

UPUTSTVO ZA LEK

Fludarabin Ebewe® 50 mg/2 mL koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

Fludarabin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Fludarabin Ebewe i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Fludarabin Ebewe
3. Kako se primenjuje lek Fludarabin Ebewe
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Fludarabin Ebewe
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Fludarabin Ebewe i čemu je namenjen

Lek Fludarabin Ebewe sadrži aktivnu supstancu fludarabin fosfat koja zaustavlja rast novih ćelija kancera. Sve ćelije u organizmu stvaraju nove ćelije koje su identične njima, putem deobe. Ćelije kancera (raka) preuzimaju fludarabin fosfat koji deluje tako što sprečava njihovu dalju deobu.

Kod kancera belih krvnih ćelija (kao što je hronična limfocitna leukemija), organizam stvara mnogo abnormalnih belih krvnih zrnaca (*limfocita*) i limfni čvorovi počinju da se uvećavaju na različitim delovima tela. Abnormalna bela krvna zrnca ne mogu da obavljaju normalne funkcije odbrane organizma od bolesti i mogu da potisnu zdrave krvne ćelije. To može da dovode do infekcija, smanjenja broja crvenih krvnih ćelija (anemija), stvaranja modrica, teškog krvarenja ili čak otkazivanja funkcije organa.

Lek Fludarabin Ebewe se koristi u terapiji hronične limfocitne leukemije B ćelija (B-HLL) kod pacijenata kod kojih se proizvodi dovoljan broj zdravih krvnih ćelija.

Prvu terapiju hronične limfocitne leukemije sa lekom Fludarabin Ebewe treba započeti samo kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću, koji imaju simptome povezane sa bolešću ili pokazateljima progresije bolesti.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Fludarabin Ebewe

Lek Fludarabin Ebewe ne smete primati:

- **ukoliko ste alergični** (preosetljivi) na fludarabin fosfat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)
- **ukoliko dojite**
- **ukoliko imate teške probleme sa bubrežima**
- **ukoliko imate mali broj crvenih krvnih zrnaca** zbog određene vrste anemije (dekompenzovana hemolitička anemija). Lekar će Vas obavestiti ako imate ovo stanje.

Obavestite lekara, ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primenite lek Fludarabin Ebewe.

Kada uzimate lek Fludarabin Ebewe, posebno vodite računa:

- Ako Vaša **kostna srž** ne funkcioniše dobro ili ako Vaš **imunski sistem** funkcioniše loše ili ukoliko postoji depresija imunog sistema, ili ako ste nekada imali **ozbiljne infekcije**.
Vaš lekar može da odluči da Vam ne da ovaj lek ili može preduzeti mere predostrožnosti.
- **Ako se osećate veoma loše, primetite neuobičajene modrice, krvarite posle povrede više nego što je uobičajeno, ili ako Vam se čini da ste podložni brojnim infekcijama.**
- **Ako tokom lečenja imate crven ili braonkast urin, ili ako se javi osip ili bilo kakvi plikovi na koži.** Odmah obavestite o tome svog lekara.

Ovo mogu biti znaci smanjenja broja krvnih zrnaca, uzrokovani ili samom bolešću ili terapijom. Mogu da potraju i do godinu dana, bez obzira da li ste ranije koristili lek Fludarabin Ebewe ili ne. Tokom terapije lekom Fludarabin Ebewe Vaš imunski sistem takođe može napasti različite delove Vašeg organizma ili Vaša crvena krvna zrnca (naziva se „autoimuni poremećaji”). Ovakva stanja mogu biti opasna po život.

Ukoliko do njih dođe Vaš lekar će prekinuti terapiju i možda ćete biti dalje lečeni kao što je transfuzija ozračenom krvi (videti u daljem tekstu) i adrenokortikoidi.

Tokom terapije obavljaće se redovna analiza krvi i bićete detaljno praćeni tokom terapije lekom Fludarabin Ebewe.

- **Ako primetite bilo kakve neuobičajene simptome nervnog sistema kao što je poremećen vid, glavobolja, konfuzija, napadi.**

Ako se lek Fludarabin Ebewe koristi tokom dužeg vremenskog perioda, njegova dejstva na centralni nervni sistem nisu poznata. Međutim, pacijenti lečeni preporučenom dozom do 26 ciklusa terapije mogli su da je podnose.

Kada se lek Fludarabin Ebewe koristi u preporučenoj dozi, nakon lečenja drugim lekovima ili istovremeno sa drugim lekovima, zabeležena su sledeća neželjena dejstva: neurološki poremećaji koji se manifestuju glavoboljom, osećajem da ste bolesni (mučninom) i povraćanjem, napadima, poremećajima vida uključujući gubitak vida, promenama mentalnog statusa (nenormalne misli, zbunjenost, promene svesti) i povremeno neuromuskularnim poremećajima koji se manifestuju slabošću mišića u udovima (uključujući ireverzibilnu delimičnu ili potpunu paralizu) (simptomi *leukoencefalopatije, akutne toksične leukoencefalopatije ili sindroma posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (RPLS)*).

Kod pacijenata koji su primali doze četiri puta veće od preporučene, prijavljeni su slučajevi gubitka vida, kome i smrtnog ishoda. Činilo se da su neki od ovih simptoma odloženi, do 60 dana ili više posle prestanka terapije.

Kod nekih pacijenata koji su primali lek Fludarabin Ebewe u dozama većim od preporučene doze, prijavljene su leukoencefalopatija (LE), akutna toksična leukoencefalopatija (ATL) ili sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (RPLS). Može doći do pojave istih simptoma LE-a, ATL-a ili RPLS-a koji su prethodno opisani.

LE, ATL i RPLS mogu biti ireverzibilni, opasni po život ili smrtonosni.

