

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Fludara 50 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg fludarabinfosfata, kar ustreza 39,5 mg fludarabina.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 25 mg fludarabinfosfata, kar ustreza 19,75 fludarabina.

Pomožne snovi: natrijev hidroksid (približno 8,59 mg natrija na ml oziroma 85,91 mg natrija na vialo).  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje  
bel prašek za rekonstitucijo

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fludara je indicirano za začetno zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL) celic B in bolnikov s KLL, ki se niso odzvali na zdravljenje s shemo, v katero je bilo vključeno vsaj eno standardno alkilirajoče zdravilo, ali jim je bolezen med takšnim zdravljenjem oz. po njem napredovala.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

- *odrasli*

Priporočeni odmerek je intravenska uporaba 25 mg fludarabinfosfata na m<sup>2</sup> telesne površine vsak dan, 5 zaporednih dni na 28 dni. Zdravilo Fludara je treba pripraviti tako, da se v vialo doda 2 ml vode za injekcije. Vsak ml nastale raztopine vsebuje 25 mg fludarabinfosfata (glejte poglavje 6.6).

Potrebni odmerek rekonstituirane raztopine (izračunan glede na telesno površino bolnika) je treba potegniti v brizgo. Za dajanje v obliki intravenskega bolusa je treba ta odmerek še dodatno razredčiti z 10 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida (9 mg/ml), za pripravo 30-minutne infuzije pa s 100 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida (9 mg/ml).

Trajanje zdravljenja je odvisno od uspeha zdravljenja in prenašanja zdravila.

Pri bolnikih s KLL je treba zdravilo Fludara uporabljati, dokler ni dosežen najboljši odziv (popolna ali delna remisija, ponavadi 6 ciklusov), nato pa je treba zdravljenje prekiniti.

#### Posebne populacije

- *bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi. Če je očistek kreatinina med 0,5 in 1,17 ml/s (30 in 70 ml/min), je odmerek treba zmanjšati do 50 %, pri bolniku pa je potreben natančen hematološki nadzor za oceno toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zdravilom Fludara je kontraindicirano, če je očistek kreatinina  $< 0,5$  ml/s ( $< 30$  ml/min) (glejte poglavje 4.3).

- *bolniki z okvaro jeter*

Na voljo ni podatkov glede uporabe zdravila Fludara pri bolnikih z okvaro jeter. Pri teh bolnikih je potrebno zdravilo Fludara uporabljati previdno.

- *pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Fludara pri otrocih nista bili dokazani. Uporaba zdravila Fludara pri otrocih pod 18 let zato ni priporočljiva.

- *starejši bolniki*

Ker je na voljo le malo podatkov o uporabi zdravila Fludara pri starejših bolnikih ( $> 75$  let), je pri teh bolnikih zdravilo Fludara potrebno uporabljati previdno.

Pri bolnikih starejših od 65 let, je treba določiti očistek kreatinina, glejte poglavje 4.4, »Bolniki z okvaro ledvic«.

### Način uporabe

Zdravilo Fludara se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem z zdravili z delovanjem na novotvorbe.

Zdravilo Fludara se uporablja izključno intravensko. Ni sicer poročil, da bi paravenska aplikacija zdravila Fludara povzročila resne neželene reakcije na mestu aplikacije, vendar se je treba nenamerni paravenski aplikaciji vseeno izogibati.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- bolniki z okvaro ledvic, ki imajo očistek kreatinina  $< 0,5$  ml/s ( $< 30$  ml/min)
- bolniki z dekompenzirano hemolitično anemijo
- dojenje

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

- mielosupresija

Pri bolnikih, zdravljenimi z zdravilom Fludara, so poročali o hudi supresiji kostnega mozga, zlasti anemiji, trombocitopeniji in nevtropeniji. V študiji faze I z intravensko obliko zdravila je bil pri odraslih bolnikih s solidnimi tumorji mediani čas do najmanjšega števila granulocitov 13 dni (razpon od 3 - 25 dni) in do najmanjšega števila trombocitov 16 dni (razpon od 2 - 32 dni). Večina bolnikov je bila že na začetku hematološko prizadetih, bodisi zaradi 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.

Zdravilo Fludara je močno antineoplastično zdravilo s potencialno pomembnimi toksičnimi neželenimi učinki. Zdravljene bolnike je treba natančno opazovati, da bi odkrili znake hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov. 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 je bilo od približno 2 mesecev do približno 1 leta v poročanih primerih. Ti dogodki so se pojavili tako pri predhodno zdravljenih kot tudi nezdravljenih bolnikih.

