

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fludarabin Pliva 25 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica s 2 ml koncentrata za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fludarabinfosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju.

Fludarabin Pliva 25mg/ml je bistra, bezbojna ili blago smeđe-žuta otopina, bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Fludarabin treba biti prva linija terapije samo u bolesnika s uznapredovanom 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 da se radi o progresivnoj bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 25 mg fludarabinfosfata/m² površine tijela na dan primijenjena intravenski tijekom 5 uzastopnih dana, svakih 28 dana. Potrebna doza (izračunata na temelju površine bolesnikova tijela) uvlači se u štrcaljku za injekcije. Za intravenske bolusne injekcije ta se doza dalje razrjeđuje u 10 ml 0,9% otopine natrijevog klorida. Alternativno, za infuziju, potrebna doza može biti razrijeđena u 100 ml 0,9% otopine natrijevog klorida i infundirana tijekom otprilike 30 minuta. Za uputu o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Vrijeme trajanja liječenja ovisi o uspjehu terapije i toleranciji lijeka. U bolesnika s KLL-om fludarabin je potrebno primjenjivati sve do postizanja najboljeg odgovora (potpune ili djelomične remisije, obično 6 ciklusa), nakon čega je potrebno prekinuti davanje lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega potrebna je prilagodba doze.

Ukoliko je klirens kreatinina između 30 i 70 ml/min, dozu je potrebno smanjiti do 50% te pažljivo nadzirati hematološke parametre kako bi se procijenila toksičnost (vidjeti dio 4.4.). Ukoliko je klirens kreatinina < 30 ml/min liječenje fludarabinom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Podaci o uporabi fludarabina u bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre nisu dostupni. U toj skupini bolesnika fludarabin je potrebno upotrebljavati s oprezom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene fludarabina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Stoga se ne preporučuje primjena fludarabina u pedijatrijskoj populaciji.

Stariji bolesnici

Zbog ograničenih podataka o primjeni fludarabina u starijih osoba (> 75 godina) fludarabin je u tih bolesnika potrebno primjenjivati s oprezom.

U bolesnika starijih od 65 godina treba odrediti klirens kreatinina (vidjeti iznad „Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega“ i dio 4.4.).

Način primjene

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

Strogo se preporučuje isključivo intravenska primjena fludarabina. Nisu zabilježeni slučajevi u kojima je paravenska primjena fludarabina dovela do ozbiljnih lokalnih nuspojava. Bez obzira na to, slučajnu paravensku primjenu nužno je izbjegavati.

Mjere opreza pri rukovanju lijekom

Za upute o pripremi 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 ispitivanja intravenske primjene u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima srednje vrijeme do pojave najnižih vrijednosti bilo je 13 dana (raspon 3 – 25 dana) za granulocite i 16 dana (raspon 2 - 32 dana) za trombocite. Većina bolesnika imala je hematološko oštećenje na početku liječenja, kao rezultat bilo bolesti, bilo prethodne mijelosupresivne terapije.

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

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

U odraslih bolesnika zabilježeno je nekoliko slučajeva 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. Takve su se epizode pojavile i u prethodno liječenih i neliječenih bolesnika.

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

Autoimuni poremećaji

Bez obzira na autoimune poremećaje u anamnezi ili rezultate Coombs-ovog testa, tijekom ili nakon liječenja fludarabinom zabilježene su po život opasne i ponekad smrtonosne autoimune nuspojave (vidjeti dio 4.8.). Nakon ponovnog liječenja fludarabinom, u većine bolesnika s hemolitičkom anemijom ponovo su zabilježeni hemolitički procesi. Bolesnike liječene fludarabinom potrebno je pažljivo nadzirati radi pojave znakova hemolize.

U slučaju hemolize preporučuje se prekid liječenja fludarabinom. Transfuzija krvi (tretirane zračenjem, vidjeti niže) i adrenokortikoidi najčešće su terapijske mjere liječenja autoimune hemolitičke anemije.

Neurotoksičnost

Učinci dugotrajne primjene fludarabina na središnji živčani sustav nisu poznati. Međutim bolesnici su u nekim ispitivanjima podnosili preporučenu dozu relativno dugo (do 26 ciklusa terapije).