Kada god se sumnja na LE, ATL ili RPLS, Vaše lečenje lekom Fludarabin Ebewe biće prekinuto radi dodatnih ispitivanja.

Ako se dijagnoza LE-a, ATL-a ili RPLS-a potvrdi, Vaš lekar će trajno prekinuti Vaše lečenje lekom Fludarabin Ebewe.

- **Ako primetite bilo kakav bol u slabinama, krv u urinu ili smanjenu količinu urina**

Ako je Vaša bolest veoma teška, Vaš organizam možda neće biti u stanju da oslobodi sve otpadne materije iz ćelija koje uništi lek Fludarabin Ebewe. Ovo se naziva sindrom lize tumora i može da prouzrokuje **otkazivanje funkcije bubrega i probleme sa srcem**, već od prve nedelje terapije. Vaš lekar će to znati i može Vam dati druge lekove koji će pomoći da se spreči ovakvo stanje.

- **Ako je potrebno da Vam se prikupe matične ćelije, a lečite se lekom Fludarabin Ebewe (ili ste lečeni ranije).**
- **Ako Vam je potrebna transfuzija krvi i ako se lečite (ili ste ranije lečeni) lekom Fludarabin Ebewe.**

U slučaju da Vam je potrebna transfuzija krvi, Vaš lekar će se postarati da dobijete samo krv koja je tretirana zračenjem. Zabeleženi su slučajevi ozbiljnih komplikacija, čak i smrtni ishod, pri transfuziji neozračenom krvi.

- **Ako primetite bilo kakve promene na koži bilo dok primete ovaj lek ili pošto ste završili terapiju.**

- **Ako imate ili ste imali kancer kože** on se može pogoršati ili ponovo buknuti dok uzimate lek Fludarabin Ebewe ili posle terapije lekom Fludarabin Ebewe. Takođe, možete i dobiti kancer kože u toku ili posle terapije lekom Fludarabin Ebewe.

Ostale stvari koje treba uzeti u obzir tokom lečenja lekom Fludarabin Ebewe:

- **Muškarci i žene koji su u reproduktivnom periodu moraju koristiti efektivnu kontracepciju** tokom lečenja i bar 6 meseci posle lečenja.

Ne može se isključiti mogućnost da bi lek Fludarabin Ebewe mogao da naškodi nerođenoj bebi. Vaš lekar će pažljivo proceniti odnos koristi od terapije u odnosu na mogući rizik za nerođeno dete, ako ste trudni i lećiće. Vas ovim lekom samo ako je to zaista neophodno.

- **Ako razmišljate o dojenju ili već dojite dete**, ne bi trebalo da započinjete ili nastavljate dok ste na terapiji ovim lekom.

- **Ako Vam je potrebna vakcinacija, proverite sa svojim lekarom**, zato što žive vakcine treba izbegavati u toku i posle lečenja lekom Fludarabin Ebewe.

- **Ako imate probleme sa bubrezima ili imate više od 65 godina**, obavice Vam se redovni testovi krvi i/ili laboratorijski testovi kako bi se proverila Vaša funkcija bubrega. Ako su bubrežni problemi koje imate ozbiljni neće Vam se propisati ovaj lek. (*takođe vidite odeljke 2 i 3*)

Deca i adolescenti

Bezbednost i efikasnost leka Fludarabin Ebewe nije ustanovljena kod dece mlađe od 18 godina. Stoga se primena ovog leka kod dece ne preporučuje.

Stariji pacijenti i lek Fludarabin Ebewe: Pacijentima starijim od 65 godina sprovodiće se redovni testovi bubrežne funkcije (vidite takođe odeljak 3. "Kako se primenjuje lek Fludarabin Ebewe").

Pacijenti stariji od 75 godina biće praćeni izuzetno pažljivo.

Drugi lekovi i Fludarabin Ebewe

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali bilo koje druge lekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Naročito je važno da obavestite lekara ako uzimate:

- **pentostatin** (*deoksikoformicin*), koji se takođe primenjuje u terapiji B-HLL-a. Istovremena primena ova dva leka može dovesti do teških plućnih problema.
- **dipiridamol**, koristi se za sprečavanje preteranog zgrušavanja krvi ili ostalih sličnih supstanci. Ovi lekovi mogu smanjiti efikasnost leka Fludarabin Ebewe.
- **citarabinom** (Ara-C) koji se koristi za lečenje hronične limfocitne leukemije. Ako se lek Fludarabin Ebewe kombinuje sa citarabinom, vrednosti aktivnog oblik fludarabin fosfata u leukemijskim ćelijama se može povećati. Međutim, nije pokazano da je došlo do promene ukupne vrednosti leka u krvi i njegove eliminacija iz krvi.

Primena leka Fludarabin Ebewe sa hranom, pićima i alkoholom

Lek se može primenjivati nezavisno od obroka.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Trudnoća

Lek Fludarabin Ebewe ne treba davati trudnicama, zbog toga što su studije na životinjama i veoma ograničeno iskustvo kod ljudi pokazali da postoji mogući rizik od abnormalnosti kod nerođenog deteta, kao i spontanog abortusa u ranoj trudnoći ili prevremenog porođaja.

Ako ste trudni ili mislite da ste trudni, odmah obavestite lekara. Vaš lekar će pažljivo proceniti korist od terapije u odnosu na moguće rizike na nerođeno dete i, ako ste trudni, propisati Vam lek Fludarabin Ebewe samo ako je to zaista neophodno.

Dojenje

Ne smete da započinjete ili nastavljate sa dojenjem tokom terapije fludarabin fosfatom, s obzirom da ovaj lek može uticati na rast i razvoj Vašeg deteta.

