a putut fi demonstrat la nivelul celulelor germinale.

Activitatea cunoscută a fosfatului de fludarabină la nivelul ADN-ului și rezultatele testului de mutagenitate stau la baza suspiciunii unui potențial carcinogen al acestui medicament. Nu au fost efectuate studii la animale care să fi abordat direct problema carcinogenității, deoarece suspiciunea unui risc crescut de tumori secundare cauzate de tratamentul cu fludarabină poate fi verificată exclusiv prin date epidemiologice.

Toleranță locală

Conform rezultatelor obținute din experimentele la animale, după administrarea intravenoasă a fosfatului de fludarabină nu este de așteptat un efect iritativ local semnificativ la locul injectării. Chiar și în cazul injectării incorecte, nu au fost observate iritații locale semnificative după administrarea paravenoasă, intraarterială și intramusculară a unei soluții apoase conținând fosfat de fludarabină 7,5 mg/ml.

Similaritatea naturii leziunilor observate la nivelul tractului gastro-intestinal după administrarea intravenoasă sau intragastrică în experimentele efectuate la animale, susține ipoteza că enterita indusă de fosfatul de fludarabină este un efect sistemic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Fosfat disodic dihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului: 2 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 0,2 mg/ml și 6,0 mg/ml după diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5% soluție injectabilă timp de 7 zile la temperaturi între 2-8 °C și 5 zile la temperaturi între 20-25°C în pungi non-PVC și recipiente din sticlă.

Din considerente microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare până la administrare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C - 8°C, decât dacă diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi de 2-8°C.
A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 2 ml din sticlă, cu dop din cauciuc fluorotec și capac din Al, cu disc din PP.
Flacoanele de 2 ml conțin 50 mg fosfat de fludarabină și sunt ambalate în cutii cu 1, 5 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Diluare

Doza necesară (calculată în funcție de suprafața corporală a pacientului) se extrage într-o seringă.

Pentru injectarea în bolus intravenos, se diluează suplimentar cu 10 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Alternativ, pentru perfuzie, doza necesară poate fi diluată în 100 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și perfuzată pe parcursul a aproximativ 30 minute.

În studiile clinice, medicamentul a fost diluat în 100 ml sau 125 ml de soluție de glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

- Inspectare înainte de utilizare

Soluția diluată este limpede și incoloră sau ușor maroniu-gălbuie. Trebuie inspectată vizual înainte de utilizare.

Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi și incolore sau aproape incoloră până la slab galben-brun, fără particule.

Fludarabină Accord nu trebuie utilizat în cazul deteriorării flaconului.

- Manipulare și eliminare

Fludarabină Accord nu trebuie manipulat de femeile gravide din personalul medical.

Trebuie respectate procedurile de manipulare adecvată, conform cerințelor locale pentru medicamentele citotoxice.

Trebuie luate măsuri de precauție la manipularea și prepararea soluției Fludarabină Accord. Este recomandată utilizarea mănușilor din latex și a ochelarilor de protecție, pentru a evita expunerea în caz de spargere a flaconului sau de altă scurgere accidentală. Dacă soluția vine în contact cu pielea sau cu mucoasele, zona respectivă trebuie spălată bine cu apă și săpun. În cazul contactului cu ochii, se clătește bine cu o cantitate abundentă de apă. Trebuie evitată expunerea prin inhalare.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice medicament neutilizat, scurgere sau material rezidual trebuie aruncat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15216/2023/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023