

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fludarabin Accord 25 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži 25 mg fludarabinfosfata.
2 ml otopine sadrže 50 mg fludarabinfosfata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaki ml sadrži <1 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju.
Bistra, bezbojna ili blago smečkasto-žuta otopina, u osnovi bez čestica.
pH: 6,0 – 7,1

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje kronične B-limfocitne leukemije (B-KLL) u odraslih bolesnika s dostatnom pričuvom koštane srži.

Prvu liniju liječenja fludarabinom treba započeti samo u odraslih bolesnika s uznapredovalom bolešću, Rai stadijem III/IV (Binet stadijem C) ili Rai stadijem I/II (Binet stadijem A/B), kada bolesnik ima simptome povezane s bolešću ili dokaz o progresivnoj bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza iznosi 25 mg fludarabinfosfata/m² površine tijela dnevno primijenjena intravenskim putem tijekom 5 uzastopnih dana, svakih 28 dana (također vidjeti dio 6.6).

Potrebna doza (izračunata na temelju površine bolesnikova tijela) rekonstituirane otopine uvlači se u štrcaljku. Za intravenske bolusne injekcije ta se doza dodatno razrjeđuje u 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida. Alternativno, za infuzije potrebna doza koja se uvlači u štrcaljku može se razrijediti u 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida i infundirati tijekom otprilike 30 minuta.

Trajanje liječenja ovisi o njegovoj uspješnosti i podnošljivosti lijeka.

U bolesnika s KLL-om fludarabin treba primjenjivati do postizanja najboljeg odgovora (potpune ili djelomične remisije, obično 6 ciklusa), a zatim primjenu lijeka treba prekinuti.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Doze treba prilagoditi za bolesnike sa smanjenom funkcijom bubrega. Ako je klirens kreatinina između 30 i 70 ml/min, dozu treba smanjiti do 50% te pažljivo nadzirati hematološke parametre kako bi se procijenila toksičnost (vidjeti dio 4.4).

Liječenje fludarabinom kontraindicirano je ako je klirens kreatinina <30 ml/min (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Podaci o uporabi fludarabina u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nisu dostupni. U ovoj skupini bolesnika fludarabin je potrebno upotrebljavati s oprezom (također vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fludarabina u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Stoga se primjena fludarabina u djece ne preporučuje.

Starije osobe

Zbog ograničenih podataka o primjeni fludarabina u starijih osoba (>75 godina), potreban je oprez prilikom primjene fludarabina u ovih bolesnika.

U bolesnika starijih od 65 godina treba mjeriti klirens kreatinina (vidjeti „Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega“ i dio 4.4).

Način primjene

Fludarabin je potrebno primjenjivati pod nadzorom kvalificiranog liječnika s iskustvom u primjeni antineoplastične terapije.

Fludarabin treba primjenjivati samo intravenskim putem. Nisu prijavljeni slučajevi u kojima je paravenska primjena fludarabina dovela do teških lokalnih nuspojava. Međutim, mora se izbjegavati nehотиčna paravenska primjena.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom

Za upute o rukovanju i rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Oštećenje funkcije bubrega s klirensom kreatinina < 30 ml/min.
- Dekompenzirana hemolitička anemija.
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

Teška supresija koštane srži, posebice anemija, trombocitopenija i neutropenija, zabilježena je u bolesnika liječenih fludarabinom. U fazi I intravenskog ispitivanja u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima, srednje vrijeme do pojave najnižih vrijednosti bilo je 13 dana (raspon 3-25 dana) za granulocite te 16 dana (raspon 2-32 dana) za trombocite. Većina je bolesnika imala hematološko oštećenje na početku liječenja, bilo kao rezultat bolesti ili prethodne mijelosupresivne terapije.

Može se razviti kumulativna mijelosupresija. Iako je mijelosupresija izazvana kemoterapijom često reverzibilna, primjena fludarabinfosfata zahtijeva pažljiv hematološki nadzor.

Fludarabinfosfat je snažan antineoplastik s potencijalno značajnim toksičnim nuspojavama. Bolesnike podvrgnute liječenju potrebno je pažljivo pratiti radi pojave znakova hematološke i nehematološke toksičnosti. Preporučuje se periodička provjera periferne krvne slike radi otkrivanja razvoja anemije, neutropenije i trombocitopenije.