Plodnost

Muškarci i žene, koji su u reproduktivnom period, moraju koristiti efektivne kontraceptivne mere tokom terapije i tokom najmanje 6 meseci nakon terapije.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Neki ljudi osećaju umor, slabost, imaju poremećaj vida, postaju konfuzni ili agitirani ili imaju konvulzije tokom terapije lekom Fludarabin Ebewe. Nemojte da pokušavate da vozite ili da rukujete mašinama dok ne budete sigurni da lek na Vas nema takav uticaj.

Lek Fludarabin Ebewe sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži male količine natrijuma, manje od 1 mmol po dozi, tj. u suštini je „bez natrijuma“.

3. Kako se primenjuje lek Fludarabin Ebewe

Lek Fludarabin Ebewe treba koristiti pod nadzorom kvalifikovanog lekara iskusnog u terapiji kancera.

Koliko se daje leka Fludarabin Ebewe

Doza koju dobijate zavisi od površine Vašeg tela. Ona se meri u kvadratnim metrima (m²) i izračunava je Vaš lekar na osnovu Vaše visine i telesne mase.

Preporučena doza je 25 mg fludarabin fosfata po kvadratnom metru površine Vašeg tela .

Kako se daje lek Fludarabin Ebewe

Lek Fludarabin Ebewe se daje u obliku rastvora, kao injekcija, ili uglavnom, kao infuzija

Infuzija znači da se lek daje direktno u krvotok ukapanjem u venu. Jedna infuzija traje oko 30 minuta.

Vaš lekar će se postarati da se lek Fludarabin Ebewe ne daje pored vene (paravenski). Međutim, u slučaju kada se to dogodilo nisu prijavljene teške neželjene reakcije.

Koliko dugo traje terapija lekom Fludarabin Ebewe

Primićete dozu koju je izračunao Vaš lekar **jednom dnevno 5 dana uzastopno.**

Ova 5-dnevna terapija ponavljaće se svakih 28 dana sve dok Vaš lekar ne odluči da je postignuto najbolje dejstvo (obično posle 6 ciklusa).

Koliko dugo će lečenje trajati zavisi od toga koliko je ono uspešno u Vašem slučaju i koliko dobro podnosite lek Fludarabin Ebewe. Naredni ciklus može da se odloži ako neželjena dejstva predstavljaju problem.

Tokom terapije, obavljajte Vam se redovna laboratorijska analiza krvi. Vaša individualna doza biće brižljivo podešena prema Vašem broju krvnih zrnaca i Vašem odgovoru na terapiju.

Doza može da se smanji ako neželjena dejstva predstavljaju problem.

Fludarabin Ebewe se ne preporučuje za primenu kod dece.

Ako imate problem sa bubrezima ili ako imate više od 65 godina, obavice Vam se redovni testovi kako bi se proverila funkcija Vaših bubrega. Ako Vam bubrezi ne funkcionišu kako treba, dobićete manju dozu ovog leka. Ako je Vaša bubrežna funkcija značajno smanjena, neće Vam se propisati ovaj lek. (takođe vidite odeljak 2).

Ako se rastvor leka Fludarabin Ebewe slučajno prospe

Ako bilo koji deo rastvora leka Fludarabin Ebewe dođe u kontakt sa kožom ili sluzokožom nosa ili usta, isperite taj deo tela dobro sapunom i vodom. Ako rastvor dospe u oči, dobro ih isperite velikim količinama vode iz česme. Izbegavajte svako izlaganje udisanjem.

Ako ste primili više leka Fludarabin Ebewe nego što treba

Ako ste primili prekomernu dozu Vaš lekar će prekinuti terapiju i lečiti simptome. Velike doze mogu voditi ka značajno smanjenom broju krvnih zrnaca.

U slučaju leka Fludarabin Ebewe date intravenskim putem zabeleženo je da prekomerna doza može prouzrokovati gubitak vida, komu ili čak smrtni ishod.

Ako ste zaboravili da primite lek Fludarabin Ebewe

Vaš lekar će propisati vreme kada treba da primite ovaj lek. Razgovarajte sa svojim lekarom što je moguće ako mislite da ste možda propustili bilo koju dozu.

Ako naglo prestanete da primite lek Fludarabin Ebewe

Vi i Vaš lekar možete odlučiti da prekinete lečenje lekom Fludarabin Ebewe ako neželjena dejstva postanu suviše teška.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Ako niste sigurni što znače dole navedena neželjena dejstva, pitajte Vašeg lekara da Vam ih objasni.

Neki neželjeni efekti mogu biti životno ugrožavajući. **Odmah obavestite svog lekara:**

- **Ako otežano dišete, kašljete ili imate bol u grudima sa ili bez groznice.** Ovo mogu biti znaci infekcije pluća.
- **Ako primetite neuobičajene modrice, duže krvarenje nakon povrede ili Vam se čini da češće dobijate infekcije.** Ovo može biti uzrokovano smanjenjem broja krvnih zrnaca. Ovo može dovesti do povećanog rizika od (ozbiljnih) infekcija, uzrokovanih mikroorganizmima koji obično ne dovode do infekcije kod zdravih ljudi (*oportunističke infekcije*), uključujući kasnu reaktivaciju virusa, na primer Herpes zoster virusa.
- **Ako osetite bol u predelu bokova, primetite krv u urinu ili smanjenu količinu urina.** Ovo mogu biti znaci stanja koje se zove sindrom lize tumora (videti odeljak 2).
- **Ako primetite bilo koju reakciju na koži i/ili sluzokoži praćenu crvenilom, upalom, plikovima ili pucanjem tkiva.** Ovo mogu biti znaci teške reakcije (*Lyell-ov sindrom, Stevens-Johnson-ov sindrom*).
- **Ako imate palpitacije (ako odjednom postanete svesni svojih otkucaja srca) ili bol u grudima.** Ovo mogu biti znaci srčanih problema.

