

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sindarabin 50 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 50 mg fludarabinfosfata.

1 ml pripremljene otopine sadrži 25 mg fludarabinfosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizat.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika s B-kroničnom limfocitnom leukemijom (B-KLL) koji imaju dostatne pričuve koštane srži. Prvu liniju liječenja lijekom Sindarabin treba započeti 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 postoji dokaz o napredovanju 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. Svaka bočica priprema se sa 2 ml vode za injekcije. Svaki mililitar dobivene otopine sadržavat će 25 mg fludarabinfosfata.

Željena doza (dobivena na temelju površine bolesnikova tijela) dobivene otopine uvlači se u štrcaljku. Za intravensku bolus injekciju ta se doza dalje razrjeđuje u 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida. Također, za infuziju, željena doza može se razrijediti u 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida i primijeniti kao infuzija tijekom otprilike 30 minuta (vidjeti dio 6.6).

Optimalno trajanje liječenja nije jasno određeno. Vrijeme trajanja liječenja ovisi o uspjehu liječenja te podnošljivosti lijeka.

Kod pacijenata s kroničnom limfocitnom leukemijom preporučuje se davanje lijeka Sindarabin sve do postignuća najboljeg odgovora (potpuna ili djelomična remisija, obično 6 ciklusa) te tada treba prekinuti primjenu lijeka.

Oštećena funkcija jetre

Nema podataka o uporabi lijeka Sindarabin u bolesnika sa oštećenjem jetre. U toj skupini bolesnika, Sindarabin treba upotrebljavati s oprezom.

Oštećena funkcija bubrega

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

Liječenje lijekom Sindarabin kontraindicirano je ukoliko je klirens kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Ne preporuča se primjena fludarabina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

Stariji

Zbog ograničenih podataka o primjeni fludarabina u starijih osoba (> 75 godina), fludarabin valja u tih bolesnika primjenjivati oprezno.

U pacijenata starijih od 65 godina, potrebno je mjeriti klirens kreatinina (vidjeti „Oštećena funkcija bubrega“ i dio 4.4).

Način primjene

Sindarabin valja primjenjivati pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u primjeni antineoplastičnog liječenja.

Strogo se preporučuje samo intravenska primjena lijeka Sindarabin. Nisu zabilježeni slučajevi u kojima je paravenski primijenjen fludarabin doveo do ozbiljnih lokalnih štetnih reakcija. Ipak, slučajnu paravensku primjenu valja izbjeći.

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

4.3 Kontraindikacije

Sindarabin je kontraindiciran

- u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s oštećenjem bubrega s klirensom kreatinina < 30 ml/min
- u bolesnika s dekompenziranom hemolitičkom anemijom
- tijekom dojenja

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neurotoksičnost

Učinak dugotrajne primjene fludarabinfosfata na središnji živčani sustav je nepoznat. Ipak, u nekim ispitivanjima bolesnici su relativno dugo podnosili preporučenu dozu, čak do 26 ciklusa liječenja.

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi neuroloških nuspojava.

Pri uporabi visokih doza u ispitivanjima doziranja u bolesnika koji boluju od akutne leukemije, fludarabinfosfat bio je povezan s teškim neurološkim učincima, uključujući sljepoću, komu i smrt. Simptomi su se javljali u vremenskom rasponu od 21 do 60 dana nakon posljednje primljene doze. Ta ozbiljna toksičnost središnjeg živčanog sustava pojavila se u 36% bolesnika liječenih dozama približno četiri puta većim (96 mg/m²/dan tijekom 5-7 dana) od preporučene za liječenje KLL-a. U bolesnika koji su primali liječenje u dozi preporučenoj za KLL, teška toksičnost središnjeg živčanog sustava javljala se rijetko (koma, konvulzije i agitacija) ili manje često (konfuzija) (vidjeti dio 4.8).

Podaci nakon stavljanja lijeka na tržište govore da se neurotoksičnost javlja ili ranije ili kasnije nego 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.

Narušeno zdravstveno stanje

U bolesnika s narušenim zdravstvenim stanjem, Sindarabin se treba primijeniti s oprezom i nakon pažljivog razmatranja rizika i koristi liječenja. Ovo se posebno odnosi na bolesnike s teškim oštećenjem funkcije koštane srži (trombocitopenija, anemija i/ili granulocitopenija), s imunodeficijencijom ili oportunističkom infekcijom u anamnezi.