U odraslih bolesnika zabilježeno je nekoliko slučajeva trolinijske hipoplazije ili aplazije koštane srži koja je rezultirala pancitopenijom, a u nekim slučajevima završila smrtnim ishodom. Klinički značajna citopenija u zabilježenim je slučajevima trajala od oko 2 mjeseca do oko 1 godine. Ove su se epizode javile i u prethodno liječenih i neliječenih bolesnika.

Kao i druge citotoksične lijekove, fludarabinfosfat je potrebno primjenjivati s oprezom ako se razmatra daljnje uzorkovanje hematopoetskih matičnih stanica.

Autoimuni poremećaji

Bez obzira na autoimune poremećaje u anamnezi ili rezultate Coombsovog testa, tijekom ili nakon liječenja fludarabinom zabilježene su po život opasne i ponekad smrtonosne autoimune pojave (vidjeti dio 4.8). Nakon ponovnog liječenja fludarabinom u većine bolesnika s hemolitičkom anemijom došlo je do ponovne pojave hemolitičkih procesa. Bolesnike koji se liječe fludarabinom treba pažljivo nadzirati radi pojave znakova hemolize.

U slučaju hemolize preporučuje se prekid terapije fludarabinom. Transfuzija krvi (tretirane zračenjem, vidjeti niže) i adrenokortikosteroidi najčešće su terapijske mjere za autoimunu hemolitičku anemiju.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez prilikom primjene fludarabinfosfata zbog opasnosti od toksičnosti jetre. Fludarabinfosfat treba primjenjivati samo ako se smatra da korist nadmašuje mogući rizik. Ove je bolesnike potrebno pažljivo pratiti radi pojave znakova povećane toksičnosti te doziranje treba modificirati ili liječenje prekinuti ako je indicirano (vidjeti dio 4.2).

Neurotoksičnost

Nije poznat učinak kronične primjene fludarabina na središnji živčani sustav. Međutim, bolesnici su u nekim ispitivanjima podnosili preporučenu dozu relativno dugo (do 26 ciklusa terapije).

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti radi pojave znakova neuroloških učinaka.

Prilikom primjene velikih doza u bolesnika s akutnom leukemijom koje su davane u ispitivanjima raspona doza, intravenska primjena fludarabina bila je povezana s teškim neurološkim učincima, uključujući sljepoću, komu i smrt. Simptomi su se javljali od 21 do 60 dana nakon zadnje doze. Ta se teška toksičnost središnjeg živčanog sustava javila u 36 % bolesnika liječenih intravenskim dozama koje su bile oko četiri puta veće od preporučene doze (96 mg/m²/dan tijekom 5-7 dana). U bolesnika koji su primali doze u rasponu preporučenih doza za KLL, teška toksičnost središnjeg živčanog sustava javljala se rijetko (koma, napadaji i agitacija) ili manje često (konfuzija) (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeno je da se neurotoksičnost pojavljuje ranije ili kasnije nego što je to bio slučaj u kliničkim ispitivanjima.

Primjena fludarabina može se povezati s leukoencefalopatijom (LE), akutnom toksičnom leukoencefalopatijom (ATL) ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS).

One se mogu javiti:

- pri preporučenoj dozi
- kada se fludarabin primjenjuje nakon ili u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da su povezani s LE-om, ATL-om ili RPLS-om,
- ili kada se fludarabin daje bolesnicima s drugim faktorima rizika kao što su zračenje lubanje ili cijelog tijela, transplantacija hematopoetskih stanica, bolest presatka protiv primatelja, oštećenje bubrega ili jetrena encefalopatija.
- pri dozama višim od preporučene doze

Simptomi LE-a, ATL-a ili RPLS-a mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napadaje, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmijenjeni osjeti te fokalni neurološki deficiti. Dodatne nuspojave mogu uključivati optički neuritis i papilitis, smetenost, 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, liječenje fludarabinom treba zaustaviti. Bolesnike treba pratiti i podvrći snimanju mozga, poželjno pomoću MR-a. Ako se dijagnoza potvrdi, liječenje fludarabinom treba trajno prekinuti.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora zabilježen je u bolesnika s KLL s velikim tumorima. Budući da fludarabin može uzrokovati odgovor već tijekom prvog tjedna liječenja, potrebno je poduzeti mjere opreza u bolesnika kod kojih postoji opasnost od razvoja ove komplikacije, a hospitalizacija može biti preporučena za ove bolesnike tijekom prvog ciklusa liječenja.