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti radi moguće pojave neuroloških učinaka.

Tijekom primjene visokih doza, koje su davane bolesnicima koji boluju od akutne leukemije u ispitivanjima raspona doza, intravenska primjena fludarabina bila je povezana s teškim neurološkim oštećenjima, uključujući sljepoću, komu i smrt. Simptomi su se javljali od 21 do 60 dana nakon posljednje primljene 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 kojima je davan fludarabin u rasponu preporučenih doza za KLL teška toksičnost središnjeg živčanog sustava zabilježena je rijetko (koma, napadaji i agitacija) ili manje često (konfuzija) (vidjeti dio 4.8.).

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježena je ranija i kasnija pojava neurotoksičnosti u odnosu na vrijeme pojave u kliničkim ispitivanjima.

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

To se može dogoditi:

- pri primjeni preporučene doze
 - kad se fludarabin daje nakon lijekova za koje je utvrđena povezanost s LE, ATL ili RPLS ili istodobno s njima
 - ili kada se Fludara daje u bolesnika s drugim čimbenicima rizika kao što su zračenje kranija ili cijelog tijela, transplantacija hematopoetskih stanica, reakcija presatka protiv primatelja (*engl. graft versus host disease*), oštećenje bubrega ili hepatička encefalopatija.
- pri primjeni doza većih od preporučene

Simptomi LE, ATL i RPLS mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napadaje, smetnje vida kao što su gubitak vida, alteracije senzorijske i fokalni neurološki deficiti.

Dodatni učinci mogu uključivati optički neuritis i papilitis, konfuziju, pospanost, agitaciju, paraparezu ili kvadriparezu, spastičnost mišića i inkontinenciju.

LE, ATL i RPLS mogu biti ireverzibilni, životno-ugrožavajući ili fatalni.

Kad god se posumnja na LE, ATL ili RPLS, liječenje fludarabinom potrebno je prekinuti. Bolesnike treba pratiti i učiniti slikovni prikaz mozga, po mogućnosti pomoću MR-a. U slučaju potvrde dijagnoze terapiju fludarabinom treba trajno prekinuti.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora zabilježen je u bolesnika s KLL-om s velikim tumorskim opterećenjem. Budući da fludarabin može inducirati odgovor već tijekom prvog tjedna liječenja, u bolesnika u kojih bi se mogla razviti ova komplikacija potrebno je poduzeti mjere opreza.

Reakcija presatka protiv primatelja povezana s transfuzijom

Reakcija presatka protiv primatelja povezana s transfuzijom (reakcija imunokompetentnih limfocita transfuzijom prenesenih na primatelja) zabilježena je nakon transfuzije krvi koja nije tretirana zračenjem u bolesnika liječenih fludarabinom. Smrtni ishod kao posljedica te bolesti zabilježen je s velikom učestalošću. Stoga, kako bi se rizik od reakcija presatka protiv primatelja povezanih s transfuzijom sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnici koji trebaju primiti transfuziju krvi, a koji primaju ili su primali terapiju fludarabinom, moraju primiti samo ozračenu krv.

Karcinom kože

Pogoršanje ili ponovna pojava kanceroznih kožnih lezija, kao i razvoj karcinoma kože zabilježen je u nekih bolesnika tijekom ili nakon liječenja fludarabinom.

Narušeno zdravstveno stanje

U bolesnika s narušenim zdravstvenim stanjem fludarabin je potrebno primjenjivati s oprezom i to nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi liječenja. To se posebno odnosi na bolesnike s teškim oštećenjem funkcije koštane srži (trombocitopenija, anemija i/ili granulocitopenija), imunodeficijencom ili oportunističkim infekcijama u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupni klirens glavnog metabolita u plazmi, 2-F-ara-A, u korelaciji je s klirensom kreatinina, što upućuje na značaj izlučivanja putem bubrega u svrhu eliminacije tvari. U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega zabilježena je veća ukupna izloženost organizma (AUC metabolita 2F-ara-A). Glede primjene u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <70 ml/min) dostupni su ograničeni klinički podaci.

