

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Fludarabinfosfat Sandoz 25 mg/ml **koncentrat** za raztopino za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 2 ml viala vsebuje 50 mg fludarabinfosfata.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Fludarabinfosfat Sandoz, 2 ml viala: Bistra, brezbarvna do skoraj brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje kronične limfocitne levkemije (KLL) celic B pri bolnikih z zadostno rezervo kostnega mozga.

Terapijo prve izbire z zdravilom Fludarabinfosfat Sandoz smete uvesti samo bolnikom z napredovalo boleznijo, tj. s stadijem III/IV po Raiu (stadij C po Binetu), ali s stadijem I/II po Raiu (stadij A/B po Binetu), če ima bolnik z boleznijo povezane simptome ali znake napredujoče bolezni.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

- **Odrasli**  
Priporočeni odmerek zdravila Fludarabinfosfat Sandoz je 25 mg/m<sup>2</sup> telesne površine intravensko vsak dan 5 dni zapored (= en cikel) vsakih 28 dni.  
Potrebni odmerek (izračunan na podlagi bolnikove telesne površine) je treba potegniti v brizgo. Za bolusno injiciranje v veno je treba ta odmerek dodatno razredčiti z 10 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za infundiranje se lahko potrebni odmerek razredči v 100 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, dobljena raztopina pa se infundira intravensko približno 30 minut (glejte tudi poglavje 6.6).  
Optimalno trajanje zdravljenja ni povsem ugotovljeno. Trajanje zdravljenja je odvisno od uspeha zdravljenja in prenašanja zdravila.  
Zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz je priporočeno uporabljati, dokler ni dosežen odziv (ponavadi po 6 ciklih), potem pa je njegovo uporabo potrebno prekiniti.
- **Bolniki z okvaro jeter**  
Podatkov o uporabi zdravila Fludarabinfosfat Sandoz pri bolnikih z okvaro jeter ni. V tej skupini bolnikov morate Fludarabinfosfat Sandoz uporabljati previdno.
- **Bolniki z okvaro ledvic**  
Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi. Če je očistek kreatinina med 30 in 70 ml/min, je treba odmerek zmanjšati do 50 %, bolnika pa za oceno toksičnosti natančno hematološko nadzirati (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom

Fludarabinfosfat Sandoz je kontraindicirano, če je očistek kreatinina manj kot 30 ml/min (glejte poglavje 4.3).

- **Pediatrična populacija**  
Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti zdravila Fludarabinfosfat Sandoz ni priporočeno uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let.
- **Starejši bolniki**  
O uporabi fludarabinfosfata pri starejših osebah (> 75 let) je le malo podatkov, zato ga morate pri teh bolnikih uporabljati previdno.

#### Način uporabe

Zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil z delovanjem na novotvorbe.

Zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz se uporablja izključno intravensko. Ni poročil, da bi paravenska aplikacija zdravila Fludarabinfosfat Sandoz povzročila resne neželene reakcije na mestu aplikacije, kljub temu pa se je treba nenamerni paravenski aplikaciji izogibati.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- okvara ledvic z očistkom kreatinina pod 30 ml/min;
- dekompenzirana hemolitična anemija;
- dojenje.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Nevrotoksični učinki*

V študijah različnih odmerkov so se pri bolnikih z akutno levkemijo, ki so intravensko dobili velike odmerke fludarabinfosfata, pojavili hudi nevrološki učinki, vključno s slepoto, komo in smrtjo. Simptomi so se pojavili od 21 do 60 dni po zadnjem odmerku. Takšne hude toksične učinke na osrednje živčevje je doživelo 36 % bolnikov, ki so intravensko dobili odmerke, približno štirikrat večje (96 mg/m<sup>2</sup>/dan od 5 do 7 dni) od priporočenega odmerka. Bolniki, ki so dobivali odmerke v območju, priporočenem za kronično limfocitno levkemijo (KLL), so doživeli huda toksična učinka na osrednjem živčevju redko (koma, konvulzije in agitacija) ali občasno (zmedenost) (glejte poglavje 4.8). Bolnike je potrebno natančno spremljati glede znakov nevroloških učinkov.

