

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Fludarabine Accord, 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Fludarabine Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (ang. CLL – chronic lymphocytic leukaemia).

Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 30% wszystkich występujących białaczek i jest najczęstszym typem białaczki występującym wśród osób dorosłych w krajach zachodnich. Około 1/3 pacjentów z CLL to pacjenci w wieku poniżej 60 roku życia (31-60 lat), 10-15% stanowią pacjenci w wieku poniżej 50 roku życia (31-50 lat). U dorosłych (< 55 lat, 31-55 lat tj. 20% pacjentów) przewlekła białaczka limfocytowa nie wykazuje głównych cech charakterystycznych, czynniki prognostyczne są takie same jak w grupie pacjentów starszych (>55 lat, 56-91 lat).

W Wielkiej Brytanii każdego roku diagnozuje się 2800 nowych przypadków zachorowań na CLL, roczny współczynnik zachorowalności wynosi 3 na 100 000 osób. Podobne dane raportowane są dla całej Europy. CLL częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Fludarabina stosowana jest w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego.

W toku badań fazy III u pacjentów z dotychczas nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową typu B porównujących leczenie fludarabiną i leczenie chlorambucylem w zalecanych dawkach z udziałem odpowiednio 195 i 199 pacjentów wykazano statystycznie znamienne wyższą łączną częstość odpowiedzi i częstość pełnej odpowiedzi po zastosowaniu fludarabiny jako leku pierwszego rzutu w porównaniu z chlorambucylem (odpowiednio 61,1% wzgl. 37,6% i 14,9% wzgl. 3,4%). W grupie fludarabiny stwierdzono też statystycznie znamienne dłuższy czas trwania odpowiedzi (19 wzgl. 12,2 miesiąca) oraz czas do wystąpienia progresji (17wzgl. 13,2 miesiąca).

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem fludarabiny w porównaniu z cyklofosfamidem, adriamycyną i prednizonem (schemat CAP), którym objęto 208 pacjentów z CLL w stadium B lub C według klasyfikacji Bineta, uzyskano w podgrupie 103 poprzednio leczonych pacjentów następujące wyniki: ogólna liczba odpowiedzi i liczba całkowitej odpowiedzi była wyższa po fludarabinie niż po CAP (odpowiednio 45% wzgl. 26% i 13% wzgl. 6%); czas trwania odpowiedzi i ogólna przeżywalność po fludarabinie i po CAP były podobne.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania fludarabiny u dzieci nie została ustalona. Ponieważ dane dotyczące stosowania fludarabiny u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas podawania fludarabiny w tej grupie pacjentów. Brak danych dotyczących stosowania fludarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Alergie (nadwrażliwość)	Produkt przeciwwskazany do stosowania u pacjentów uczulonych na fludarabinę.	Tak. Nie stosować leku w przypadku uczulenia (nadwrażliwości) na fludarabinę lub którykolwiek z