U narednom delu, navedena su moguća neželjena dejstva prema učestalosti javljanja.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije (neke su ozbiljne)

- infekcije zbog depresije imunskog sistema (oportunističke infekcije)
- infekcija pluća (pneumonija) sa mogućim simptomima kao što su otežano disanje i/ili kašalj sa ili bez groznice
- smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija) sa mogućom pojavom modrica ili krvarenja
- smanjen broj belih krvnih zrnaca (neutropenija)
- smanjen broj crvenih krvnih zrnaca (anemija)
- kašalj
- povraćanje, dijareja, osećaj da ste bolesni (mučnina)
- groznica
- osećaj zamora (umor)
- slabost

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- drugi kanceri krvi (*mijelodisplastični sindrom, akutna mijeloidna leukemija*). Većina pacijenata koji imaju ova stanja su prethodno, ili u isto vreme ili kasnije, bili lečeni drugim lekovima protiv kancera (*alkilirajući agensi, inhibitori topoizomerase*) ili zračnom terapijom.
- (slabljenje) kostne srži (*mijelosupresija*)
- ozbiljan gubitak apetita što vodi do gubitka telesne mase (*anoreksija*)
- trnjenje ili slabost ekstremiteta (*periferna neuropatija*)
- poremećaj vida
- zapaljenje (crvenilo) unutrašnjosti usta (*stomatitis*)
- osip po koži
- oticanje zbog izrazitog zadržavanja tečnosti (*edem*)
- zapaljenje sluzokože digestivnog trakta od usta do anusa (*mukozitis*)
- drhtavica
- opšte loše stanje

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- autoimuna oboljenja (videti odeljak 2)
- sindrom lize tumora (videti odeljak 2)
- konfuzija
- toksično dejstvo na pluća; ožiljci na plućima (pulmonalna fibroza), zapaljenje pluća (pneumonija), kratak dah (dispneja)
- krvarenje u želucu ili tankom crevu
- abnormalne vrednosti enzima jetre ili pankreasa

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- oboljenja limfnog sistema zbog virusne infekcije (limfoproliferativna bolest izazvana EBV)
- koma
- konvulzije (epileptični napadi)
- agitacija (uznemirenost)
- gubitak vida
- zapaljenje ili oštećenje očnog nerva (optički neuritis; optička neuropatija)
- srčana slabost
- nepravilan srčani ritam (aritmija)
- karcinom kože
- reakcija kože i/ili sluzokože sa crvenilom, zapaljenjem, plikovima i pucanjem tkiva (*Lyell-ov sindrom, Stevens- Johnson-ov sindrom*)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- krvarenje u mozgu
- neurološki poremećaji koji se manifestuju glavoboljom, osećajem da ste bolesni (mučninom) i povraćanjem, konvulzijama (napadima), poremećajima vida uključujući i gubitak vida, promenama

psihičkog statusa (nenormalne misli, zbunjenost, promene svesti) i povremeno neuromuskularnim poremećajima koji se manifestuju slabošću mišića u udovima (uključujući ireverzibilnu delimičnu ili potpunu paralizu) (simptomi *leukoencefalopatije, akutne toksične leukoencefalopatije ili sindroma posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (RPLS)*).

- krvarenje u plućima
- zapaljenje mokraćne bešike, što može uzrokovati bol prilikom mokrenja i može dovesti do pojave krvi u urinu (hemoragijski cistitis)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Fludarabin Ebewe®

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Nemojte koristiti lek Fludarabin Ebewe posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju ("Važi do:"). Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Neotvorene bočice

Lek čuvati na temperaturi od 2-8°C.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije leka Fludarabin Ebewe 50 mg/2 mL, koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida i sa 5% glukozom do koncentracije 0,4 mg/mL i 0,5 mg/mL je 28 dana kada se čuva u frižideru (2°C-8°C) zaštićeno od svetlosti i na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) sa ili bez zaštite od svetlosti.

Sa mikrobiološke tačke gledišta proizvod se može upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Fludarabin Ebewe

Aktivna supstanca je: fludarabin fosfat.

Svaka bočica od 2 mL sadrži 50 mg fludarabin-fosfata.

1 mL rekonstituisanog rastvora sadrži 25 mg fludarabin fosfata.

Pomoćne supstance su: Dinatrijumfosfat-dihidrat, natrijum-hidroksid i voda za injekciju

Kako izgleda lek Fludarabin Ebewe i sadržaj pakovanja

Opis: bistar, bezbojni ili skoro bezbojni rastvor

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica od 5 mL, tip stakla koja se zatvara sa hlorobutilovanim gumenim čepom sive boje obloženim sa fluoropolimerom i aluminijumskim zatvaračem sa tamno plavim polipropilenskim *flip-off* poklopcem i sa ili bez zaštitnog plastičnog omotača (*Oncosafe*).

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD Beograd Kneginje Zorke 2,

Proizvođač:

EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, Austrija, Unterach am Attersee, Mondseestrasse 11

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Decembar, 2018.

Režim izdavanja leka

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole

515-01-00612-18-002 od 17.12.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Lečenje hronične limfocitne leukemije B-ćelija (chronic lymphocytic leukaemia – HLL) kod pacijenata sa dovoljnim rezervama koštane srži.

Prva linija terapije lekom fludarabin fosfat treba da bude inicirana samo kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću, Rai stadijum III/IV (Binet stadijum C) ili Rai stadijum I/II (Binet stadijum A/B) kada pacijenti imaju simptome povezane sa bolešću ili dokaze o progresiji bolesti.

Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza fludarabin-fosfata je 25 mg/m² površine tela, i ona se daje jednom dnevno 5 dana uzastopno na svakih 28 dana intravenskim putem.