Učinek kronične uporabe fludarabinfosfata na osrednje živčevje ni znan, a bolniki se prenesli priporočeni odmerek, v nekaterih študijah celo med razmeroma dolgim obdobjem zdravljenja (do 26 ciklusov zdravljenja).

Opisano je, da so se nevtoksični učinki v obdobju trženja pojavili prej ali pozneje kot v kliničnih preskušanjih.

Uporaba fludarabinfosfata je lahko povezana z levkoencefalopatijo (LE), akutno toksično levkoencefalopatijo (ATL) ali sindromom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS).

Ti se lahko pojavijo:

- ob priporočenem odmerku
  - če fludarabinfosfat uporabimo po jemanju zdravil ali v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da so povezana z LE, ATL ali RPLS,
  - ali če fludarabinfosfat dobijo bolniki z drugimi dejavniki tveganja, kot so obsevanje lobanje ali celotnega telesa, transplantacija hematopoetskih celic, reakcija presadka proti prejemniku, okvara ledvic ali jetrna encefalopatija.

- ob odmerkih, višjih od priporočenega odmerka.

Med simptomi LE, ATL ali RPLS so lahko glavobol, navzea in bruhanje, konvulzije, motnje vida (npr. izguba vida), spremenjen senzorij in fokalni nevrološki izpadi. Med dodatnimi učinki so lahko optični nevritis in papilitis, zmedenost, somnolenca, agitiranost, parapareza/kvadripareza, spastičnost mišic in inkontinenca.

LE/ATL/RPLS so lahko ireverzibilne, smrtno nevarne in se lahko končajo s smrtjo.

V primeru suma na LE, ATL ali RPLS je treba zdravljenje s fludarabinom prekiniti. Bolnike je treba nadzirati in opraviti morajo slikanje možganov, po možnosti magnetnoresonančno slikanje. Če je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje s fludarabinom trajno končati.

#### *Slabo zdravstveno stanje*

Pri bolnikih v slabem zdravstvenem stanju morate fludarabinfosfat uporabljati previdno in le po natančni oceni tveganj in koristi. To še posebej velja za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem kostnega mozga (trombocitopenija, anemija, in/ali granulocitopenija), imunsko pomanjkljivostjo ali anamnezo oportunistične okužbe.

#### *Okvara ledvic*

Celotni telesni očistek poglavitnega presnovka v plazmi, 2-F-ara-A, je povezan z očiščkom kreatinina, kar kaže na pomembnost izločanja preko ledvic za odstranjevanje spojine. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je bila ugotovljena večja celotna telesna izpostavljenost (vrednost AUC za 2F-ara-A). Za bolnike z okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina pod 70 ml/min) so na voljo le omejeni klinični podatki.

Fludarabinfosfat je treba pri bolnikih z ledvično insuficienco uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina med 30 in 70 ml/min), je treba odmerek znižati za do 50 %, bolnika pa skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z fludarabinfosfatom je kontraindicirano, če je očistek kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavje 4.3).

#### *Supresija kostnega mozga*

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinfosfatom, so poročali o hudi supresiji kostnega mozga, zlasti anemiji, trombocitopeniji in nevtropeniji. V intravenski študiji I. faze pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji je bil mediani čas do najmanjšega števila granulocitov 13 dni (razpon: od 3 do 25 dni) in čas do najmanjšega števila trombocitov 16 dni (razpon: od 2 do 32 dni). Večina bolnikov je bila že izhodiščno hematološko prizadetih, bodisi zaradi osnovne bolezni ali zaradi predhodnega mielosupresivnega zdravljenja. Pojavi se lahko kumulativna mielosupresija. S kemoterapijo izzvana mielosupresija je sicer pogosto reverzibilna, vendar je med uporabo fludarabinfosfata potreben natančen hematološki nadzor.