Mijelosupresija

U bolesnika liječenih fludarabinfosfatom zabilježena je teška supresija koštane srži, znatna anemija, trombocitopenija te neutropenija. U fazi I ispitivanja solidnih tumora u odraslih bolesnika, srednje vrijeme do pojave najnižih vrijednosti granulocita bilo je 13 dana (raspon 3-25 dana), a trombocita 16 dana (raspon 2-32 dana). Većina bolesnika imala je hematološko oštećenje na početku liječenja kao rezultat bolesti ili kao rezultat prijašnjeg mijelosupresivnog liječenja. Može se zapaziti kumulativna mijelosupresija. Dok je mijelosupresija izazvana kemoterapijom često reverzibilna, primjena fludarabinfosfata zahtijeva pažljivo hematološko nadziranje.

Sindarabin je snažno antineoplastično sredstvo s mogućim znatnim toksičnim nuspojavama. Bolesnike podvrgnute liječenju valja pažljivo nadgledati da bi se uočili znakovi hematološke i nehematološke toksičnosti. Preporučuje se povremena provjera periferne krvne slike radi otkrivanja razvoja anemije, neutropenije i trombocitopenije.

U odraslih bolesnika zabilježeno je nekoliko slučajeva hipoplazije ili aplazije koštane srži koja je obuhvatila sve tri loze, a što je rezultiralo pancitopenijom, a u nekim slučajevima i smrću. Trajanje klinički značajne citopenije u zabilježenim slučajevima protezao se od otprilike 2 mjeseca do otprilike 1 godine. Ovakve epizode javile su se i u prethodno liječenih i neliječenih bolesnika.

Kao i s ostalim citotoksicima, i s fludarabinfosfatom valja biti oprezan kada u obzir dolazi daljnje uzimanje uzoraka matičnih stanica hematopoetske loze.

Bolest transplantata protiv primatelja povezana s transfuzijom

Bolest transplantata protiv primatelja povezana s transfuzijom (reakcija transfundiranih imunokompetentnih limfocita u domaćinu) zabilježena je nakon transfuzije neozračene krvi u bolesnika liječenih fludarabinfosfatom. Smrtonosan ishod kao posljedica te bolesti zabilježen je s visokom učestalošću. Zbog toga bolesnici koji trebaju transfuziju krvi, a koji primaju ili su primali lijek Sindarabin, trebaju primiti samo ozračenu krv.

Karcinom kože

Reverzibilno pogoršanje ili razbuktavanje postojećih lezija karcinoma kože, kao i novonastali karcinom kože zabilježeni su u nekih bolesnika tijekom ili nakon liječenja fludarabinfosfatom.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora povezan s liječenjem fludarabinfosfatom zabilježen je u bolesnika s KLL-om s velikim tumorima. S obzirom da fludarabinfosfat može izazvati odgovor već u prvom tjednu liječenja, valja biti na oprezu u bolesnika s rizikom od razvoja te komplikacije, a za ove bolesnike može biti preporučena hospitalizacija tijekom prvog ciklusa liječenja.

Autoimuni poremećaji

Neovisno o bilo kojoj autoimunoj bolesti u anamnezi ili statusu Coombsova testa, po život opasni i ponekad smrtonosni autoimuni poremećaji (npr. autoimuna hemolitička anemija, autoimuna trombocitopenija, trombocitopenija purpura, pemfigus, Evansov sindrom) (vidjeti dio 4.8) zabilježeni su tijekom ili nakon liječenja fludarabinfosfatom. U većine bolesnika koji su bolovali od hemolitičke anemije došlo je do ponovnoga pojavljivanja hemolitičkog procesa nakon ponovnog podvrgavanja liječenju fludarabinfosfatom. Bolesnike podvrgnute liječenju lijekom Sindarabin valja pozorno nadgledati kako bi se zapazili znakovi hemolize.