Potrebna doza (izračunata na osnovu površine tela pacijenta) pripremljenog rastvora se uvuče u špric. Za intravensku bolus injekciju, ova doza se dalje razblaži sa 10 mL 0,9 % natrijum-hlorida. Alternativno, za infuziju se potrebna doza može razblažiti sa 100 mL 0,9 % natrijum-hlorida i primeniti u infuziji u trajanju od oko 30 minuta.

Trajanje terapije zavisi od ostvarenog uspeha terapije i podnošljivosti leka.

Preporučuje se da se kod HLL pacijenata fludarabin daje dok se ne postigne odgovor (kompletna ili parcijalna remisija, obično 6 ciklusa), a onda primenu leka treba prekinuti.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Doze bi trebalo da budu prilagođene pacijentima sa smanjenom renalnom funkcijom. Ako je klirens kreatina između 30 mL/min i 70 mL/min, dozu treba smanjiti do 50% i treba vršiti neprekidan hematološki nadzor kako bi se procenila toksičnost (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Lečenje fludarabinom je kontraindikovano ako je klirens kreatinina <30mL/min (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Podaci vezani za upotrebu fludarabin-fosfata kod pacijenata sa hepatičkim oštećenjem nisu poznati. U ovoj grupi pacijenata fludarabin bi trebalo oprezno koristiti.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost fludarabin-fosfata kod dece ispod 18 godina nije utvrđena. Stoga se kod dece ne preporučuje njegovo korišćenje.

Stariji pacijenti

S obzirom da su podaci o korišćenju fludarabin-fosfata kod starijih (> 75 godina) ograničeni, pri davanju leka fludarabin ovim pacijentima treba biti pažljiv.

Kod pacijenata starijih od 65 godina, klirens kreatinina trebalo bi izmeriti, pogledajte „Pacijenti sa oštećenjem bubrega“, i odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Način primene

Lek fludarabin-fosfat treba davati pod nadzorom lekara specijaliste sa iskustvom u korišćenju antineoplastične terapije.

Jasno se preporučuje da se lek fludarabin-fosfat daje samo intravenski. Nisu zabeleženi slučajevi kod kojih jepri korišćenju leka fludarabin paravenski došlo do teških lokalnih neželjenih reakcija. Međutim, nenamernu paravenska primenu, potrebno je izbegavati.

Mere opreza pri rukovanju lekom

Za uputstvo o rukovanju i rekonstituciji leka pre primene pogledati odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*

Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.
- Oštećenje bubrega sa klirensom kreatinina < 30 mL/min.
- Dekompenzovana hemolitička anemija.
- Laktacija.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mijelosupresija

Teška supresija koštane srži, posebno anemija, trombocitopenija i neutropenija, prijavljeni su kod pacijenata lečenih fludarabin-fosfatom. U fazi I studije intravenske primene, obavljenoj na odraslim pacijentima koji boluju od solidnog tumora prosečno vreme do najniže vrednosti bilo je 13 dana (kretalo se u opsegu 3-25 dana) za granulocite i 16 dana (od 2-32 dana) za trombocite. Većina pacijenata imala je hematološke poremećaje pre početka lečenja ili kao posledicu same bolesti ili kao posledicu prethodne mijelosupresivne terapije.

Može se videti kumulativna mijelosupresija. Dok je mijelosupresija indukovana hemoterapijom često reverzibilna, primena fludarabin-fosfata zahteva pažljivo hematološko praćenje.

Fludarabin-fosfat je moćan antineoplastik sa potencijalno značajnim toksičnim neželjenim dejstvima. Pacijente koji su na terapiji ovim lekom treba pažljivo pratiti zbog hematološke i nehematološke toksičnosti. Preporučuje se periodična analiza periferne krvne slike radi otkrivanja razvoja anemije, neutropenije i trombocitopenije.

Nekoliko slučajeva trolinijske hipoplazije ili aplazije koštane srži koja je dovela do pancitopenije, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljena je kod odraslih pacijenata. Dužina trajanja klinički značajne citopenije u prijavljenim slučajevima kretala se u rasponu od oko 2 meseca do oko godinu dana. Ove epizode dešavale su se kod prethodno lečenih ili nelečenih pacijenata.

Kao i kod drugih citotoksičnih lekova, treba biti obazriv pri korišćenju fludarabin-fosfata prilikom razmatranja budućih uzimanja uzoraka matičnih ćelija hematopoeze.

Poremećaji autoimunskog sistema

Bez obzira na eventualnu prethodnu istoriju autoimunskog procesa ili rezultata *Coombs*-ovog testa, autoimunski poremećaji koji mogu ugroziti život, a ponekad dovesti i do fatalnog ishoda (videti odeljak *Neželjena dejstva*) opisani su tokom i posle terapije lekom fludarabin-fosfat. Kod većine pacijenata koji su imali hemolitičku anemiju razvio se rekurentan hemolitički proces posle ponovnog lečenja fludarabin-fosfatom. Pacijenti lečeni lekom fludarabin-fosfatom treba da budu pažljivo praćeni kako bi se uočili znaci hemolize.

U slučaju pojave hemolize, preporučuje se prekid terapije lekom fludarabin-fosfat. Transfuzija krvi (ozračene, videti u daljem tekstu) i adrenokortikoidni preparati su najčešće mere lečenja autoimunske hemolitičke anemije.

Neurotoksičnost

Efekti hronične primene fludarabin-fosfata na centralni nervni sistem nisu poznati. Međutim, pacijenti su dobro podnosili preporučene doze u nekim studijama u kojima je terapija relativno dugo sprovedena (do čak 26 terapijskih ciklusa).