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

Stariji bolesnici

Budući da su podaci o primjeni fludarabina u starijih bolesnika (> 75 godina) ograničeni, potreban je oprez pri njegovoj primjeni u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, potrebno je odrediti klirens kreatinina prije početka liječenja (vidjeti 'Oštećenje funkcije bubrega' i dio 4.2.).

Trudnoća

Fludarabin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to neophodno (primjerice, u životno-ugrožavajućim situacijama, ako ne postoji alternativni i sigurniji način liječenja koji ne kompromitira terapijsku korist, kad se liječenje ne može izbjeći). Fludarabin može naštetiti fetusu (vidjeti dio 4.6. i 5.3.). Liječnici mogu razmotriti primjenu fludarabina samo ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Žene trebaju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja fludarabinom.

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

Kontracepcija

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

Cijepljenje

Tijekom i nakon liječenja fludarabinom potrebno je izbjegavati cijepljenje živim cjepivima.

Opcije ponovnog liječenja nakon inicijalne terapije fludarabinom

Prijelaz s početne terapije fludarabinom na klorambucil u bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje fludarabinom potrebno je izbjegavati jer je većina bolesnika otpornih na fludarabin pokazala rezistenciju i na klorambucil.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju intravenske primjene fludarabina u kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicin) u terapiji refraktorne kronične limfocitne leukemije (KLL) zabilježena je neprihvatljivo visoka učestalost fatalne plućne tosličnosti. Stoga se ne preporučuje primjena fludarabina u kombinaciji s pentostatinom.

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

Kliničke studije i *in vitro* ispitivanja pokazala su da su tijekom istodobne primjene fludarabina s citarabinom vršne intracelularne koncentracije i intracelularna izloženost Ara-CTP-u (aktivni metabolit citarabina) povećane u leukemijskim satnicama. Plazmatske koncentracije Ara-C-a i brzina eliminacije Ara-CTP-a nisu bili promijenjeni.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neklinički podaci pokazuju da fludarabin i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu u štakora. Rezultati studija embriotoksičnosti na štakorima i kunićima ukazala su da fludarabin primijenjen intravenski ima embrio-letalni i teratogeni potencijal u terapijskim dozama (vidjeti dio 5.3).

Postoje ograničeni podaci o uporabi fludarabina u trudnica u prvom trimestru trudnoće.

Fludarabin se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće osim ako je to neophodno (npr. životno ugrožavajuće situacije, kad ne postoji sigurniji alternativni način liječenja bez ugrožavanja terapijske koristi, kada se liječenje ne može izbjeći). Fludarabin ima potencijal fetalnog oštećenja. Liječnik može razmotriti liječenje fludarabinom kod trudnica jedino ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fludarabin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ipak, postoje neklinički podaci o izlučivanju fludarabina i/ili njegovi metaboliti u mlijeko.

Zbog mogućeg nastanka ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, primjena fludarabina kontraindicirana je tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Žene u reproduktivnoj dobi potrebno je upozoriti o mogućim štetnim učincima fludarabina na fetus.

Spolno aktivni muškarci i žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci po završetku liječenja fludarabinom (vidjeti dio 4.4.)

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada sa strojevima

Fludarabin može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima s obzirom na to da se tijekom njegove primjene mogu javiti umor, slabost, poremećaji vida, konfuzija, agitacija i napadaji.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Temeljeno na kliničkom iskustvu, najčešće nuspojave uključuju: mijelosupresiju (neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju), infekciju, uključujući pneumoniju, kašalj, vrućicu, umor, slabost, mučninu, povraćanje i dijareju. Ostale često zabilježene nuspojave uključuju zimicu, edem, opće loše stanje, perifernu neuropatiju, smetnje vida, anoreksiju, mukozitis, stomatitis i kožni osip. Ozbiljne oportunističke infekcije pojavile su se u bolesnika liječenih fludarabinom. Zabilježeni su smrtni ishodi kao posljedica ozbiljnih nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave povezane s uporabom lijeka razvrstane su sukladno MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava. Njihova učestalost temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja neovisno o uzročnoj povezanosti s fludarabinom. Rijetke nuspojave većinom su zapažene nakon stavljanja lijeka u promet.