Prekid liječenja lijekom Sindarabin preporučuje se u slučaju hemolize. Transfuzija krvi (ozračene, vidjeti gornji odjeljak) i adrenokortikoidni preparati najčešće su primjenjivane terapijske mjere za autoimunu hemolitičku anemiju.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupni tjelesni klirens glavnoga metabolita plazme 2-F-ara-A pokazuje korelaciju s klirensom kreatinina ukazujući na važnost putova bubrežnog izlučivanja za uklanjanje supstancije. Bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega pokazali su povećano ukupno tjelesno izlaganje (površina ispod krivulje (AUC – *Area under the curve*) za 2F-ara-A). Dostupni su samo ograničeni klinički podaci u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 70 ml/min).

Fludarabin se mora primijeniti s oprezom u bolesnika s insuficijencijom bubrega. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina između 30 i 70 ml/min), dozu valja smanjiti do 50% te bolesnici se moraju pozorno nadzirati (vidjeti dio 4.2). Liječenje fludarabinom je kontraindicirano ako je klirens kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dio 4.3).

Stariji

Za primjenu fludarabinfosfata u starijih osoba (> 75 godina) postoje ograničeni podaci te zbog toga u tih bolesnika liječenje lijekom Sindarabin treba provoditi s oprezom.

U bolesnika u dobi od 65 godina života ili više, prije početka liječenja treba odrediti klirens kreatinina (vidjeti odjeljak „Oštećenje funkcije bubrega“ i dio 4.2).

Trudnoća

Sindarabin se ne bi smio uzimati tijekom trudnoće osim kada je to neophodno (npr. životno ugrožavajuća situacija, ne postoji alternativni sigurniji način liječenja bez ugrožavanja terapijske koristi, liječenje se ne može izbjeći). Sindarabin ima potencijal da uzrokuje oštećenje fetusa (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Propisivači bi trebali uzeti u obzir primjenu fludarabina samo ako potencijalna korist liječenja opravdava potencijalni rizik za fetus.

Žene bi trebale izbjegavati trudnoću tijekom liječenja fludarabinom.

Žene reproduktivne dobi moraju biti obaviještene o potencijalnom riziku od oštećenja fetusa.

Kontracepcija

Žene i muškarci reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

Cijepljenje

Tijekom i nakon liječenja lijekom Sindarabin valja izbjegavati cijepljenje živim cjepivima.

Mogućnosti liječenja nakon početnog liječenja fludarabinom

Valja izbjegavati prelazak s početnoga liječenja fludarabinfosfatom na klorambucil u bolesnika

koji ne odgovaraju na liječenje fludarabinfosfatom, jer je većina onih koji su rezistentni na fludarabinfosfat pokazala i rezistenciju na klorambucil.

Pomoćne tvari

Nakon pripreme otopine, ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju primjene fludarabinfosfata u kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicin) u liječenju refraktorne kronične limfocitne leukemije (KLL) pojavila se neprihvatljivo visoka učestalost smrtonosne plućne toksičnosti. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Sindarabin u kombinaciji s pentostatinom.

Terapijska učinkovitost fludarabinfosfata može se smanjiti dipiridamolom i ostalim inhibitorima unosa adenoza.

Klinička ispitivanja te *in vitro* ispitivanja tijekom uporabe fludarabina u kombinaciji sa citarabinom pokazala su povišenu vršnu unutarstaničnu koncentraciju i unutarstaničnu izloženost Ara-CTP-u (aktivni metabolit citarabina) u leukemijskim stanicama. Koncentracije Ara-C u plazmi te razina izlučivanja Ara-CTP-a nisu bile pogođene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neklinički podaci u štakora prikazali su prijenos fludarabina i/ili metabolita kroz fetoplacentalnu barijeru. Rezultati embriotoksičnih intravenskih ispitivanja u štakora i kunića pokazali su embrioletalni i teratogeni potencijal pri terapijskim dozama (vidjeti dio 5.3).

Podaci o primjeni fludarabina u trudnica tijekom prvog tromjesečja su vrlo ograničeni.

Fludarabin se ne bi smio uzimati tijekom trudnoće osim kada je to neophodno (npr. životno ugrožavajuća situacija, ne postoji alternativni sigurniji način liječenja bez ugrožavanja terapijske koristi, liječenje se ne može izbjeći). Fludarabin ima potencijal da uzrokuje oštećenje fetusa. Propisivači bi trebali uzeti u obzir primjenu fludarabina samo ako potencijalna korist liječenja opravdava potencijalni rizik za fetus.