Pacijente treba pažljivo posmatrati u cilju uočavanja znakova neuroloških dejstava.

Kada se koristi u velikim dozama, u studijama sa povećanjem doze, kod pacijenata sa akutnom leukemijom, primena leka fludarabin-fosfata intravenskim putem bila je udružena sa teškim neurološkim efektima, uključujući slepilo, komu ili smrtni ishod. Simptomi su se pojavljivali u periodu od 21. do 60. dana od poslednje doze. Ova teška toksičnost centralnog nervnog sistema pojavila se kod 36% pacijenata lečenih sa intravenskim dozama oko četiri puta većim ($96 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ tokom 5-7 dana) nego doze preporučene za lečenje HLL. Kod pacijenata koji su primali terapiju u dozama koje se preporučuju za HLL, do teške toksičnosti centralnog nervnog sistema dolazilo je retko (koma, epinapadi, uznemirenost) ili povremeno (konfuzija) (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Prema postmarketinškom iskustvu prijavljeno je da se neurotoksičnost javlja ranije ili kasnije nego što je zabeleženo u kliničkim studijama.

Primena leka fludarabin-fosfat može se povezati sa leukoencefalopatijom (LE), akutnom toksičnom leukoencefalopatijom (ATL) ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS).

One se mogu javiti:

- pri preporučenoj dozi
- kada se fludarabin-fosfat primenjuje nakon ili u kombinaciji sa lekovima za koje se zna da su povezani sa LE-om, ATL-om ili RPLS-om,
- ili kada se fludarabin daje pacijentima sa drugim faktorima rizika kao što su kranijalno zračenje ili zračenje celog tela, transplantacija hematopoetskih ćelija, bolest „reakcija odbacivanja transplantata” povezana sa, oštećenje bubrega ili hepatička encefalopatija.
- pri dozama višim od preporučene doze

Simptomi LE-a, ATL-a ili RPLS-a mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napade, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmenjena čula, kao i fokalni neurološki deficiti. Dodatna neželjena dejstva mogu uključivati optički neuritis i papilitis, stanje konfuzije, pospanost, uznemirenost, paraparezu/kvadriparezu, mišićne spazme i inkontinenciju.

LE/ATL/RPLS može biti reverzibilno stanje, opasno po život ili smrtonosno.

Kad god se sumnja na LE, ATL ili RPLS, lečenje fludarabinom treba obustaviti. Pacijenti treba da budu praćeni uz odgovarajuće dijagnostičke metode (radiografisanja mozga, poželjno pomoću MRsnimanja). Ako se dijagnoza potvrdi, lečenje fludarabin-fosfatom treba trajno prekinuti.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je kod pacijenata sa HLL sa velikim tumorskim opterećenjem S obzirom da fludarabin-fosfat može izazvati terapijski odgovor već u prvoj nedelji lečenja, treba preduzeti mere predostrožnosti kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja ove komplikacije, a za ove pacijente hospitalizacija može biti preporučena tokom prvog ciklusa lečenja.

Reakcija odbacivanja transplantata (reakcija organizma na graft) povezana sa transfuzijom (GVHD)

Reakcija odbacivanja transplantata (reakcija organizma na graft) povezana sa transfuzijom - GVDH (engl. *graft-versus-host disease*) (reakcija domaćina na transfuziju imunskikompetentnih limfocita) primećena je posle transfuzije neozačenom krvi kod pacijenata koji su lećeni fludarabin-fosfatom. Fatalni ishod kao posledica ove reakcije zabeležen je u veoma velikom broju slučajeva. Stoga, da bi se rizik od reakcije odbacivanja transplantata povezane sa transfuzijom, sveo na najmanju moguću meru, pacijenti kojima je potrebna transfuzija krvi i koji primaju ili su primali terapiju lekom fludarabin-fosfat treba da primaju samo ozraćenu krv.

Karcinom kože

Pogoršanje ili razbuktavanje postojećih kožnih kancerskih lezija, kao i pojava novog kancera kože, prijavljen je kod nekih pacijenata u toku terapije ili posle primene leka fludarabin-fosfat.

Poremećaj opšteg zdravstvenog stanja

Kod pacijenata čije je zdravstveno stanje narušeno, fludarabin-fosfat treba primenjivati oprezno i nakon pažljive procene odnosa rizika i koristi. Ovo se posebno odnosi na pacijente sa teškim poremećajima funkcije koštane srži (trombocitopenija, anemija i/ili granulocitopenija), imunodeficijencijom ili na one kod kojih postoje anamnestički podaci o oportunističkim infekcijama.

Oštećenje bubrežne funkcije

Ukupni telesni klirens osnovnog plazma metabolita u plazmi 2-F-ara-A je u korelaciji sa klirensom kreatinina, čime se pokazuje značaj renalnog puta izlučivanja radi eliminacije jedinjenja. Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega zabeležen je porast ukupne telesne izloženosti (PIK od 2F-ara-A). Dostupni klinički podaci o korišćenju leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <70 mL/min) su ograničeni.

Fludarabin-fosfat se mora oprezno primenjivati kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 70 mL/min) dozu treba smanjiti do 50% a pacijenta treba pažljivo pratiti (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Kada je vrednost klirensa kreatinina < 30 mL/min, kontraindikovana je primena fludarabin-fosfata (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Stariji pacijenti

Zbog nepostojanja potpunih podataka o primeni fludarabin-fosfata kod starijih pacijenata (> 75 godina života), treba biti posebno oprezan prilikom primene leka fludarabin kod ove populacije pacijenata (videti takođe odeljak 4.2).

Kod pacijenata starosti 65 godina ili starijih, pre započinjanja terapije potrebno je izmeriti vrednosti klirensa kreatinina, videti „Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega“, videti odeljak *Doziranje i način primene*.