Fludarabinfosfat je močno antineoplastično zdravilo s potencialno pomembnimi neželenimi toksičnimi učinki. Zdravljene bolnike je treba natančno spremljati glede znakov hematološke in nehematološke toksičnosti. Priporočljivo je redno spremljanje periferne krvne slike, da bi odkrili pojav anemije, nevtropenije in trombocitopenije.

Pri odraslih bolnikih je opisanih več primerov trilinejske hipoplazije ali aplazije kostnega mozga s posledično pancitopenijo, ki je v nekaterih primerih povzročila smrt. Trajanje klinično pomembne citopenije v poročanih primerih je bilo od približno 2 mesecev do približno 1 leta. Ti dogodki so se pojavili tako pri tistih bolnikih, ki so bili, kot tistih bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni. Tako kot pri drugih citotoksičnih zdravilih je tudi pri fludarabinfosfatu potrebna previdnost v primerih, ko razmišljate o nadaljnjem vzorčenju hematopoetskih matičnih celic.

#### *S transfuzijo povezana bolezen presadka proti prejemniku*

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinfosfatom, so po transfuziji neobsevane krvi opazili transfuzijsko reakcijo presadka proti prejemniku (reakcija transfundiranih imunokompetentnih limfocitov proti prejemniku). Zelo pogosto je opisan smrtni izid te bolezni. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje s transfuzijo povezane bolezni presadka proti prejemniku, morajo bolniki, ki se zdravijo ali so se zdravili s fludarabinfosfatom in potrebujejo transfuzijo krvi, dobiti le obsevano kri.

### *Rak kože*

Pri nekaterih bolnikih so med zdravljenjem s fludarabinfosfatom ali po njem poročali o poslabšanju ali intenziviranju obstoječih kožnih rakavih sprememb kot tudi o nastanku novega kožnega raka.

### *Sindrom tumorske lize*

Pri KLL bolnikih z velikim tumorskim bremenom so poročali o sindromu tumorske lize. Pri bolnikih s tveganjem za ta zaplet je potrebna previdnost, kajti fludarabinfosfat lahko sproži odziv že v prvem tednu zdravljenja. Za te bolnike se lahko v času prvega cikla zdravljenja priporoči hospitalizacija.

### *Avtoimunske bolezni*

Med zdravljenjem s fludarabinfosfatom ali po njem so opisani smrtno nevarni in včasih smrtni avtoimunski pojavi (npr. avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska trombocitopenija, trombocitopenična purpura, pemfigus, Evansov sindrom), in sicer neodvisno od anamneze avtoimunskih dogajanj ali stanja Coombsovega testa. Večini bolnikov, ki so doživeli hemolitično anemijo, se je ta po ponovnem prejemu fludarabinfosfata ponovila. Bolnike, ki dobivajo fludarabinfosfat, je treba natančno spremljati glede znakov hemolize.

Če se pojavi hemoliza, je priporočeno prekiniti zdravljenje s fludarabinfosfatom. Najpogostejša terapevtska ukrepa pri avtoimunski hemolitični anemiji sta transfuzija krvi (obsevane, glejte zgoraj) in uporaba adrenokortikoidnih zdravil.

### *Starejši bolniki*

Podatki o uporabi fludarabinfosfata pri starejših bolnikih (> 75 let) so omejeni, zato je potrebno fludarabinfosfat pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.2).

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, je pred začetkom zdravljenja potrebno izmeriti očistek kreatinina, glejte »Okvara ledvic« in poglavje 4.2.

### *Nosečnost*

Fludarabinfosfata se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno (npr. v življenjsko nevarnih okoliščinah; ni varnejšega alternativnega načina zdravljenja, ne da bi bila ogrožena terapevtska korist; zdravljenju se ni mogoče izogniti). Zdravilo lahko škoduje plodu (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Uporaba zdravila Fludarabinfosfat Sandoz pride v poštev le, če so možne koristi večje od možnega tveganja za plod.