Plodnost

Žene reproduktivne dobi moraju biti obaviještene o potencijalnom riziku od oštećenja fetusa.

Žene i muškarci reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

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

Ipak, dostupni neklinički podaci pokazuju da se fludarabinfosfat i/ili metaboliti iz majčine krvi izlučuju u mlijeko.

Zbog mogućeg nastanka ozbiljnih nuspojava u dojenčadi čije su majke primale fludarabin, fludarabin je kontraindiciran tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sindarabin može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima jer su zabilježeni umor, slabost, agitacija, napadaji i poremećaji vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešći štetni događaji uključuju mijelosupresiju (neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju), infekciju uključujući upalu pluća, kašalj, vrućicu, umor, slabost, mučninu, povraćanje te proljev. Ostali često zabilježeni događaji uključuju stomatitis, mukozitis, opću slabost, anoreksiju, edem, zimicu, perifernu neuropatiju, poremećaje vida te osip na koži. Ozbiljne oportunističke infekcije pojavile su se u bolesnika liječenih fludarabinofosfatom. Kao posljedica ozbiljnih štetnih događaja zabilježeni su smrtonosni ishodi.

Tablični popis nuspojava

Tablica ispod prikazuje štetne događaje prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti se temelje na podacima iz kliničkih ispitivanja neovisno o uzročnoj povezanosti s fludarabinom. Rijetke nuspojave su većinom zapažene nakon stavljanja lijeka na tržište.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	vrlo često ≥1/10	često ≥ 1/100 do <1/10	manje često ≥ 1/1000 do <1/100	rijetko ≥1/10000 do <1/1000
Infekcije i infestacije	infekcije/ oportunističke infekcije (kao latentna virusna reaktivacija, npr. progresivna multifokalna leukoencefalo- patija, herpes zoster virus, Epstein-Barr virus), upala pluća			limfo- proliferativni poremećaj (povezan s EBV)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		mijelodisplasti- čni sindrom i akutna mijeloična leukemija (većinom povezani s ranijim, istovremenim ili kasnijim liječenjem alkilirajućim agensima, inhibitorima topoizomeraze ili zračenjem)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, anemija, trombocito- penija	mijelosupresija		

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	vrlo često ≥1/10	često ≥ 1/100 do <1/10	manje često ≥ 1/1000 do <1/100	rijetko ≥1/10000 do <1/1000
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, hiperuricemiju, hematuriju, uratnu kristaluriju, hiperfosfatemiju)	
Poremećaji živčanog sustava		periferna neuropatija	smetenost	koma, napadaji, agitacija
Poremećaji oka		poremećaji vida		sljepoća, optički neuritis, optička neuropatija
Srčani poremećaji				zatajenje srca, aritmija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kašalj		plućna toksičnost (uključujući plućnu fibrozu, pneumonitis, dispneju)	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, proljev, mučnina	stomatitis	gastro-intestinalno krvarenje, abnormalni enzimi gušterače	
Poremećaji jetre i žuči			abnormalni enzimi jetre	

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	vrlo često ≥1/10	često ≥ 1/100 do <1/10	manje često ≥ 1/1000 do <1/100	rijetko ≥1/10000 do <1/1000
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip		karcinom kože, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov tip), Stevens-Johnsonov sindrom
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, umor, slabost	edem, mukozitis, zimica, opća slabost		

Najprikladniji MedDRA termin upotrijebljen je kako bi se opisao određeni štetni događaj. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedeni, ali također trebaju biti uzeti u obzir.

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

Nuspojave zapažene nakon stavljanja lijeka na tržište s nepoznatom učestalošću

- Poremećaji živčanog sustava
 - cerebralna hemoragija
 - leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4)
 - akutna toksična leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4)
 - sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti dio 4.4)
- Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
 - plućno krvarenje
- Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava
 - 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava 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, alkilirajući pripravci. ATK oznaka: L01BB05.

Mehanizam djelovanja

Sindarabin 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 unutarstanično fosforiliraju putem deoksicitidin kinaze u aktivni trifosfat, 2F-ara-ATP. Taj metabolit inhibira ribonukleotid reduktazu, DNK-polimerazu α/δ i ε, DNK primazu i DNK ligazu što dovodi do inhibicije sinteze DNK. Štoviše, javlja se djelomična inhibicija RNA polimeraze II te posljedično smanjenje sinteze proteina.