Trudnoća

Fludarabin-fosfat ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije zaista neophodno (npr. životno-ugrožavajuća stanja, nepostojanje dostupne alternativne bezbedne terapije koja ne kompromituje terapijsku korist njene primene, ako terapiju nije moguće izbeći). Lekar može uzeti u razmatranje propisivanje leka fludarabin-fosfat kod trudnica samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Za vreme terapije lekom fludarabin-fosfat, žene treba da izbegavaju mogućnost trudnoće.

Žene u reproduktivnom dobu moraju biti obaveštene o potencijalnoj opasnosti po fetus.

Kontracepcija

Žene i muškarci u reproduktivnom dobu moraju primenjivati efektivne mere kontracepcije tokom terapije fludarabin-fosfatom i najmanje šest meseci posle završetka terapije (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

Vakcinacija

Tokom i posle završetka terapije fludarabin-fosfatom, treba izbegavati vakcinaciju sa živim vakcinama.

Terapijske mogućnosti posle inicijalne terapije lekom fludarabin-fosfat

Prelazak sa početne terapije fludarabin-fosfatom na hlorambucil kod pacijenata kod kojih nije došlo do terapijskog odgovora na fludarabin-fosfat treba izbegavati, obzirom da je većina pacijenata koji su bili rezistentni na lek fludarabin-fosfat, pokazala rezistenciju i na hlorambucil.

Pomoćne supstance:

Svaka bočica leka Fludarabin Ebewe od 50 mg/2mL, koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. u suštini je „bez natrijuma“.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kliničkim ispitivanjima u kojima je korišćen fludarabin-fosfat intravenski u kombinaciji sa pentostatinom (deoksikoformicinom) za lečenje refraktorne hronične limfocitne leukemije (*chronic lymphocytic leukaemia* HLL), zabeležena je neprihvatljivo visoka učestalost fatalne plućne toksičnosti. Stoga se korišćenje leka fludarabin-fosfat u kombinaciji sa pentostatinom ne preporučuje.

Dipiridamol i ostali inhibitori preuzimanja adenoizina mogu smanjiti terapijsku efikasnost leka fludarabin-fosfat.

Kliničke studije i in vitro eksperimenti pokazali su da su se tokom upotrebe fludarabin-fosfata u kombinaciji sa citarabinom intracelularna maksimalna koncentracija i intracelularna izloženost *Ara-CTP* (*aktivni metabolit citarabina*) povećali kod ćelija leukemije.

To nije uticalo na koncentracije Ara-C u plazmi niti na stopu eliminacije Ara-CTP.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Žene u reproduktivnom periodu moraju biti upoznate sa potencijalnim rizikom za fetus.

Seksualno aktivni muškarci i žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasne kontraceptivne mere tokom i bar šest meseci posle prestanka lečenja (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Trudnoća

Preklinički podaci na pacovima pokazala su da fludarabin-fosfat i/ili njegovi metaboliti prolaze placentu. Rezultati intravenskog ispitivanja embriotoksičnosti kod pacova i zečeva ukazuju na embroletalni i teratogeni potencijal u terapijskim dozama (videti odeljak *Predklinički podaci o bebednosti leka*).

Postoje veoma ograničeni podaci o primeni fludarabin-fosfata kod trudnica tokom prvog trimestra trudnoće.

Fludarabin-fosfat ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije zaista neophodno (npr. životno - ugrožavajuća stanja, nepostojanje dostupne alternativne bezbedne terapije koja ne kompromituje terapijsku korist njene primene, terapija se ne može izbeći). Fludarabin-fosfat ima potencijal da ošteti fetus. Lekar može uzeti u razmatranje propisivanje leka fludarabin-fosfat kod trudnica samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se ovaj lek ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko.

Međutim, postoje pretklinički podaci koji ukazuju na to da fludarabin-fosfat i/ili njegovi metaboliti prelaze iz majčine krvi u mleko.

Zbog potencijalno teških neželjenih dejstava leka fludarabin-fosfat kod odojčadi, primena fludarabin-fosfata je kontraindikovan kod dojilja (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Fludarabin-fosfat može smanjiti sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama, s obzirom da su primećeni npr. zamor, slabost, vizuelni poremećaji, konfuzija, agitacija i konvulzije.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Na osnovu iskustva sa primenom fludarabin-fosfata najčešća neželjena dejstva uključuju mijelosupresiju (neutropenija, trombocitopenija i anemija), infekcije uključujući pneumoniju, kašalj, groznicu, zamor, slabost, povraćanje i dijareju. Ostala često prijavljena neželjena dejstva uključuju drhtavicu, edem, malaksalost, perifernu neuropatiju, vizuelne smetnje, anoreksiju, mukozitis, stomatitis i kožni osip. Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se kod pacijenata lečenih fludarabin-fosfatom. Zabeleženi su i smrtni ishodi usled ozbiljnih neželjenih događaja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U donjoj tabeli prikazani su neželjeni događaji po MedDRA sistemu grupa organa (*MedDRA system organ classes* – MedDRA SOCs). Učestalost se zasniva na podacima iz kliničkih studija bez obzira na uzročno-posledičnu vezu sa fludarabin-fosfatom. Retke neželjene reakcije su uglavnom ustanovljene u periodu posle dobijanja dozvole za promet leka.