Ženske se morajo izogibati zanositvi med zdravljenjem z zdravilom Fludarabinfosfat Sandoz. Ženske v rodni dobi morajo biti seznanjene s potencialnimi tveganji za plod.

### *Kontracepcija*

Ženske v rodni dobi in plodni moški morajo med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

### *Cepljenje*

Med zdravljenjem s fludarabinfosfatom in po njem se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi.

### *Možnosti ponovnega zdravljenja po uvodnem zdravljenju s fludarabinfosfatom*

Bolniki, ki se med uvodnim zdravljenjem niso odzvali na fludarabinfosfat, naj ne bi prešli na klorambucil, kajti večina bolnikov, odpornih na fludarabinfosfat, je bila odporna tudi na klorambucil.

### Zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 45 mg (povprečen odmerek), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V klinični raziskavi, v kateri so za zdravljenje refraktarne kronične limfocitne levkemije (KLL) intravensko aplicirali fludarabinfosfat v kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicinom), je bila

incidenca usodnih pljučnih toksičnih učinkov nesprejemljivo visoka. Zato fludarabinfosfata ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s pentostatinom.

Dipiridamol in drugi zaviralci privzema adenzina lahko zmanjšajo terapevtsko učinkovitost fludarabinfosfata.

Klinične študije in poskusi *in vitro* so pokazali, da se med zdravljenjem s fludarabinfosfatom v kombinaciji s citarabinom, zviša znotrajcelična maksimalna koncentracija in znotrajcelična izpostavljenost Ara-CTP (aktivnega presnovka citarabina) v levkemičnih celicah. Koncentracija Ara-C v plazmi in stopnja izločanja Ara-CTP se nista spremenili.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Plodnost

Ženske v rodni dobi je potrebno seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Tako ženske v rodni dobi kot tudi spolno aktivni moški morajo med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

##### Nosečnost

Predklinični podatki pri podganah so pokazali, da zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento. Izsledki študij embriotoksičnosti z intravensko uporabo zdravila na podganah in kuncih so pokazali, da obstaja letalni in teratogeni potencial pri uporabi terapevtskih odmerkov (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi zdravila Fludarabinfosfat Sandoz v prvem trimesečju nosečnosti je zelo malo. Zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno (npr. v življenjsko nevarnih okoliščinah; ni varnejšega alternativnega načina zdravljenja, ne da bi bila ogrožena terapevtska korist; zdravljenju se ni mogoče izogniti). Zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz lahko škoduje plodu. Uporaba zdravila Fludarabinfosfat Sandoz pride v poštev le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja za plod.

##### Dojenje

Ni znano ali se fludarabinfosfat/presnovki izločajo v materino mleko.

Predklinični podatki pa kažejo, da fludarabinfosfat in/ali njegovi presnovki prehajajo iz materine krvi v mleko.

Zaradi možnih hudih neželenih učinkov zdravila Fludarabinfosfat Sandoz na dojenčka, je uporaba zdravila Fludarabinfosfat Sandoz kontraindicirana pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Fludarabinfosfat lahko zmanjša sposobnost za upravljanje vozil ali strojev, saj so med zdravljenjem opazili utrujenost, šibkost, motnje vida, zmedenost, razdražljivost in konvulzije.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Po izkušnjah z uporabo fludarabina so med najpogostejšimi neželenimi učinki mielosupresija (nevtropenija, trombocitopenija in anemija), okužba, vključno s pljučnico, kašelj, zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost, navzea, bruhanje in diareja. Med drugimi pogosto opisanimi učinki so mrzlica, edem, občutek slabosti, periferna nevropatija, motnje vida, anoreksija, mukozitis, stomatitis in kožni izpuščaji.