Dok su neki aspekti mehanizma djelovanja 2F-ara-ATP-a još nejasni, pretpostavlja se da utjecaji na DNK, RNK i sintezu proteina pridonose inhibiciji rasta stanica s inhibicijom sinteze DNK kao glavnim faktorom. Osim toga, *in vitro* ispitivanja su pokazala da izlaganje KLL limfocita 2F-ara-A okida znatnu DNK fragmentaciju i smrt stanice koja je karakteristična za apoptozu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Faza III ispitivanja u bolesnika koji boluju od prethodno neliječene B-KLL usporedbom liječenja fludarabinfosfatom nasuprot klorambucilu (40 mg/m² svaka četiri tjedna) u 195, odnosno 199 bolesnika pokazala je ovaj ishod: statistički značajno viši stupanj cjelokupne remisije i potpune remisije nakon liječenja prve linije fludarabinfosfatom u odnosu na klorambucil (61,1% nasuprot 37,6% odnosno 14,9% nasuprot 3,4%), statistički značajno dulje vrijeme remisije (19 nasuprot 12,2 mjeseca) te dulje vrijeme do progresije (17 nasuprot 13,2 mjeseca) za bolesnike u skupini liječenoj fludarabinfosfatom. Srednje preživljavanje dvije skupine bolesnika bilo je 56,1 mjeseci za bolesnike liječene fludarabinfosfatom te 55,1 mjeseci za bolesnike liječene klorambucilom, neznačajna razlika vidljiva je i u statusu bolesnika. Udio bolesnika u kojih su zabilježene toksične reakcije između bolesnika liječenih fludarabinfosfatom (89,7%) te bolesnika liječenih klorambucilom (89,9%) bio je usporediv. Dok razlika u sveukupnoj učestalosti hematološke toksičnosti između dvije liječene grupe nije bila značajna, u značajno većeg udjela bolesnika koji su liječeni fludarabinfosfatom zabilježena je toksičnost bijelih krvnih stanica (p=0,0054) te limfocita (p=0,0240) nego u bolesnika liječenih klorambucilom. Udio bolesnika u kojih je zabilježena mučnina, povraćanje te proljev bio je značajno niži u skupini liječenoj fludarabinfosfatom (p<0,0001, p<0,0001 odnosno p=0,0489) nego u skupini bolesnika liječenih klorambucilom. Toksičnost jetre također je zabilježena u značajno manjem udjelu (p=0,0487) u bolesnika u skupini koja je liječena fludarabinfosfatom nego u skupini bolesnika liječenih klorambucilom.

U bolesnika koji su početno reagirali na fludarabinfosfat postoji mogućnost ponovnog odgovora na monoterapiju fludarabinfosfatom.

Randomizirano ispitivanje fludarabinfosfata nasuprot ciklofosfamidu, adriamicinu te prednizonu (CAP) u 208 bolesnika s KLL Binet-stadijem B i C dali su ove rezultate u podskupini od 103 prethodno liječena bolesnika: cjelokupni stupanj remisije te potpuni stupanj remisije bili su viši kod fludarabinfosfata u usporedbi s CAP-om (45% nasuprot 26% odnosno 13% nasuprot 6%); trajanje odgovora te sveukupno preživljavanje slični su i s fludarabinfosfatom i sa CAP-om. Unutar ugovorenog razdoblja trajanja liječenja od 6 mjeseci broj smrtnih slučajeva bio je 9 (fludarabinfosfat) nasuprot 4 (CAP).

Naknadne analize koje su koristile samo podatke do 6 mjeseci nakon početka liječenja otkrile su razliku između krivulja preživljavanja nakon liječenja fludarabinfosfatom 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) proučavana je nakon intravenske primjene brzom bolus injekcijom i kratkotrajnom infuzijom kao i nakon stalne infuzije fludarabinfosfata (fludarabinfosfat, 2F-ara-AMP).

Nije pronađena jasna povezanost između farmakokinetike 2F-ara-A i terapijske učinkovitosti u bolesnika koji boluju od karcinoma.

Pojava neutropenije i promjene hematokrita ukazuju na činjenicu da citotoksičnost fludarabinfosfata uzrokuje depresiju hematopoeze ovisno o primijenjenoj dozi.