Sustavna klasifikacija organa	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Infekcije i infestacije	infekcije/ oportunističke infekcije (poput latentne virusne reaktivacije, npr. progresivne multifokalne leukoencefalopatije, virusa herpes zoster, EpsteinBarrova virusa), pneumonija			limfoproliferativni poremećaji (povezani s EBVom)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine		mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija (većinom povezani s prijašnjom, istodobnom ili naknadnom terapijom alkilirajućim agensima, inhibitorima topoizomeraze ili radijacijom)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, anemija, trombocitopenija	mijelosupresija		

Poremećaji imunološkog sustava			autoimuni poremećaji (uključujući hemolitičku anemiju, Evansov sindrom, trombocitopeničnu purpuru, stečenu hemofiliju i pemfigus)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	sindrom lize tumora (uključujući zatajenje bubrega, metaboličku acidozu, hiperkalijemiju, hipokalcejmiju, hiperuricemiju, hematuriju, uratnu kristaluriju i hiperfosfatemiju)	
Poremećaji živčanog sustava		periferna neuropatija	konfuzija	koma, konvulzije, agitacija
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 i dispneju)	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, dijareja, mučnina	stomatitis	gastrointestinalno krvarenje, poremećene razine enzima gušterače	
Poremećaji jetre i žuči			poremećene razine enzima jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip		karcinom kože, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, umor, slabost	edem, mukozitis, zimica, opće loše stanje		

Navedeni su najprikladniji MedDRA izrazi za opisivanje određenih neželjenih događaja.

Sinonimne riječi ili termini koje označuju srodna stanja nisu navedeni, ali ih treba uzeti u obzir. Izrazi su navedeni u skladu su s MedDRA verzijom 12.0.

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

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (nepoznata učestalost)

- Poremećaji živčanog sustava
 - cerebralna hemoragija
 - leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4.)
 - akutna toksična leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4.)
 - sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti dio 4.4.)
- Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
 - plućna hemoragija
- Poremećaji bubrega i mokraćne
 - hemoragijski cistitis

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Visoke doze fludarabina povezuju se s leukoencefalopatijom, akutnom toksičnom leukoencefalopatijom i sindromom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (RPLS). Simptomi mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napadaje, poremećaje vida poput gubitka vida, alteracije senzorija i fokalnih neuroloških deficita. Dodatni učinci mogu uključivati optički neuritis i papilitis, konfuziju, somnolenciju, agitaciju, paraparezu ili kvadriparezu, spastičnost mišića, inkontinenciju i ireverzibilnu toksičnost središnjeg živčanog sustava karakteriziranu odgođenom sljepoćom, komom i smrću. Visoke doze također se povezuju s teškom trombocitopenijom i neutropenijom uslijed supresije koštane srži.

Nije poznat specifičan antidot u slučaju predoziranja fludarabinom. Terapija se sastoji od prekida davanja lijeka i simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina: Antineoplastici; Analozni purina.
ATK oznaka: L01BB05

Mehanizam djelovanja

Fludarabin Pliva sadrži fludarabinfosfat, vodotopivi fluorinirani nukleotidni analog antivirusnog sredstva vidarabina, 9- β -D-arabinofuranosiladenina (ara-A) koji je razmjerno otporan deaminiranju putem adenozin deaminaze.

Fludarabinfosfat se brzo defosforilira u 2F-ara-A, koji apsorbiraju stanice i zatim intracelularno fosforiliraju 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, time inhibirajući sintezu DNK. Nadalje, dolazi do djelomične inhibicije RNK polimeraze II i time posljedične redukcije sinteze proteina.