Bolest presatka protiv primatelja povezana s transfuzijom

U bolesnika liječenih fludarabinom zabilježena je bolest presatka protiv primatelja povezana s transfuzijom (reakcija imunokompetentnih limfocita prenijetih transfuzijom na primatelja) nakon transfuzije krvi koja nije tretirana zračenjem. Smrtni ishod kao posljedica ove bolesti zabilježen je s visokom učestalošću. Stoga, kako bi se smanjio rizik od bolesti presatka protiv primatelja povezane s transfuzijom, bolesnici kojima je potrebna transfuzija krvi, a koji se liječe ili su liječeni fludarabinom moraju primiti samo krv tretiranu zračenjem.

Rak kože

Pogoršanje ili razbuktavanje postojećih kanceroznih kožnih lezija, kao i nova pojava raka kože zabilježeni su u nekih bolesnika tijekom ili nakon terapije fludarabinom.

Narušeno zdravstveno stanje

U bolesnika s narušenim zdravstvenim stanjem fludarabin je potrebno primjenjivati s oprezom i to nakon pažljivog razmatranja rizika i koristi. Ovo se posebno odnosi na bolesnike s teškim oštećenjem funkcije koštane srži (trombocitopenija, anemija i/ili granulocitopenija), imunodeficijencijom ili oportunističkim infekcijama u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupni klirens glavnog metabolita u plazmi, 2-F-ara-A, u korelaciji s klirensom kreatinina, ukazuje na značaj izlučivanja putem bubrega za eliminaciju spoja. U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega zabilježena je veća ukupna izloženost organizma (AUC metabolita [površina ispod krivulje] 2F-ara-A). Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <70 ml/min) dostupni su ograničeni klinički podaci.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom fludarabin se mora primjenjivati s oprezom. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 70 ml/min) dozu treba smanjiti do 50 %, a bolesnika treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.2). Liječenje fludarabinom kontraindicirano je ako je klirens kreatinina <30 ml/min (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Budući da su podaci o primjeni fludarabina u starijih bolesnika (> 75 godina) ograničeni, potreban je oprez prilikom primjene fludarabina u ovih bolesnika (također vidjeti dio 4.2).

U bolesnika u dobi od 65 ili starijih potrebno je izmjeriti klirens kreatinina prije početka liječenja, vidjeti „Oštećena funkcija bubrega“ i dio 4.2.

Trudnoća

Fludarabin se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to neophodno (npr. u situacijama opasnim po život, ako zamjenski sigurniji oblik liječenja nije dostupan bez kompromitiranja terapijske koristi, kad se liječenje ne može izbjeći). Fludarabin može potencijalno naštetiti fetusu (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Liječnici mogu razmotriti primjenu fludarabina samo ako moguće koristi opravdavaju moguće rizike za fetus.

Žene trebaju izbjegavati trudnoću dok primaju terapiju fludarabinom.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju biti informirane o mogućoj opasnosti za fetus.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi i plodni muškarci moraju koristiti učinkovite kontracepcijske metode tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Cijepljenje

Cijepljenje živim cjepivima treba izbjegavati tijekom i nakon liječenja fludarabinom.

Opcije ponovnog liječenja nakon inicijalnog liječenja fludarabinom

Potrebno je izbjegavati prijelaz s inicijalnog liječenja fludarabinom na liječenje klorambucilom u bolesnika koji nisu pokazali odgovor na fludarabin, jer je većina bolesnika otpornih na fludarabin pokazala otpornost i na klorambucil.

Pomoćne tvari

Svaka bočica lijeka Fludarabin Accord 25 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg), tj. u osnovi ne sadrži natrij.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju s intravenskim fludarabinom u kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicinom) za liječenje refraktorne kronične limfocitne leukemije (KLL) incidencija smrtonosne plućne toksičnosti bila je neprihvatljivo visoka. Stoga se ne preporučuje primjena fludarabina u kombinaciji s pentostatinom.