Distribucija i metabolizam

2F-ara-AMP vodotopivi je prolijek, koji se brzo i kvantitativno defosforilira u ljudskom organizmu u nukleozid fludarabin (2F-ara-A). Nakon jednostruke infuzijske doze od 25 mg 2F-ara-AMP po m² u bolesnika koji boluju od KLL-a tijekom 30 minuta, 2F-ara-A dosegla je najvišu koncentraciju u plazmi od 3,5 – 3,7 µM nakon okončanja infuzije. Odgovarajuće razine 2F-ara-A nakon pete doze pokazale su umjereno nakupljanje s predviđenim najvišim razinama od 4,4 – 4,8 µM na kraju infuzije. Tijekom petodnevna rasporeda liječenja, 2F-ara-A razine u plazmi povišene su za otprilike faktor 2. Nakupljanje 2F-ara-A tijekom nekoliko ciklusa liječenja može se isključiti. Postmaksimalne razine smanjile su se u tri dispozicijske faze s početnim poluvijekom od otprilike 5 minuta, srednjim poluvijekom od 1-2 sata te konačnim poluvijekom od otprilike 20 sati.

Uspoređivanje farmakokinetike 2F-ara-A između ispitivanja rezultiralo je srednjom vrijednošću ukupnoga klirensa u plazmi (CL) od 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ l/min/kg) te srednjom vrijednošću volumena distribucije (V_{ss}) od 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Podaci su pokazali visoku individualnu varijabilnost. Razine 2F-ara-A u plazmi i područja ispod vremenske krivulje razine plazme povećavale su se linearno s dozom, dok su poluvijeci, klirens plazmi i volumeni distribucije ostali konstantni, neovisno o dozi ukazujući na linearno funkcioniranje doze.

Eliminacija

2F-ara-A uglavnom se izlučuje putem bubrega. Od 40 do 60% doze primijenjene intravenski izlučeno je u urinu. Ispitivanja ravnoteže mase u pokusnih životinja s ³H- 2F-ara-AMP pokazala su potpuni prolaz radioaktivno obilježenih supstancija u mokraću. Drugi metabolit, 2F-ara-hipoksantin koji je glavni metabolit u pasa zapažen je u ljudi samo u manjoj količini.

Osobine u bolesnika

Pojedinci s oštećenom funkcijom bubrega pokazali su smanjen potpuni tjelesni klirens, ukazujući na potrebu za smanjenjem doze. *In vitro* ispitivanja na proteinima ljudske plazme nisu pokazala naglašenu sklonost vezanja 2F-ara-A na proteine.

Stanična farmakokinetika fludarabintrifosfata

2F-ara-A aktivno se prenosi u leukemijske stanice, gdje se refosforilira u monofosfat te nakon toga i u di- i trifosfat. Trifosfat 2F-ara-ATP glavni je unutarstanični metabolit i jedini metabolit za koji se zna da posjeduje citotoksično djelovanje. Maksimalne razine 2F-ara-ATP-a u leukemijskim limfocitima u KLL-bolesnika zamijećene su u sredini razdoblja od 4 sata i pokazale su značajnu razliku sa središnjim maksimumom koncentracije od otprilike 20 µM. Razine 2F-ara-ATP-a u leukemijskim stanicama su uvijek bile znatno više od maksimalnih koncentracija 2Fara-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 (produkt koncentracije 2F-ara-A i trajanja inkubacije) te unutarstaničnog bogaćenja 2F-ara-ATP-a. Eliminacija 2F-ara-ATP-a iz ciljnih stanica pokazuje vrijednosti srednjeg poluvijeka 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 većih od terapijskih. Kao što se i očekuje od citotoksične supstancije, pogođeni su koštana srž, limfoidni organi, gastrointestinalna sluznica, bubrezi i muške gonade.

Ispitivanja sustavne toksičnosti koja su uslijedila nakon ponovljene primjene fludarabinfosfata također su pokazala očekivane utjecaje iznad početne doze na brzo proliferirajuća tkiva. Težina morfoloških očitovanja povećala se s razinom doze i trajanjem doziranja, a zapažene promjene općenito se smatraju reverzibilnima. U pravilu, dostupno iskustvo terapijske primjene fludarabinfosfata ukazuje na usporedivi toksikološki profil u ljudi, iako su u bolesnika zabilježeni dodatni neželjeni utjecaji kao neurotoksičnost (vidjeti dio 4.8).

