

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Fludarabine Actavis przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Pomimo faktu, że częstość występowania przewlekłej białaczki limfatycznej (PBL) (ang. chronic lymphoid leukaemia) w krajach zachodnich jest podobna do tej w Stanach Zjednoczonych Ameryki, rzeczywista częstość nie jest znana i prawdopodobnie może być większa. Wiele przypadków nie jest zgłaszanych. Częstość występowania PBL w krajach azjatyckich (tj. Chiny, Japonia) jest niezwykle rzadka. Częstość występowania PBL jest większa u pacjentów rasy białej niż rasy czarnej. Częstość występowania PBL jest większa u mężczyzn niż u kobiet. Na przewlekłą białaczkę limfatyczną chorują przede wszystkim pacjenci w podeszłym wieku.

Rokowanie chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną jest bardzo zróżnicowane. Zależy od tego jak szybko zdiagnozowano chorobę, jak również od innych czynników. U pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną występuje szeroki zakres objawów podmiotowych i przedmiotowych. Choroba rozwija się stopniowo i może być już dobrze rozwinięta zanim stanie się widoczna. Nierzadko przewlekłą białaczkę limfatyczną diagnozuje się przez przypadek. Leczenie jest trudne a rokowanie złe, pacjenci często przeżywają tylko kilka miesięcy.

Pacjenci z PBL nie wymagają leczenia chemioterapią, aż do czasu, kiedy występujące objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na szybkie postępowanie choroby. Do wyboru jest kilka różnych rodzajów chemioterapii i jest ona zwykle stosowana w leczeniu skojarzonym. Główną przyczyną powikłań i śmierci u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną są zakażenia.

### **VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Leczenie oraz czas jego trwania zależy od tego, na ile jest skuteczne i jak jest tolerowany lek. Zaleca się stosowanie fosforanu fludarabiny do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej. Następnie leczenie powinno być zakończone.

Dawki należy dostosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a wyniki badań krwi pacjentów powinny być uważnie monitorowane pod kątem wystąpienia działania toksycznego leku. Leczenia nie należy stosować u pacjentów, u których czynność nerek nie osiąga pewnych parametrów (klirens kreatyniny wynosi  $<30$  ml/min).

### **VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Brak dostępnych informacji na temat stosowania fosforanu fludarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów lek powinien być stosowany ostrożnie i podawany jedynie, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko.

Nie zaleca się stosowania fludarabiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak wystarczającej ilości dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Fludarabinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów starszych, w wieku powyżej 75 lat, z uwagi na ograniczoną ilość dostępnych informacji dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej.

### **VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

#### **Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
<b>Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja)</b>	U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny obserwowano ciężkie zahamowanie czynności szpiku	Chociaż zahamowanie czynności szpiku kostnego spowodowane chemioterapią jest zwykle odwracalne,