Dipiridamol i drugi inhibitori unosa adenzina mogu smanjiti terapijski učinak fludarabina.

Klinička ispitivanja i in vitro eksperimenti pokazali su da su tijekom istodobne primjene fludarabina s citarabinom vršne unutarstanične koncentracije i unutarstanična izloženost Ara-CTP-u (aktivni metabolit citarabina) povećane u leukemijskim stanicama. Koncentracije Ara-C u plazmi i brzina eliminacije Ara-CTP-a nisu bili promijenjeni.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Žene u reproduktivnoj dobi moraju biti informirane o mogućoj opasnosti za fetus.

Žene u reproduktivnoj dobi i seksualno aktivni muškarci moraju koristiti učinkovite kontracepcijske metode tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Neklinički podaci pokazali su prijenos fludarabina i/ili njegovih metabolita kroz placentu u štakora. Rezultati ispitivanja intravenske embriotoksičnosti na štakorima i kunićima ukazuju na embrioletalni i teratogeni potencijal pri terapijskim dozama (vidjeti dio 5.3).

Podaci o uporabi fludarabina u trudnica u prvom trimestru trudnoće vrlo su ograničeni.

Fludarabin se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to neophodno (npr. u situacijama opasnim po život, ako zamjenski sigurniji oblik liječenja nije dostupan bez kompromitiranja terapijske koristi, kad se liječenje ne može izbjeći). Fludarabin može potencijalno naštetiti fetusu. Liječnici mogu razmotriti primjenu fludarabina samo ako moguće koristi opravdavaju moguće rizike za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Međutim, postoje dokazi iz nekliničkih podataka da se fludarabinfosfat i/ili metaboliti prenose iz majčine krvi u mlijeko.

Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava fludarabina kod dojenčadi, fludarabin je kontraindiciran u majki koje doje (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fludarabin može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima s obzirom da je zabilježena pojava umora, slabosti, poremećaja vida, konfuzije, agitacije i napadaja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju iskustva s uporabom fludarabina najčešće nuspojave uključuju: mijelosupresiju (neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju), infekciju koja uključuje upalu pluća, kašalj, vrućicu, umor, slabost, mučninu, povraćanje i proljev. Ostale često zabilježene nuspojave uključuju: zimicu, edem, malaksalost, perifernu neuropatiju, poremećaje vida, anoreksiju, mukozitis, stomatitis i kožni osip. Ozbiljne oportunističke infekcije pojavile su se u bolesnika liječenih fludarabinom. Zabilježeni su smrtni slučajevi kao posljedica ozbiljnih nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku navedene su nuspojave, a razvrstane su u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava. Njihova se učestalost temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja neovisno o uzročnoj povezanosti s fludarabinom. Rijetke nuspojave većinom su zabilježene nakon stavljanja lijeka na tržište.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Rijetko ≥1/10 000 do <1/1000	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcije / oportunističke infekcije (poput latentne virusne reaktivacije, npr. progresivne multifokalne leukoencefalopatije, virusa herpes zoster, Epstein-Barrovog virusa), upala pluća			Limfoproliferativni poremećaj (povezan s EBV-om)	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane		mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična			

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Rijetko ≥1/10 000 do <1/1000	Nepoznato
novotvorine (uključujući ciste i polipe)		leukemija (većinom povezani s ranijim, istodobnim ili kasnijim liječenjem alkilirajućim sredstvima, inhibitorima topoizomerase ili radijacijom)			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, anemija, trombocitopenija	mijelosupresija			
Poremećaji imunološkog sustava			autoimuni poremećaji (uključujući autoimunu hemolitičku anemiju, Evansov sindrom, trombocitopeničnu purpuru, stečenu hemofiliju, pemfigus)		
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	sindrom lize tumora (uključujući zatajenje bubrega, metaboličku acidozu, hiperkalemiju, hipokalcemiju, hiperurikemiju, hematuriju, uratnu kristaluriju, hiperfosfatemiju)		
Poremećaji živčanog sustava		periferna neuropatija	konfuzija	koma, napadaji, agitacija	cerebralna hemoragija, leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4), akutna toksična leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4), sindrom reverzibilne