Klasa sistema organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)
Infekcije i infestacije	Infekcije/ Oportunističke infekcije (kao što je latentna virusna reaktivacija npr. progresivna multifokalna leukoencefalopatija, Herpes zoster virus, Epstein-Barr virus), pneumonija			Limfo-proliferativni poremećaj (povezan sa EBV)

Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloidna leukemija (uglavnom povezana sa prethodnom, istovremenom ili narednom terapijom sa alkilirajućim agensima, inhibitorima topoizomerase ili zračenjem)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija, anemija, trombocitopenija	Mijelosupresija		
Poremećaji imunskog sistema			Autoimuni poremećaj (uključujući autoimunu hemolitičku anemiju, Evans-ov sindrom, trombocitopenijsku purpuru, vanbolničku pneumoniju, pemfigus)	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	Sindrom lize tumora (uključujući insuficijenciju bubrega, metaboličku acidozu, hiperkalemiju, hipokalcemiju, hiperurikemiju, hematuriju, uratnu kristaluriju, hiperfosfatemiju)	
Poremećaji nervnog sistema		Periferna neuropatija	Konfuzija	Koma, epinapadi, uznemirenost
Poremećaji oka		Poremećaji vida		Slepilo, optički neuritis, optička neuropatija
Kardiološki poremećaji				Insuficijencija srca, aritmija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj		Plućna toksičnost (uključujući plućnu fibrozu, pneumonitis, dispneju)	
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje, dijareja, mučnina	Stomatitis	Gastrointestinalno krvarenje, abnormalni enzimi pankreasa	
Hepatobilijarni poremećaji			Abnormalni hepatski enzimi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip		Kancer kože, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell</i> tipa), <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica, zamor, slabost	Edem, mukozitis, jeza, slabost		

Naveden je najadekvatniji MedDRA termin kojim se opisuje određeni neželjeni događaj. Sinonimi ili srodna stanja nisu navedena, ali ih takođe treba uzeti u obzir. Termin korišćen za prikazana neželjena dejstva zasnovan je na MedDRA verziji 12.0.

U svakoj grupi učestalosti, neželjeni efekti su prikazani prema opadajućem rasporedu prema ozbiljnosti.

Iskustva nakon stavljanja leka u promet sa nepoznatom učestalošću

- poremećaji nervnog sistema
- moždana krvarenja
- leukoencefalopatija (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)
- akutna toksična leukoencefalopatija (videti odeljak 4.4)
- sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)
- respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
- krvarenje u plućima
- poremećaji bubrega i urinarnog sistema
- hemoragični cistitis

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Velike doze leka fludarabin-fosfata povezuju se s leukoencefalopatijom, akutnom toksičnom leukoencefalopatijom ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Simptomi mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napade, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmenjena čula i fokalne neurološke deficite. Dodatna neželjena dejstva mogu uključivati optički neuritis i papilitis, konfuziju, pospanost, uznemirenost, paraparezu/kvadriparezu, mišićne spazme, inkontinenciju, ireverzibilnu toksičnost centralnog nervnog sistema koju karakteriše odloženo slepilo, koma i smrt. Velike doze takođe mogu dovesti do teške trombocitopenije i neutropenije usled supresije koštane srži.

Nije poznat specifičan antidot u slučaju predoziranja lekom fludarabin-fosfat. Tretman podrazumeva prekid terapije i potpurnu terapiju.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-fosfat, dihidrat
Natrijum-hidroksid
Voda za injekciju

Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme se mešati sa ostalim lekovima, osim sa onim pomenutim u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:
3 (tri) godine,

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Nakon rekonstitucije leka Fludarabine Ebewe 50 mg/2 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida i sa 5% glukozom do koncentracije 0,4 mg/mL i 0,5 mg/mL je 28 dana kada se čuva u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C) zaštićeno od svetlosti i na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) sa ili bez zaštite od svetlosti.

Sa mikrobiološke tačke gledišta proizvod se mora upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi od 2-8 °C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, pogledati odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica zapremine 5 mL, tip stakla koja se zatvara sa hlوروبutilovanim gumenim čepom sive boje obloženim sa fluoropolimerom i aluminijumskim zatvaračem sa tamno plavim polipropilenskim flip-off poklopcem i sa ili bez zaštitnog plastičnog omotača (Onco-safe).

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklenom bočicom i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija

Fludarabin treba pripremiti za parenteralnu primenu dodavanjem vode za injekcije u aseptičnim uslovima.

Potrebna doza (izračunata na osnovu telesne površine tela pacijenta) uvlači se u špric.

Za intravensku bolus injekciju ova doza se dalje razblaži sa 10 mL rastvora natrijum-hlorida. Alternativno, za infuziju, neophodna doza se može razblažiti sa 100 mL rastvora natrijum-hlorida i primeniti kao infuziju u roku od otprilike 30 minuta.

U kliničkim studijama, rastvor se razblažuje u 100 mL ili 125 mL 5% dekstroze ili 0,9% natrijum-hlorida.

Inspekcija pre upotrebe

Pripremljeni rastvor je bistar i bezbojan. Pre upotrebe treba da se vizuelno pregleda.

Koristiti samo bistar i bezbojan rastvor bez čestica. Lek Fludarabin Ebewe se ne sme koristiti u slučaju oštećene ambalaže.

Rukovanje i odlaganje

Trudnice ne smeju rukovati lekom Fludarabin Ebewe.

Treba poštovati procedure za pravilno rukovanje prema važećim propisima za citotoksične lekove.

Potrebna je oprez tokom rukovanja i pripreme rastvora leka Fludarabin Ebewe. Preporučuje se korišćenje lateks rukavica i zaštitnih naočara kako bi se izbegao kontakt sa lekom u slučaju lomljenja bočice ili nekog drugog slučajnog prosipanja. Ako rastvor dođe u kontakt sa kožom ili sluznicom, zahvaćenu regiju treba temeljno isprati sapunom i vodom. U slučaju kontakta sa očima, isperite ih temeljno sa velikim količinama vode. Treba izbegavati izlaganje udisanjem.

Ovaj lek je samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je korigovano u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00191-2020-8-002 od 02.10.2020.