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinom, so se pojavljale resne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o smrtih kot posledicah resnih neželenih učinkov.

##### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja neželene pojave po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOCs). Pogostnosti temeljijo na podatkih kliničnih preskušanj, ne glede na vzročno povezanost s fludarabinom. Redke neželene reakcije so bile v glavnem ugotovljene v obdobju trženja.

<i>Zelo pogosti</i>	( $\geq 1/10$ )
<i>Pogosti</i>	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<i>Občasni</i>	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
<i>Redki</i>	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
<i>Neznana</i>	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<b>Organski sistem MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	okužbe/oportunistične okužbe (kot je reaktivacija latentnega virusa, npr. progresivna multifokalna levkoencefalopatija, virusa herpesa zostra, virusa Epstein-Barr), pljučnica			limfo-proliferativna motnja (povezana z virusom EB)
<u>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</u>		mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija (predvsem povezana s predhodnim, sočasnim ali nadaljnjim zdravljenjem z alkilirajočimi zdravili, zaviralci topoizomeraz ali obsevanjem)		
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	neutropenija, anemija, trombocitopenija	mielosupresija		
<u>Bolezni imunskega sistema</u>			avtoimunske bolezni (vključno z avtoimunsko hemolitično anemijo, trombocitopenično purpuro, pemfigusom, Evansovim sindromom, pridobljeno hemofilijo)	

<b>Organski sistem MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		anoreksija	sindrom tumorske lize (ki vključuje ledvično odpoved, metabolično acidozo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperurikemijo, hematurijo, uratno kristalurijo, hiperfosfatemijo,)	
<u>Bolezni živčevja</u>		periferna nevropatija	zmedenost	koma, konvulzije, agitiranost
<u>Očesne bolezni</u>		motnje vida		slepota, optični nevritis, optična nevropatija
<u>Srčne bolezni</u>				srčno popuščanje, aritmije
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	kašelj		toksični učinki na pljučih (vključno z dispnejo, pljučno fibrozo, pljučnico)	
<u>Bolezni prebavil</u>	bruhanje, diareja, navzea	stomatitis	gastrointestinalne krvavitve, spremenjene vrednosti pankreasnih encimov	
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			spremenjene vrednosti jetrnih encimov	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		izpuščaj		kožni rak, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens - Johnsonov sindrom
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost	edem, mukozitis, mrzlica, splošno slabo počutje		

Za opis posamezne reakcije je naveden najustreznejši izraz po MedDRA. Sinonimi ali sorodna stanja niso navedena, a jih je treba prav tako upoštevati. Poimenovanje neželenih učinkov temelji na MedDRA, verzija 12.0

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo v obdobju trženja

- Bolezni živčevja
  - o možganska krvavitev
  - o levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4)
  - o akutna toksična levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4)



- o sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4).
- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
- o pljučna krvavitev
- Bolezni sečil
- o hemoragični cistitis

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Veliki odmerki fludarabinfosfata so bili povezani z levkoencefalopatijo, akutno toksično levkoencefalopatijo ali sindromom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS). Simptomi lahko vključujejo glavobol, slabost in bruhanje, konvulzije, motnje vida, kot je izguba vida, spremenjeno občutenje in fokalne nevrološke izpade. Dodatni učinki so lahko optični nevritis in papilitis, zmedenost, zaspanost, nemir, parapareza/kvadripareza, mišični krči in inkontinenca, ireverzibilni toksični učinki na osrednje živčevje, za katere so značilne zapoznela oslepitev, koma in smrt. Veliki odmerki so povezani tudi s hudo trombocitopenijo in nevtropenijo zaradi supresije kostnega mozga. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje fludarabinfosfata ni. Zdravljenje obsega prekinitev uporabe zdravila in podporno terapijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01B B05

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Fludarabinfosfat Sandoz vsebuje fludarabinfosfat, (2F-Ara-AMP), vodotopen fluoriran nukleotidni analog protivirusnega zdravila vidarabina (Ara-A, 9-β-D-arabinofuranoziladenina), ki je razmeroma odporen proti deaminaciji z adozin-deaminazo.