Dok su još neki aspekti mehanizma djelovanja 2F-ara-ATP-a nejasni, pretpostavlja se da utjecaj na DNK, RNK i sintezu proteina doprinosi inhibiciji rasta stanica inhibicijom DNK sinteze kao dominantnim učinkom. Dodatno, *in vitro* studije pokazale su da izloženost KLL limfocita spoju 2F-ara-A izaziva opsežnu DNK fragmentaciju te smrt stanice karakteristične za apoptozu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Faza III kliničkog ispitivanja u bolesnika s prethodno neliječenom B-kroničnom limfocitnom leukemijom usporedbom terapija fludarabinom nasuprot klorambucilu (40 mg/m² tijekom 4 tjedna) u 195, odnosno 199 bolesnika imala je za ishod statistički značajno višu sveukupnu remisiju i potpunu remisiju nakon terapije prve linije fludarabinom u usporedbi s klorambucilom (61,1% vs. 37,6% odnosno 14,9% vs. 3,4%); statistički značajno dulje vrijeme remisije (19 vs. 12,2 mjeseci) te dulje vrijeme do progresije (17 vs. 13,2 mjeseci) u bolesnika iz skupine liječene fludarabinom. Medijan preživljenja dvije skupine bolesnika bilo je 56,1 mjeseci u skupini bolesnika liječenih fludarabinom te 55,1 mjeseci u skupini liječenoj klorambucilom, a statistički neznajna razlika vidljiva je i u statusu bolesnika. Udio bolesnika u kojih su zabilježene toksične reakcije komparabilan je između bolesnika liječenih fludarabinom (89,7%) i bolesnika liječenih klorambucilom (89,9%). Dok razlika u sveukupnoj učestalosti hematološke toksičnosti između dvije liječene skupine nije bila značajna, u značajno većeg udjela bolesnika liječenih fludarabinom zabilježena je toksičnost bijelih krvnih stanica ($p=0,0054$) i limfocita ($p=0,0240$) nego u bolesnika liječenih klorambucilom. Udio bolesnika u kojih je zabilježena mučnina, povraćanje i dijareja bio je značajno niži u skupini liječenoj fludarabinom ($p<0,0001$, $p<0,0001$ odnosno $p=0,0489$) nego u skupini bolesnika liječenih klorambucilom. Hepatotoksičnost je također zabilježena u značajno manjem udjelu ($p=0,0487$) u skupini bolesnika koja je liječena fludarabinom nego u skupini bolesnika liječenih klorambucilom.

U bolesnika koji su inicijalno reagirali na terapiju fludarabinom postoji mogućnost ponovnog odgovora na monoterapiju fludarabinom.

Randomizirano ispitivanje fludarabina s jedne strane i ciklofosfamida, adriamicina (doksorubicina) i prednizona (CAP) s druge strane u 208 bolesnika s KLL Binet stadijem B i C dali su sljedeće rezultate u podskupini od 103 prethodno liječenih bolesnika: sveukupna remisija i potpuna remisija bila je viša za fludarabin u usporedbi s CAP-om (45% vs. 26% odnosno 13% vs. 6%); trajanje remisije i sveukupno preživljavanje slični su za fludarabin i za CAP. Unutar ugovorenog razdoblja liječenja od 6 mjeseci broj smrtnih slučajeva bio je 9 (fludarabin) vs. 4 (CAP). Naknadne analize koje su koristile podatke do 6 mjeseci nakon početka liječenja našle su razliku između krivulja preživljavanja nakon liječenja fludarabinom i CAP-om u korist CAP-a u podskupini prethodno liječenih bolesnika u Binet stadiju C.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A) ispitivana je nakon intravenske primjene brzom bolus injekcijom i kratkotrajnom infuzijom te nakon kontinuirane infuzije fludarabin fosfata (fludarabin, 2F-ara-AMP).

Nema jasne korelacije između farmakokinetike 2F-ara-A i učinkovitosti terapije u bolesnika s malignom bolešću.

Međutim, pojava neutropenije i promjene hematokrita ukazuju da citotoksičnost fludarabinfosfata smanjuje hematopoezu u ovisnosti o primijenjenoj dozi.

Distribucija i biotransformacija

2F-ara-AMP je vodotopivi predlijek, koji se brzo i kvantitativno defosforilira u ljudskom organizmu u nukleozid fludarabina (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 po m² u bolesnika koji boluju od KLL-a tijekom 30 minuta, 2F-ara-A dosegao je vršnu koncentraciju u plazmi od 3,5 - 3,7 μM na kraju infuzije. Tijekom petodnevno terapijskog plana 2F-ara-A razine u plazmi povišene su za otprilike faktor 2. Nakupljanje 2F-ara-A tijekom nekoliko terapijskih ciklusa može se isključiti. Postmaksimalne razine smanjile su se u tri dispozicijske faze s početnim poluvijekom eliminacije od otprilike 5 minuta, srednjim poluvijekom eliminacije od 1-2 sata, te terminalnim poluvijekom eliminacije od otprilike 20 sati.