Embriotoksičnost

Rezultati ispitivanja embriotoksičnosti u životinja ukazala su na embrioletalni i teratogeni potencijal fludarabinfosfata. S obzirom na tanke granice sigurnosti između teratogenih doza u životinja i ljudske terapijske doze te analogno ostalim antimetabolitima za koje se pretpostavlja da interferiraju s procesom diferencijacije, terapijska primjena fludarabinfosfata povezana je s razmjernim rizikom od teratogenih učinaka u ljudi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Genotoksični potencijal, tumorogenost

Pokazalo se da fludarabinfosfat uzrokuje oštećenje DNK u testu izmjene sestrinskih kromatida, inducira kromosomske aberacije u *in vitro* citogenetičkom ispitivanju te da povećava razinu mikronukleusa u *in vivo* ispitivanju mikronukleusa u miša, ali je negativan u ispitivanjima mutacije gena te dominantnih letalnih testova u muških miševa. Dakle, mutageni potencijal zapažen je u somatskim stanicama, ali se nije pokazao u stanicama embrija.

Poznata aktivnost fludarabinfosfata na razini DNK kao i rezultati ispitivanja mutagenosti dovoljni su za sumnju na tumorogenični potencijal. Nisu provedena ispitivanja tumorogeničnosti u životinja, zbog toga što se sumnja na povećani rizik od nastanka sekundarnih tumora zbog liječenja fludarabinfosfatom može odrediti isključivo epidemiološkim mjerenjem.

Lokalna podnošljivost

Prema podacima dobivenim u ispitivanjima u životinja, nakon intravenske primjene fludarabinfosfata ne treba očekivati značajnu lokalnu nadraženost na mjestu ubrizgavanja. Čak i u slučaju injekcije dane na pogrešno mjesto, nije zapažena značajna lokalna nadraženost nakon paravenske, intraarterijalne te 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 hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:

4 godine.

Nakon rekonstitucije:

Dokazana fizičko-kemijska stabilnost lijeka nakon rekonstitucije s vodom za injekcije je 8 sati na $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ i 7 dana na $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi 2°C do 8°C , osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C .

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (tip I) s bromobutilnim gumenim čepom i metalnom kapičom (alumijskom) s polipropilenskom pločicom. Bočica će biti pakirana sa ili bez zaštitnog plastičnog omotača.

Veličine pakiranja

1 x bočica s praškom

5 x bočica s praškom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

Sindarabin se priprema za parenteralnu primjenu aseptičkim dodavanjem sterilne vode za injekcije. Nakon rekonstitucije s 2 ml sterilne vode za injekcije, prašak se treba potpuno otopiti za 15 sekundi ili manje. Svaki mililitar dobivene otopine sadržavat će 25 mg fludarabinfosfata, 25 mg manitola te natrijevog hidroksida kako bi se pH podesio na 7,7. pH raspon za konačni pripravak je 7,2 – 8,2.

Razrjeđivanje

Željena doza (izračunata na temelju bolesnikove površine tijela) ucrtana je na štrcaljki. Za intravensku bolus injekciju ova doza se dalje razrjeđuje s 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida. Također, za infuziju, željena doza se može razrijediti sa 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (vidjeti dio 4.2).

Provjera prije primjene

Rekonstituirana otopina je bistra i bezbojna. Prije uporabe pripremljenu otopinu treba vizualno provjeriti.

Primijeniti treba samo bistru i bezbojnu otopinu bez čestica. Sindarabin ne treba primijeniti u slučaju oštećenja spremnika.

Rukovanje i zbrinjavanje

Trudno medicinsko osoblje ne smije rukovati lijekom Sindarabin.

Treba poštovati postupke pravilnog rukovanja sukladno lokalnim propisima za citotoksične lijekove. Sindarabin otopinom valja pažljivo rukovati i pažljivo je pripremati. Preporučuje se uporaba lateks 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 sapunom i vodom. U slučaju dodira s očima, isperite ih temeljito velikim količinama vode. Valja izbjegavati izlaganje udisanjem.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-916786402

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.04.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj, 2018.