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Rijetko ≥1/10 000 do <1/1000	Nepoznato
					posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka		poremećaji vida		sljepoća, optički neuritis, optička neuropatija	
Srčani poremećaji				zatajenje srca, aritmija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj		plućna toksičnost (uključujući plućnu fibrozu, pneumonitis, dispneju)		plućna hemoragija
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, proljev, mučnina	stomatitis	gastrointestinalno krvarenje poremećene razine enzima gušterače		
Poremećaji jetre i žuči			poremećene razine enzima jetre		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip		rak kože, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) Stevens-Johnsonov sindrom	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					hemoragijski cistitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, umor, slabost	edem, mukozitis, zimica, malaksalost			

Naveden je najprikladniji naziv prema MedDRA-i koji opisuje određenu nuspojavu. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedeni, no također ih je potrebno uzeti u obzir. Nazivno predstavljanje nuspojave zasniva se na MedDRA verziji 16.1.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Velike doze fludarabina povezuju se s leukoencefalopatijom, akutnom toksičnom leukoencefalopatijom ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Simptomi mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napadaje, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmijenjeni osjeti te fokalni neurološki deficiti. Dodatne nuspojave mogu uključivati optički neuritis i papilitis, smetenost, pospanost, uznemirenost, paraparezu/kvadriparezu, mišićne spazme i inkontinenciju, ireverzibilnu toksičnost na središnji živčani sustav koju karakterizira odgođena sljepoća, komu i smrt. Velike se doze također povezuju s teškom trombocitopenijom i neutropenijom zbog supresije koštane srži.

Nije poznat specifični antidot za predoziranje fludarabinom. Liječenje se sastoji od prekida uzimanja lijeka i suportivne terapije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

- Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, analozi purina

ATK oznaka L01B B05

Mehanizam djelovanja

Fludarabin Accord 25 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju sadrži fludarabinfosfat, fluorinirani nukleotidni analog antivirusnog sredstva vidarabina topljiv u vodi, 9- β -D-arabinofuranosiladenin (ara-A) koji je relativno otporan na deaminaciju putem adenozin deaminaze.

Fludarabinfosfat se brzo defosforilira u 2F-ara-A koji apsorbiraju stanice te se zatim unutarstanično fosforilira putem deoksicitidin kinaze u aktivni trifosfat, 2F-ara-ATP. Pokazalo se da taj metabolit inhibira ribonukleotidnu reduktazu, DNK polimerazu α/δ i ϵ , DNK primazu i DNK ligazu te tako inhibira sintezu DNK. Nadalje, dolazi do djelomične inhibicije RNK polimeraze II te time do posljedične redukcije u sintezi proteina.

Iako neki aspekti mehanizma djelovanja 2F-ara-ATP još uvijek nisu jasni, pretpostavlja se da utjecaj na sintezu DNK, RNK i proteina doprinosi inhibiciji rasta stanica, pri čemu inhibicija DNK predstavlja dominantni čimbenik. Pored toga, in vitro ispitivanja su pokazala da izloženost KLL limfocita spoju 2F-ara-A izaziva opsežnu fragmentaciju DNK i smrt stanica koja je karakteristična za apoptozu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje faze III u bolesnika s prethodno neliječenom kroničnom B-limfocitnom leukemijom koje je uspoređivalo liječenje fludarabinom s klorambucilom (40 mg/m² svaka 4 tjedna) u 195, odnosno 199 bolesnika pokazalo je sljedeći ishod: statistički značajne više stope ukupnog odgovora i stope potpunog odgovora nakon prve linije liječenja fludarabinom u usporedbi s klorambucilom (61,1 % naspram 37,6 %, odnosno 14,9 % naspram 3,4 %); statistički značajno duže trajanje odgovora (19 naspram 12,2 mjeseci) i