Fludarabinfosfat se hitro defosforilira v 2F-ara-A, ki ga sprejmejo celice, kjer ga nato deoksicitidin-kinaza v celici fosforilira v aktivni trifosfat, 2F-ara-ATP. Ta presnovek zavre ribonukleotidno reduktazo, DNA-polimerazo  $\alpha/\beta$  in  $\epsilon$ , DNA-primazo in DNA-ligazo. Tako prepreči sintezo DNA. Poleg tega pride do delnega zavrtja RNA-polimeraze II in posledičnega zmanjšanja sinteze beljakovin.

Nekateri vidiki mehanizma delovanja 2F-ara-ATP sicer še niso jasni, vendar verjetno učinki na sintezo DNA, RNA in beljakovin vsi pripomorejo k zavrtju celične rasti; pri tem pa je glavni dejavnik zavrtje

sinteze DNA. Dodatno so študije *in vitro* pokazale, da izpostavljenost KLL-limfocitov 2F-ara-A sproži apoptozo z obsežnim fragmentiranjem DNA.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V študiji III. faze, ki je zajela bolnike s še nezdravljeno KLL celic B, so 195 bolnikov zdravili s fludarabinom in 199 bolnikov s klorambucilom (40 mg/m<sup>2</sup> s ponovitvami na 4 tedne).

Celotni delež remisij in delež popolnih remisij sta bila po terapiji prve izbire s fludarabinom statistično značilno večja v primerjavi s klorambucilom (fludarabin: 61 % in 19 %, klorambucil: 37,6 % in 3,4 %). Trajanje remisije (19 mesecev v primerjavi z 12,2 meseca) in čas do napredovanja (17 mesecev v primerjavi s 13,2 meseca) sta bila s fludarabinom statistično značilno daljša v primerjavi s klorambucilom. Mediano preživetje je bilo s fludarabinfosfatom 56,1 mesecev in s klorambucilom 55,1 mesecev; neznačilno razliko so ugotovili tudi pri zmogljivostnem statusu. Incidenca toksičnih učinkov je bila podobna (89,7 % s fludarabinfosfatom, 89,9 % s klorambucilom). V celoti so bili hematološki toksični učinki enako pogosti, toda zmanjšanje števila levkocitov in limfocitov je bilo s fludarabinfosfatom značilno pogostejše kot s klorambucilom ( $p = 0,0054$  za levkocite in  $0,0240$  za limfocite). Navzea, bruhanje in driska so bili značilno redkejši med uporabo fludarabinfosfata kot med uporabo klorambucila ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  oz.  $p = 0,0489$ ).

Tudi toksični učinki na jetra so bili v skupini, zdravljeni s fludarabinfosfatom, redkejši kot v skupini, zdravljeni s klorambucilom ( $p = 0,0487$ ).

Bolniki, ki se uvodoma odzovejo na fludarabinfosfat, imajo dobre možnosti, da se ponovno odzovejo na monoterapijo s fludarabinfosfatom.

Randomizirana študija, ki je primerjala fludarabinfosfat s kombinacijo ciklofosfamida, adriamicina in prednizolona (CAP) pri 208 bolnikih s KLL (stadija B in C po Binetu), je v podskupini 103 predhodno zdravljenih bolnikov pokazala naslednje rezultate: Celotni delež odziva in število popolnih remisij sta bila pri fludarabinfosfatu večja kot pri CAP (45 % proti 26 % in 13 % proti 6 %), trajanje odziva in celotno preživetje pa sta bila pri fludarabinfosfatu in CAP podobna. V privzetem 6-mesečnem obdobju zdravljenja je umrlo 9 bolnikov, ki so dobivali fludarabinfosfat, in 4, ki so dobivali CAP.