<p>Szpik kostny to gąbczasta tkanka wewnątrz niektórych kości. Zawiera niedojrzałe komórki, zwane komórkami macierzystymi. Komórki macierzyste mogą przekształcać się w krwinki czerwone, które transportują tlen w organizmie, krwinki białe, które zwalczają zakażenia oraz płytki krwi, które pomagają w krzepnięciu krwi.</p> <p>W przypadku choroby szpiku kostnego występują problemy z komórkami macierzystymi lub ich tworzeniem. Białaczka (leukemia) to nowotwór złośliwy, w którym szpik kostny produkuje nadmierną ilość białych krwinek. W niedokrwistości aplastycznej, szpik kostny nie produkuje czerwonych krwinek.</p>	<p>kostnego ze zmniejszeniem liczby płytek krwi (trombocytopenia) oraz zmniejszoną liczbą białych i czerwonych krwinek (neutropenia i niedokrwistość).</p>	<p>podczas leczenia fludarabiną konieczne jest uważne monitorowanie wyników badania krwi. Niezbędna może być zmiana dawki, przerwanie leczenia i (lub) transfuzja krwi. Całkowite odtworzenie białych krwinek i płytek krwi występuje zwykle w ciągu 5-7 tygodni po zakończeniu leczenia fludarabiną, choć sporadycznie może trwać to dłużej.</p>
<p><b>Atakowanie organów lub czerwonych krwinek przez układ immunologiczny (choroba autoimmunologiczna)</b></p> <p>Układ immunologiczny organizmu chroni przed chorobami i zakażeniami. W zaburzeniach immunologicznych układ odpornościowy atakuje przez pomyłkę zdrowe komórki organizmu. Zaburzenia autoimmunologiczne mogą dotyczyć wielu części ciała.</p>	<p>Podczas leczenia lub po leczeniu fosforanem fludarabiny obserwowano zaburzenia autoimmunologiczne zagrażające życiu lub czasami zakończone zgonem. U większości tych pacjentów nastąpił nawrót choroby autoimmunologicznej po wznowieniu leczenia fosforanem fludarabiny.</p>	<p>W razie wystąpienia hemolizy zaleca się przerwać leczenie fosforanem fludarabiny. W leczeniu autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej najczęściej stosuje się przetoczenie krwi (napromienionej, patrz wyżej) oraz produkty adrenokortykosteroidowe.</p>
<p><b>Uszkodzenie nerwów (neurotoksyczność)</b></p> <p>Choroby neurologiczne to zaburzenia mózgu, rdzenia kręgowego i nerwów w całym ciele, które współdziałają kontrolując wszystkie czynności organizmu. Neurotoksyczność może powodować nieodwracalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego z opóźnioną</p>	<p>Nie jest znany wpływ długotrwałego podawania fosforanu fludarabiny na ośrodkowy układ nerwowy. Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów neurologicznych. W badaniach wykazano wpływ wysokich dawek fosforanu fludarabiny na występowanie ciężkich objawów neurologicznych, obejmujących utratę wzroku,</p>	<p>Podczas początkowych badań nad lekiem, niektórzy klinicyści zalecali uważną obserwację wraz z częstą oceną stanu neurologicznego i badaniami w kierunku możliwych objawów neurotoksycznych, nawet u tych pacjentów, którzy otrzymywali relatywnie małe dawki leku. Jednak obecnie większość klinicystów sugeruje, że taka ocena nie byłaby opłacalna i zasadniczo monitorowanie</p>

<p>utrata wzroku, śpiączką i śmiercią.</p>	<p>śpiączkę i śmierć. U pacjentów, którym podawano dawkę w zakresie dawki zalecanej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, ciężkie toksyczne działania na ośrodkowy układ nerwowy obserwowano rzadko (śpiączka, napady padaczkowe i pobudzenie) lub niezbyt często (splątanie).</p>	<p>zmian wizualnych może stanowić dowód dla neurotoksyczności.</p>
<p><b>Powikłania po transfuzji krwi (Reakcja „przeszczep przeciw gospodarzowi” związana z transfuzją).</b></p> <p>Reakcja „przeszczep przeciw gospodarzowi” związana z transfuzją to rzadkie powikłanie po transfuzji krwi, w którym niektóre komórki krwi dawcy wywołują odpowiedź immunologiczną przeciwko niektórym komórkom w organizmie pacjenta.</p>	<p>U pacjentów leczonych fosforanem fludarabiny po przetoczeniu nienapromienionej krwi obserwowano reakcję „przeszczep przeciw gospodarzowi” związaną z transfuzją i często reakcja ta była zakończona zgonem. W celu zminimalizowania ryzyka tej reakcji, pacjenci wymagający przetoczenia krwi i którym jest podawany lub był podawany fosforan fludarabiny, powinni otrzymywać krew wcześniej napromienioną.</p>	<p>Powikłaniom można zapobiegać poprzez inaktywację komórek krwi dawcy, które nasilają odpowiedź immunologiczną przed transfuzją. Można to osiągnąć za pomocą napromieniania produktu z krwią, wykorzystując promieniowanie gamma lub rentgenowskie. Obecnie w fazie badań są nowsze technologie, które nie opierają się na napromienianiu.</p>
<p><b>Rak skóry</b></p> <p>Rak skóry to nowotwór złośliwy zewnętrznej warstwy skóry. Nowotwór złośliwy jest jedną z chorób, która może potencjalnie powodować śmierć. Raki skóry zwykle dzieli się na dwie grupy ogólne: czerniaki złośliwe i „nieczerniakowy” rak skóry.</p>	<p>U niektórych pacjentów podczas leczenia lub po leczeniu fosforanem fludarabiny obserwowano pogorszenie lub nawrót istniejącego uprzednio raka skóry, jak również pojawienie się nowych ognisk raka skóry</p>	<p>Pacjenci, u których występuje rak skóry związany z chłoniakiem, powinni być agresywnie leczeni w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu raka, powikłań związanych z rakiem skóry i śmierci.</p> <p>Działania prewencyjne, takie jak: wczesne wykrywanie, stosowanie ochrony przeciwsłonecznej, częste badania skóry i edukacja skierowana bezpośrednio do pacjentów z chłoniakiem mogą nie tylko zapobiegać rozwojowi agresywnej postaci raka skóry, ale także przynieść większy odsetek skutecznie leczonych wczesnych postaci raka skóry w populacji pacjentów z tej grupy wysokiego ryzyka.</p>
<p><b>Zespół rozpadu guza (lisy guza)</b></p> <p>Zespół rozpadu guza może</p>	<p>Zespół rozpadu guza był obserwowany u pacjentów z dużymi guzami. Ponieważ pacjenci mogą reagować na</p>	<p>Wczesne rozpoznanie objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu rozpadu guza, w tym identyfikacja</p>