vrijeme progresije bolesti (17 naspram 13,2 mjeseci) za bolesnike u skupini liječenoj fludarabinom. Srednje preživljenje dvije skupine bolesnika iznosilo je 56,1 mjesec za fludarabin i 55,1 mjesec za klorambucil, a statistički neznčajna razlika vidljiva je i u funkcionalnom statusu. Udio bolesnika u kojih su zabilježene toksičnosti usporediv je između bolesnika liječenih fludarabinom (89,7 %) i bolesnika liječenih klorambucilom (89,9 %). Dok razlika u ukupnoj incidenciji hematoloških toksičnosti nije bila značajna između dvije liječene skupine, u značajno većem udjelu bolesnika koji su liječeni fludarabinom zabilježena je toksičnost bijelih krvnih stanica ($p=0,0054$) i limfocita ($p=0,0240$) nego u bolesnika koji su liječeni klorambucilom. Udio bolesnika u kojih se javila mučnina, povraćanje i proljev bio je značajno niži za bolesnike koji su liječeni fludarabinom ($p<0,0001$, $p<0,0001$, odnosno $p=0,0489$) nego u bolesnika koji su liječeni klorambucilom. Toksičnost jetre također je zabilježena u značajno ($p=0,0487$) manjem udjelu bolesnika u skupini koja je liječena fludarabinom nego u skupini koja je liječena klorambucilom.

U bolesnika koji su početno reagirali na fludarabin postoji mogućnost ponovnog odgovora na monoterapiju fludarabinom.

Randomizirano ispitivanje fludarabina naspram ciklofosfamida, adriamicina i prednizona (CAP) u 208 bolesnika s KLL Binet stadijem B ili C pokazalo je sljedeće rezultate u podskupini od 103 prethodno liječena bolesnika: stopa ukupnog odgovora i stopa potpunog odgovora bile su veće kod fludarabina u usporedbi s CAP-om (45 % naspram 26 %, odnosno 13 % naspram 6 %); trajanje odgovora i ukupno preživljenje bili su slični kod fludarabina i CAP-a. Unutar određenog razdoblja liječenja od 6 mjeseci broj smrtnih slučajeva bio je 9 (fludarabin) naspram 4 (CAP).

Naknadne analize koje su koristile samo podatke prikupljene do 6 mjeseci nakon početka liječenja pokazale su razliku između krivulja preživljenja kod fludarabina i CAP-a u korist CAP-a u podskupini prethodno liječenih bolesnika s Binet stadijem C.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Plazmatska i urinarna farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A)

Farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A) ispitivana je nakon intravenske administracije brzom bolusnom injekcijom i kratkotrajnom infuzijom, kao i nakon kontinuirane infuzije i nakon peroralnog doziranja fludarabinfosfata (fludarabin, 2F-ara-AMP).

Nije pronađena jasna povezanost između farmakokinetike 2F-ara-A i djelotvornosti liječenja u bolesnika s rakom.

Međutim, pojava neutropenije i promjena u hematokritu ukazuje da citotoksičnost fludarabinfosfata smanjuje hematopoezu ovisno o primijenjenoj dozi.

Distribucija i metabolizam

2F-ara-AMP je prolijek fludarabina (2F-ara-A) topljiv u vodi, koji se brzo i kvantitativno defosforilira u ljudskom organizmu u nukleozid fludarabin (2F-ara-A).

Drugi metabolit, 2F-ara-hipoksantin, koji predstavlja glavni metabolit u psa, zapažen je u ljudi samo u maloj količini.

Nakon jednokratne infuzije 25 mg 2F-ara-AMP-a po m^2 u bolesnika s KLL-om tijekom 30 minuta, 2F-ara-A je dostigao srednje maksimalne koncentracije u plazmi od 3,5-3,7 μM na kraju infuzije. Odgovarajuće razine 2F-ara-A nakon pete doze pokazale su umjerenu akumulaciju sa srednjim

maksimalnim razinama od 4,4-4,8 μM na kraju infuzije. Tijekom petodnevnog terapijskog plana razine 2F-ara-A u plazmi povećane su otprilike za faktor 2. Može se isključiti akumulacija 2F-ara-A tijekom nekoliko ciklusa liječenja. Postmaksimalne razine smanjile su se u tri dispozicijske faze s početnim poluvremenom od otprilike 5 minuta, srednjim poluvremenom od 1-2 sata i konačnim poluvremenom od otprilike 20 sati.