Uspoređivanje farmakokinetike 2F-ara-A između više studija pokazalo je srednju vrijednost ukupnog plazmazmatskog klirensa (CL) od 79 ± 40 ml/min/m² (2.2 ± 1.2 ml/min/kg) i srednji volumen distribucije (V_{ss}) od 83 ± 55 l/m² (2.4 ± 1.6 l/kg). Podaci su ukazali na visoku individualnu varijabilnost. Razine 2F-ara-A u plazmi i područja ispod vremenske krivulje razine plazme povećale su se linearno s dozom, dok su poluvijek eliminacije, klirens plazme i volumeni distribucije ostali konstantni neovisno o dozi, ukazujući na linearnost kinetike.

Eliminacija

2F-ara-A uglavnom se izlučuje putem bubrega. Od 40 do 60% ukupne intravenski primijenjene doze izlučeno je urinom. Ispitivanja ravnoteže mase u pokusnih životinja s ³H-2F-ara-AMP pokazala je potpuni prolaz radioaktivno obilježenih supstanci u urin.

Značajke bolesnika

U pojedinim slučajevima pri oštećenoj funkciji bubrega zabilježen je smanjeni potpuni tjelesni klirens, ukazujući na potrebu za smanjenjem doze. *In vitro* ispitivanja na proteinima ljudske plazme nisu ukazala na sklonost vezivanja 2F-ara-A na proteine.

Stanična farmakokinetika fludarabin-trifosfata

2F-ara-A aktivno se transportira u leukemijske stanice, gdje se refosforilira u monofosfat te nakon toga i u di- i trifosfat. Trifosfat 2F-ara-ATP glavni je intracelularni metabolit i jedini je metabolit za koji se zna da ima citotoksično djelovanje. Maksimalne razine 2F-ara-ATP u leukemijskim limfocitima u KLL bolesnika zamijećene su s medijanom od 4 sata i pokazale su značajne varijacije vršne koncentracije s medijanom od otprilike 20 μM. Razine 2F-ara-ATP u leukemijskim stanicama su uvijek znatno više od maksimalnih koncentracija 2F-ara-A u plazmi, što ukazuje na nakupljanje na ciljnim mjestima. *In vitro* inkubacija leukemijskih limfocita pokazala je linearnu povezanost između izvanstaničnog izlaganja 2F-ara-A (rezultat koncentracije 2F-ara-A i trajanja inkubacije) te unutar-staničnog obogaćenja s 2F-ara-ATP-om. Eliminacija 2F-ara-ATP-a iz ciljnih stanica odvija se s medijanom poluvijeka eliminacije od 15 i 23 sata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sustavna toksičnost

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

Ispitivanja sustavne toksičnosti koja su uslijedila nakon ponovljene primjene fludarabinfosfata također su pokazala očekivane učinke doza većih od početne na brzoproliferirajuća tkiva. Težina morfoloških manifestacija povećala se s povećanjem doze i trajanjem doziranja, a zapažene promjene općenito se smatraju reverzibilnima. U pravilu, dostupno iskustvo s terapijskom primjenom fludarabina upućuje na usporedivi toksikološki profil u ljudi, iako su u bolesnika zabilježene dodatne nuspojave, kao što je neurotoksičnost (vidjeti dio 4.8.).

Embriotoksičnost

Rezultati ispitivanja embriotoksičnosti pri intravenskoj primjeni u štakora i kunića ukazuju na embrioletalni i teratogeni potencijal fludarabinfosfata, čija su posljedica malformacije kostiju, gubitak tjelesne mase fetusa i postimplantacijski gubitak. S obzirom na male sigurnosne granice između teratogenih doza u životinja i terapijske doze u ljudi, te uslijed analogije s ostalim antimetabolitima za koje se pretpostavlja da djeluju na proces diferencijacije, terapijska primjena fludarabina povezana je s relevantnim rizikom teratogenih učinaka u ljudi (vidjeti dio 4.6.).