wystąpić w sytuacji, gdy organizm nie jest w stanie usunąć wszystkich produktów rozkładu z komórek zniszczonych pod wpływem leczenia raka. Może to powodować odwodnienie, niewydolność nerek i problemy z sercem.	leczenie fosforanem fludarabiny już w pierwszym tygodniu terapii, u pacjentów z ryzykiem wystąpienia tych powikłań należy podjąć odpowiednie środki ostrożności.	nieprawidłowych wyników badań, może prowadzić do skutecznego zapobiegania powikłaniom zagrażającym życiu.
<b>Niekorzystny wpływ na funkcje seksualne i płodność u dorosłych mężczyzn i kobiet, i (lub) szkodliwy wpływ na potomstwo (toksyczny wpływ na reprodukcję)</b>	Leczenie fludarabiną ma potencjalny szkodliwy wpływ na płód.	Pacjentki w ciąży nie powinny otrzymywać fludarabiny, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą unikać zajścia w ciążę podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. W przypadku zajścia w ciążę, pacjentka powinna niezwłocznie poinformować swojego lekarza. Mężczyźni, którzy otrzymują fludarabinę i mogliby potencjalnie spłodzić dziecko muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Kobietom nie wolno karmić piersią podczas leczenia fludarabiną.

#### **Istotne potencjalne zagrożenia**

Nie są znane.

#### **Brakujące informacje**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>
Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania fludarabiny u pacjentów w podeszłym wieku.	Fludarabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów starszych, w wieku powyżej 75 lat, z powodu niewielkiej ilości dostępnych informacji na temat stosowania leku w tej grupie wiekowej

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

Brak dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń.

#### **VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Brak trwających i planowanych do przeprowadzenia porejestacyjnych badań bezpieczeństwa i skuteczności dla fludarabiny.

#### **VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zmiana</b>
1.0	05-03-2013	Wersja początkowa
2.0	05-04-2013	Dodano dodatkowe ryzyka: <ul style="list-style-type: none"><li>• Reakcja „przeszczep przeciw gospodarzowi” związana z transfuzją</li><li>• Rak skóry</li><li>• Zespół rozpadu guza</li><li>• Toksyczny wpływ na reprodukcję</li></ul> Aktualizacja do punktu VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Fludarabine Actavis przeznaczone do publicznej wiadomości