Usporedba farmakokinetike 2F-ara-A između ispitivanja pokazala je srednju vrijednost ukupnog plazmatskog klirensa (CL) od 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) i srednji volumen distribucije (V_{ss}) od 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Podaci su pokazali visoku interindividualnu varijabilnost. Nakon intravenske i peroralne primjene fludarabinfosfata razine 2F-ara-A i područja ispod vremenske krivulje razine u plazmi povećala su se linearno s dozom, dok su poluvremena, plazmatski klirens i volumeni distribucije ostali konstantni neovisno o dozi, ukazujući na linearno ponašanje po dozi.

Eliminacija

2F-ara-A se uglavnom eliminira putem bubrega. Od 40 do 60 % primijenjene intravenske doze izlučeno je u urinu. Ispitivanja ravnoteže mase u pokusnih životinja s ³H-2F-ara-AMP pokazala su potpuni povratak radioaktivno obilježenih tvari u urinu.

Osobine u bolesnika

Osobe s oštećenom funkcijom bubrega pokazale su smanjeni potpuni tjelesni klirens, ukazujući na potrebu za smanjenjem doze. In vitro ispitivanja na proteinima ljudske plazme nisu otkrila naglašenu sklonost vezivanja 2F-ara-A na proteine.

Stanična farmakokinetika fludarabintrifosfata

2F-ara-A se aktivno prenosi u leukemijske stanice, gdje se refosforilira u monofosfat te nakon toga u difosfat i trifosfat. Trifosfat 2F-ara-ATP predstavlja glavni unutarstanični metabolit i jedini je metabolit za koji se zna da ima citotoksično djelovanje. Maksimalne razine 2F-ara-ATP u leukemijskim limfocitima bolesnika s KLL-om zabilježene su prosječno nakon 4 sata i pokazale su značajne varijacije srednje vršne koncentracije od otprilike 20 μM . Razine 2F-ara-ATP u leukemijskim stanicama uvijek su bile značajno više od maksimalnih razina 2F-ara-A u plazmi, što ukazuje na akumulaciju na ciljnim mjestima. In vitro inkubacija leukemijskih limfocita pokazala je linearnu povezanost između izvanstanične izloženosti 2F-ara-A (rezultat koncentracije 2F-ara-A i trajanja inkubacije) i unutarstaničnog obogaćenja 2F-ara-ATP-a. Eliminacija 2F-ara-ATP-a iz ciljnih stanica pokazala je srednje vrijednosti poluvremena od 15 i 23 sata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sustavna toksičnost

U ispitivanjima akutne toksičnosti pojedinačne su doze fludarabinfosfata izazvale teške intoksikacijske simptome ili smrt u dozama otprilike dva puta većim od terapijske doze. Kao što se očekuje od citotoksičnog spoja, zahvaćeni su koštana srž, limfni organi, gastrointestinalna sluznica, bubrezi i muške spolne žlijezde. Teške nuspojave u bolesnika zabilježene su u dozama koje su bile bliže preporučenoj terapijskoj dozi (faktor 3 do 4) i uključivale su tešku neurotoksičnost djelomično sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.9).

Ispitivanja sustavne toksičnosti nakon ponovljene primjene fludarabinfosfata također su pokazala očekivane učinke doza većih od granične doze na brzo proliferirajuća tkiva. Ozbiljnost morfoloških manifestacija povećavala se s razinama doza i trajanjem doziranja, a zapažene promjene općenito se

smatraju reverzibilnim. U pravilu, dostupno iskustvo s terapijskom primjenom fludarabina ukazuje na usporedivi toksikološki profil u ljudi, iako su u bolesnika zabilježene dodatne nuspojave poput neurotoksičnosti (vidjeti dio 4.8).

Embriotoksičnost

Rezultati ispitivanja embriotoksičnosti pri intravenskoj primjeni u štakora i kunića ukazuju na embrioletalni i teratogeni potencijal fludarabinfosfata koji se manifestira malformacijama kostiju, gubitkom tjelesne težine fetusa i pobačajem. S obzirom na malu sigurnosnu granicu između teratogenih doza u životinja i terapijske doze u ljudi, kao i analogiju s ostalim antimetabolitima za koje se pretpostavlja da utječu na proces diferencijacije, terapijska se primjena fludarabina povezuje s relevantnim rizikom od teratogenih učinaka u ljudi (vidjeti dio 4.6).