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		pozostałych składników tego leku.
Poważne problemy z nerkami (zaburzenia czynności nerek).	Nie należy stosować fludarabiny w przypadku poważnych problemów z nerkami.	Tak. Jeśli u pacjenta występują zaburzenia pracy nerek pacjent będzie miał wykonywane regularne badania krwi i/lub badania laboratoryjne w celu oceny czynności nerek. W razie występowania ciężkich zaburzeń nerek, nie wolno w ogóle podawać tego leku.
Niski poziom czerwonych krwinek (niewyrównana niedokrwistość hemolityczna).	Nie stosować fludarabiny, jeśli u pacjenta występuje mała ilość czerwonych krwinek z powodu szczególnej postaci niedokrwistości (niewyrównana niedokrwistość hemolityczna). Lekarz poinformuje pacjenta, jeśli występuje ta choroba.	-
Toksyczny wpływ na płód/plodność (embriotoksyczność) i karmienie piersią (laktacja).	Nie stosować fludarabiny w okresie karmienia piersią. Nie stosować fludarabiny, jeśli kobieta jest w ciąży, ponieważ badania przeprowadzone na zwierzętach oraz ograniczone doświadczenia u ludzi wykazały możliwe ryzyko wad rozwojowych u płodu a także poronienia i przedwczesne porody. Nie należy rozpoczynać ani kontynuować karmienia piersią w trakcie leczenia fludarabiną, ponieważ ten lek może wpływać na wzrost i rozwój dziecka.	Tak. Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym leczeni fludarabiną muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Nie można wykluczyć, że fludarabina może spowodować uszkodzenie płodu. Lekarz rozważy stosunek korzyści dla pacjentki do ryzyka dla płodu i zaleci stosowanie fludarabiny kobietom w ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
Zahamowanie czynności szpiku kostnego skutkujące spadkiem liczby czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (mielosupresja).	Fludarabina może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego skutkujące spadkiem liczby komórek krwi.	Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności szpiku kostnego lub zaburzenia czynności układu immunologicznego lub jego czynność jest zahamowana lub w wywiadzie występują ciężkie infekcje. Lekarz może zdecydować o niepodawaniu tego leku lub podjęciu środków ostrożności.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<p>Stan, w którym układ immunologiczny atakuje i niszczy zdrowe tkanki (zaburzenia autoimmunologiczne).</p>	<p>Fludarabina może powodować zaburzenia autoimmunologiczne (układ immunologiczny pacjenta może atakować różne części ciała lub jego czerwone krwinki).</p>	<p>Tak. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie leczenia mocz pacjenta ma czerwony lub brązowy kolor lub wystąpią zmiany na skórze w postaci wysypki lub pęcherzy. Mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek, spowodowanego samą chorobą lub leczeniem. Taki stan może się utrzymywać do roku, niezależnie od tego, czy pacjent był wcześniej leczony fludarabiną, czy nie. W czasie leczenia fludarabiną układ immunologiczny pacjenta może atakować różne części ciała pacjenta lub jego czerwone krwinki. Działanie to może zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia powyższych stanów, lekarz zleci odstawienie leku i może wprowadzić inną formę leczenia, np. przetoczenie napromienionej krwi i podawanie adrenokortykoidów. W czasie leczenia fludarabiną u pacjenta będą regularnie wykonywane badania krwi i pozostanie on pod ścisłą obserwacją.</p>
<p>Grupa powikłań metabolicznych mogących wystąpić po zakończeniu leczenia raka (zespół rozpadu guza).</p>	<p>Fludarabina może powodować wystąpienie zagrażających życiu działań niepożądanych takich jak zespół rozpadu guza.</p>	<p>Tak. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent odczuwa ból po jednej stronie ciała, zauważy krew w moczu lub zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu. W razie ciężkiego przebiegu choroby, organizm może nie być zdolny do usunięcia wszystkich wydalanych substancji z komórek zniszczonych przez fludarabinę. Nazywa się to zespołem rozpadu guza i może spowodować niewydolność nerek i zaburzenia serca od pierwszego tygodnia kuracji. Lekarz będzie o tym pamiętał i może podać inne leki w celu</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		zapobiegania tym zaburzeniom.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Stosowanie u dzieci	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fludarabiny u dzieci nie została ustalona, dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci.
Zaburzenia normalnego funkcjonowania układu nerwowego (neurotoksyczność)	Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią nietypowe objawy ze strony układu nerwowego, takie jak zaburzenia widzenia. Wpływ długotrwałego stosowania fludarabiny na ośrodkowy układ nerwowy nie jest znany. Jednakże, pacjenci tolerowali zalecaną dawkę leku nawet przez 26 kursów leczenia. U pacjentów przyjmujących dawki leku czterokrotnie większe niż zalecane zaobserwowano utratę wzroku, śpiączkę, a nawet zgon. Niektóre z tych objawów wystąpiły z opóźnieniem, po około 60 dniach lub więcej po zakończeniu leczenia.
Rzadkie powikłanie transfuzji krwi, w którym komórki dawcy zwiększają odpowiedź immunologiczną przeciwko tkankom biorcy (reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi związana z transfuzją krwi)	Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent potrzebuje mieć pobrane komórki macierzyste i jest lub był w przeszłości leczony fludarabiną. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent potrzebuje mieć przetoczoną krew i jest lub był w przeszłości leczony fludarabiną. W takim przypadku lekarz upewni się, aby pacjent otrzymał tylko naświetloną krew. Zgłaszano bardzo ciężkie powikłania, w tym zgony po przetoczeniu pacjentowi nienaświetlonej krwi.
Rak skóry	Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach skórnych, które wystąpią w trakcie leczenia fludarabiną lub po jego zakończeniu. U niektórych pacjentów podczas leczenia fludarabiną lub po jego zakończeniu obserwowano pogorszenie lub zaostrzenie wcześniejszych nowotworowych zmian skórnych lub wystąpienie nowych ognisk typu raka skóry.
Zły stan ogólny	U pacjentów w złym stanie zdrowia, fludarabinę należy stosować ostrożnie i po uważnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego, niedoborem odporności lub z występowaniem zakażeń oportunistycznych w wywiadzie.
Problemy z nerkami (zaburzenia czynności nerek)	Jeśli u pacjenta występują zaburzenia pracy nerek pacjent będzie miał wykonywane regularne badania krwi i/lub badania laboratoryjne w celu oceny czynności nerek. W razie występowania ciężkich zaburzeń nerek, nie wolno w ogóle podawać tego leku.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	Brak danych dotyczących stosowania fludarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując fludarabinę w tej grupie pacjentów.
Bezpieczeństwo stosowania u dzieci	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fludarabiny u dzieci nie została ustalona, dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku	Ponieważ dane dotyczące stosowania fludarabiny u osób chorych w podeszłym wieku (>75 lat) są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas podawania fludarabiny tym pacjentom. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych należy wykonywać regularne badania w celu oceny czynności nerek.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Charakterystyka Produktu Leczniczego i Ulotka dla Pacjenta dla fludarabiny, patrz Aneks 2 dokumentu „Plan Zarządzania Ryzykiem”.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	16.07.2014	Następujące ryzyka zostały zaktualizowane: Ważne zidentyfikowane ryzyka: Mielosupresja, Zaburzenia autoimmunologiczne, Zespół rozpadu guza	-
2.0	19.01.2014	Ważne zidentyfikowane ryzyka: Nadwrażliwość, Ciężka niewydolność nerek, Niewyrównana niedokrwistość hemolityczna, Toksyczność reprodukcyjna (embriotoksyczność) i laktacja zostały dodane Ważne potencjalne ryzyka: Stosowanie u dzieci poza zatwierdzonymi wskazaniami, Mielosupresja, Zaburzenia autoimmunologiczne, Neurotoksyczność, Zespół rozpadu guza, Reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi związana z przetoczeniem krwi, Rak skóry, Zły stan ogólny, Zaburzenia czynności nerek zostały dodane Brakujące informacje: Cięża i karmienie piersią zostały usunięte.	-