Genotoksični potencijal i tumorogenost

Pokazalo se da fludarabinfosfat uzrokuje oštećenje DNK u testu izmjene sestrinskih kromatida, inducir kromosomske aberacije u *in vitro* citogenetskom ispitivanju te povećava razinu mikronukleusa u *in vivo* testu mikronukleusa u miša, ali je negativan u ispitivanjima mutacije gena te dominantnim letalnim testovima u muških miševa. Dakle, zapažen je mutageni potencijal u somatskim stanicama, ali ne i u spolnim 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 o povećanom riziku nastanka sekundarnih tumora uslijed liječenja fludarabinom može potvrditi isključivo epidemiološkim podacima.

Lokalna podnošljivost

Prema podacima dobivenim tijekom ispitivanja na životinjama nakon intravenske primjene fludarabinfosfata ne treba očekivati znatniju lokalnu iritaciju na mjestu injiciranja. Čak i ako je injekcija primijenjena pogrešno, 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 ispitivanjima na životinjama govori u prilog pretpostavci da je enteritis prouzročen fludarabinfosfatom sistemski učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

U odsutnosti studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6

6.3. Rok valjanosti

Bočica prije otvaranja
3 godine

Nakon razrjeđenja

Kemijska i fizička stabilnost otopine pripremljene za injekciju ili infuziju je dokazana do:

S mikrobiološkog stanovišta pripremljenu otopinu treba iskoristiti odmah. Ako se ne iskoristi

odmah, odgovornost za vrijeme i način pohrane prije uporabe snosi korisnik, a uobičajeno to ne bi smjele biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 to 8 °C, osim ako se razrjeđivanje vršilo na mjestu kontroliranih i validiranih aseptičkih uvjeta.

Spremnik s razrijeđenom otopinom	Otopina za razrjeđivanje	Koncentracija	Rok valjanosti razrijeđene otopine
Infuzijska vrećica (Non-PVC)	0.9% otopina natrijevog klorida	0.3 – 6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili pri sobnim uvjetima (sobna temperatura/svjetlo)
	5% otopina glukoze	0.3 – 6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili pri sobnim uvjetima (sobna temperatura/svjetlo)
Staklena boca	0.9% otopina natrijevog klorida	0.3 – 6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili pri sobnim uvjetima (sobna temperatura/svjetlo)
		5% otopina glukoze	0.3 mg/ml
		6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili 3 dana pri sobnim uvjetima (sobna temperatura/svjetlo)

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C) u originalnom pakiranju.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tip I staklena bočica koja sadrži 2 ml otopine s bromobutil gumenim čepom, aluminijskim prstenom i polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Razrjeđenje

Potrebna doza (izračunata na osnovi površine tijela bolesnika) stavi se u štrcaljku.

Za intravensku bolus injekciju ta se doza dalje razrijedi u 10 ml fiziološke otopine.

Alternativno, za infuziju, potrebna doza se može razrijediti u 100 ml fiziološke otopine i primjenjivati tijekom 30 minuta.

U kliničkim studijama fludarabin se razrjeđivao u 100 ml ili 125 ml 5%-tne glukoze ili u fiziološkoj otopini.

Provjera prije uporabe

Samo se čista i bezbojna otopina bez čestica može upotrijebiti. Lijek se ne smije primijeniti u slučaju neispravnog spremnika.

Rukovanje i odlaganje

Trudnice ne smiju rukovati fludarabinom.

Treba poštovati postupke pravilnog rukovanja i odlaganja. Pri rukovanju i odlaganju potreban je oprez sukladno uputama za uporabu citotoksičnih lijekova.

Preporučuje se uporaba gumenih rukavica i zaštitnih naočala kako bi se izbjeglo izlaganje u slučaju loma bočice ili drugog slučajnog razlijevanja. Ako otopina dođe u dodir s kožom ili sluznicom, to područje treba dobro oprati velikim količinama vode i sapuna. U slučaju kontakta s očima, treba ih detaljno isprati obilnim količinama vode. Potrebno je izbjegavati udisanje otopine.

Lijek je namijenjen isključivo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-680212253

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.10.2008./05.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan 2019.