*Post hoc* analize podatkov, zbranih do 6 mesecev po začetku zdravljenja, so pokazale razliko med krivuljama preživetja pri fludarabinfosfatu in CAP v korist CAP v podskupini predhodno zdravljenih bolnikov s stadijem C po Binetu.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A) v plazmi in urinu

Farmakokinetične lastnosti fludarabinfosfata so raziskali po intravenski bolusni injekciji ter po kratkotrajni in dolgotrajni intravenski infuziji fludarabinfosfata (2F-ara-AMP) pri bolnikih z malignimi boleznimi.

#### Porazdelitev in biotransformacija

2F-ara-AMP je vodotopno predzdravilo, ki se v človeškem telesu hitro in kvantitativno defosforilira v nukleozid fludarabin (2F-ara-A). Potem, ko so bolniki z rakom dobili posamično 30-minutno infuzijo 25 mg 2F-ara-AMP na m<sup>2</sup>, je 2F-ara-A dosegel povprečno največjo koncentracijo v plazmi od 3,5 do 3,7 μM na koncu infundiranja. Ustrezna koncentracija 2F-ara-A po petem odmerku je pokazala zmerno kopičenje s povprečno največjo koncentracijo od 4,4 do 4,8 μM na koncu infundiranja. Med 5-dnevnim zdravljenjem se je najmanjša koncentracija 2F-ara-A v plazmi povečala za približno faktor 2. Kopičenje 2F-ara-A tekom več ciklov zdravljenja je mogoče izključiti. Pomaksimalna koncentracija 2F-ara-A se je zmanjševala v treh odstranitvenih fazah z uvodnim razpolovnim časom približno 5 minut, vmesnim razpolovnim časom od 1 do 2 uri in terminalnim razpolovnim časom približno 20 ur.

Primerjava farmakokinetike 2F-ara-A med študijami je pokazala povprečni celotni plazemski očistek  $79 \pm 40$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/kg) in povprečni volumen porazdelitve ( $V_{ss}$ )  $83 \pm 55$  l/m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  l/kg). Podatki so pokazali veliko interindividualno variabilnost. Koncentracija 2F-ara-A v plazmi in površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času so naraščale linearno z odmerkom, razpolovni časi, plazemski očistek in volumni porazdelitve pa so ostali konstantni neodvisno od odmerka. To nakazuje linearno odmerno vedenje.

Pojav nevtropenije in sprememb hematokrita kaže, da citotoksičnost fludarabinfosfata povzroči od odmerka odvisno zavrtje hematopoeze.

#### Izločanje

Glavna pot izločanja 2F-ara-A je skozi ledvice. Od 40 do 60 % apliciranega intravenskega odmerka se izloči v urinu. Študije masnega ravnotežja s <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP na laboratorijskih živalih so pokazale, da se radioaktivno označene snovi v celoti izločijo v urinu. 2F-ara-hipoksantin, glavni presnovek pri psih, so pri ljudeh našli le v majhni količini. Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic imajo zmanjšan celotni telesni očistek 2F-ara-A, zato jim je treba odmerek zmanjšati. Študije s človeškimi plazemskimi beljakovinami *in vitro* so pokazale, da 2F-ara-A nima izrazite nagnjenosti k vezavi nanje.

#### Celična farmakokinetika fludarabintrifosfata

2F-ara-A se aktivno absorbira v levkemične celice, kjer se refosforilira v mono- in difosfat ter nato v trifosfat. Fludarabintrifosfat, 2F-ara-ATP, je glavni znotrajcelični presnovek in edini z znanim citotoksičnim delovanjem. Največjo koncentracijo 2F-ara-ATP v levkemičnih limfocitih bolnikov s KLL so ugotovili približno 4 ure po aplikaciji in je bila zelo variabilna okoli mediane največje koncentracije, ki je približno 20 μM. Koncentracija 2F-ara-ATP v levkemičnih celicah je bila občutno večja od največje koncentracije 2F-ara-A v plazmi, kar kaže na kopičenje v tarčnih celicah. Inkubacija levkemičnih limfocitov *in vitro* je pokazala linearno razmerje med zunajcelično izpostavljenostjo 2F-ara-A (zmnožek koncentracije 2F-ara-A in čas inkubacije) in znotrajcelično obogatitvijo z 2F-ara-ATP. Mediana razpolovna časa izločanja 2F-ara-ATP iz tarčnih celic sta 15 in 23 ur.