Genotoksični potencijal, tumorogenost

Pokazalo se da fludarabinfosfat uzrokuje oštećenja DNK-a u testu izmjene sestrinskih kromatida, izaziva kromosomske aberacije u in vitro citogenetskom ispitivanju i povećava razinu mikronukleusa u in vivo testu mikronukleusa u miševa, ali je bio negativan u ispitivanjima mutacije gena i testu dominantne smrtonosne mutacije u mužjaka miševa. Prema tome, pokazan je mutageni potencijal u somatskim stanicama, ali se nije pokazao u zametnim stanicama.

Poznato djelovanje fludarabinfosfata na razini DNK i rezultati testa mutagenosti osnova su sumnje na tumorogeni potencijal. Nisu provedena ispitivanja na životinjama izravno povezana s pitanjem tumorogenosti, jer se sumnja na povećan rizik od nastanka sekundarnih tumora zbog terapije fludarabinom može potvrditi isključivo epidemiološkim podacima.

Lokalna podnošljivost

Prema rezultatima eksperimenata na životinjama nakon intravenske primjene fludarabinfosfata, ne treba očekivati značajnu lokalnu iritaciju na mjestu injekcije. Čak i ako je injekcija dana na pogrešno mjesto, nije zapažena značajna lokalna iritacija nakon paravenske, intraarterijske i intramuskularne primjene vodene otopine koja sadrži 7,5 mg fludarabinfosfata/ml.

Sličnost zapaženih lezija u gastrointestinalnom traktu nakon intravenskog ili intragastričnog doziranja u pokusima sa životinjama idu u prilog pretpostavci da je enteritis uzrokovan fludarabinfosfatom sistemski učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onima navedenim u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Pakirano za prodaju: 2 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je za 0,2 mg/ml i 6,0 mg/ml nakon razrjeđivanja s 0,9%-tnim natrijevim kloridom i 5%-tnom glukozom tijekom 7 dana na temperaturi od 2 do 8 °C te 5 dana na temperaturi od 20 do 25 °C, u vrećicama koje nisu izrađene od PVC-a i u staklenim bocama.

S mikrobiološkog stajališta proizvod treba iskoristiti odmah. Ako se ne iskoristi odmah, odgovornost za vrijeme i način pohrane prije uporabe snosi korisnik i ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje odvijalo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2-8 °C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od 2 ml izrađene od stakla tipa I s fluorotec gumenim čepom i aluminijskom flip-off kapicom.

Bočice od 2 ml sadrže 50 mg fludarabinfosfata i dostupne su u pakiranjima s 1, 5 i 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Razrjeđivanje

Potrebna doza (izračunata na temelju površine bolesnikova tijela) uvlači se u štrcaljku.

Za intravenske bolusne injekcije ta se doza dodatno razrjeđuje u 10 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida. Alternativno, za infuzije potrebna se doza može razrijediti u 100 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida i infundirati tijekom otprilike 30 minuta.

U kliničkim ispitivanjima lijek je razrijeđen u 100 ml ili 125 ml 5% otopine glukoze ili 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida.

- Provjera prije uporabe

Razrijeđena je otopina bistra, bezbojna ili blago smečkasto-žute boje. Potrebno ju je vizualno pregledati prije uporabe.

Samo se bistre, bezbojne ili blago smečkasto-žute otopine bez čestica smiju koristiti. Ako je spremnik neispravan, injekcija fludarabinfosfata se ne smije iskoristiti.

- Rukovanje i zbrinjavanje

Trudnice ne smiju rukovati fludarabinom.

Potrebno je slijediti postupke za pravilno rukovanje sukladno lokalnim propisima za citotoksične lijekove.

Prilikom rukovanja i pripreme otopine fludarabinfosfata potreban je oprez. Preporučuje se uporaba rukavica od lateksa i zaštitnih naočala kako bi se izbjeglo izlaganje u slučaju loma bočice ili drugog slučajnog izlivanja. Ako otopina dođe u kontakt s kožom ili sluznicama, to područje je potrebno temeljito oprati sapunom i vodom. U slučaju kontakta s očima, temeljito ih isperite obilnim količinama vode. Treba izbjegavati udisanje.

Lijek je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek, proliveni ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-663938715

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.02.2016./ 14.06.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.06.2023.