Pri bolnikih z rakom niso ugotovili jasne korelacije med farmakokinetiko 2F-ara-A in učinkovitostjo zdravljenja.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksikološke študije akutnega in ponavljajočih se odmerkov na živalih so pokazale, da so primarni ciljni organi toksičnih učinkov kostni mozeg, limfatični organi, sluznica prebavil, ledvice in moški reproduktivni organi. Pri velikih odmerkih so opažali nevtrotoksične učinke.

Fludarabinfosfat je bil pri živalih teratogen. V odmerkih, podobnih terapevtskemu odmerku ali manjših, je povzročil malformacije okostja in zunanje deformacije.

V študijah genotoksičnosti je bil fludarabinfosfat negativen v preizkusih genske mutacije in v dominantnem testu letalnosti pri mišjih samcih. Povzročil pa je klastogene učinke v preizkusu neaktiviranih kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka ter *in vivo* v mikrojedrnem testu pri miših.

Glede na mehanizem delovanja in izsledke testov mutagenosti obstaja sum, da ima fludarabinfosfat tumorski potencial.

Študij kancerogenosti niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

dinatrijev fosfat dihidrat  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## 6.3 Rok uporabnosti

Kot je pakirano za prodajo:

3 leta.

Rok uporabnosti po razredčenju:

Raztopine za infundiranje, opisane v poglavju 6.6, so fizikalno in kemično stabilne vsaj 28 dni, če so shranjene v hladilniku (2 °C – 8 °C) in zaščitene pred svetlobo ter pri sobni temperaturi (20 °C – 25 °C) z zaščito pred svetlobo ali brez nje.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Kot je pakirano za prodajo:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz bistrega stekla tipa I, s sivim, s fluoropolimerom prekritim zamaškom, iz klorobutilne gume, z zaščitnim plastičnim ovojem (Onco-Safe ali krčljivim ovojem) ali brez njega. Onco-Safe in krčljivi ovoj nimata stika z zdravilom in zagotavljata dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Velikosti pakiranja: 1 viala, 5 vial in 10 vial po 2 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Redčenje

Potrebni odmerek (izračunan na podlagi bolnikove telesne površine) je treba potegniti v brizgo.

Za intravensko bolusno injekcijo je treba ta odmerek dodatno razredčiti v 10 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za infundiranje se lahko potrebni odmerek razredči v 100 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, nato pa se infundira približno 30 minut.

### Pregled pred uporabo

Uporabiti smete le bistro in brezbarvno raztopino brez delcev. Če je vsebnik poškodovan, zdravila ne smete uporabiti.

### Ravnanje in odstranjevanje

Noseče ženske ne smejo ravnati s fludarabinfosfatom. Upoštevati je treba predpise o pravilnem ravnanju in odstranjevanju, upoštevaje smernice za pravilno ravnanje in odstranjevanje citotoksičnih zdravil. Ves razliti ali neporabljeni material je možno odstraniti s sežigom.

Med pripravo in ravnanjem z raztopino fludarabinfosfata je potrebna previdnost. Priporočeno je uporabljati zaščitne rokavice in zaščitna očala, da bi preprečili izpostavljenost v primeru razbitja vial ali drugega naključnega razlitja. Če pride raztopina v stik s kožo ali sluznicami, je treba prizadeti predel temeljito umiti z milom in vodo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/09/00631/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 03. 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 03. 09. 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.07.2021