Kot pri drugih citotoksičnih zdravilih je pri uporabi fludarabinfosfata potrebna previdnost, če načrtujete dodatno vzorčenje krvotvornih matičnih celic.

- avtoimunske bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom Fludara ali po njem so opisani življenjsko nevarni, včasih usodni avtoimunski pojavi (npr. avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska trombocitopenija, trombocitopenična purpura, pemfigus, Evansov sindrom, glejte poglavje 4.8), in sicer neodvisno od anamneze avtoimunskih dogajanj in izvida Coombsovega testa. Večini bolnikov, ki so doživeli hemolitično anemijo, se je ta po ponovnem prejemu zdravila Fludara ponovila. Bolnike, ki dobivajo zdravilo Fludara, je treba natančno spremljati glede znakov hemolize.

V primeru hemolize je priporočljivo prekiniti zdravljenje z zdravilom Fludara. Najpogosteje se kot ukrep pri avtoimunski hemolitični anemiji uporabljata transfuzija krvi (obsevane, glejte spodaj) in uporaba adrenokortikoidov.

- nevrotoksičnost

Učinek kronične uporabe zdravila Fludara na osrednje živčevje ni znan, a bolniki so prenesli priporočene odmerke – v nekaterih študijah razmeroma dolga obdobja zdravljenja (do 26 ciklov zdravljenja).

Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov nevroloških učinkov.

V študijah različnih odmerkov so se pri bolnikih z akutno levkemijo, ki so intravensko dobili velike odmerke zdravila Fludara, pojavljali hudi nevrološki učinki, vključno s slepoto, koma 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 5-7 dni) od priporočenega odmerka. Bolniki, ki so dobivali odmerke v območju, priporočenem za KLL, so doživeli hude toksične učinke na osrednjem živčevju redko (koma, konvulzije in agitacija) ali občasno (zmedenost) (glejte poglavje 4.8).

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

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

Ti se lahko pojavijo:

- ob priporočenem odmerku
  - če je zdravilo Fludara uporabljeno po jemanju zdravil ali v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da so povezana z LE, ATL ali RPLS,
  - ali če zdravilo Fludara dobijo bolniki z drugimi dejavniki tveganja, npr. obsevanjem lobanje ali celotnega telesa, presaditvijo hematopoetskih celic, reakcijo presadka proti prejemniku, okvaro ledvic ali jetrno encefalopatijo.
- ob odmerkih, večjih 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.

- sindrom tumorske lize

Pri bolnikih z veliko tumorsko maso je opisan sindrom tumorske lize. Pri bolnikih, ki jih ogroža ta zaplet, je potrebna previdnost, kajti zdravilo Fludara lahko izzove odziv že zgodaj, celo v prvem tednu zdravljenja.

- s transfuzijo povezana bolezen presadka proti prejemniku

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Fludara, se je po transfuziji neobsevane krvi pojavljala transfuzijska reakcija presadka proti prejemniku (reakcija transfundiranih imunokompetentnih limfocitov proti prejemniku). Opisani so zelo pogosti usodni zapleti te bolezni. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje s transfuzijo povezane bolezni presadka proti prejemniku, morajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli zdravljenje z zdravilom Fludara in potrebujejo transfuzijo krvi, dobiti le obsevano kri.

- kožni rak

Poročali so, da so nekateri bolniki med zdravljenjem z zdravilom Fludara ali po njem doživeli poslabšanje ali intenziviranje obstoječih kožnih rakavih sprememb, kakor tudi nastanek novih rakavih bolezni kože.

- slabo zdravstveno stanje

Pri bolnikih v slabem zdravstvenem stanju je treba zdravilo Fludara uporabljati previdno in 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 glavnega plazemskega presnovka, 2-F-ara-A je soodvisen z očistkom kreatinina, kar kaže na pomen ledvičnega izločanja za odstranjevanje spojine. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je bila ugotovljena večja celotna telesna izpostavljenost (AUC 2F-ara-A). Glede uporabe zdravila Fludara pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 1,17 ml/s) je na voljo le malo kliničnih podatkov.

Zdravilo Fludara je treba previdno uporabljati pri bolnikih z ledvično insuficienco. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 0,5 in 1,17 ml/s), je treba odmerek zmanjšati do 50 %, bolnika pa natančno nadzirati (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z zdravilom Fludara je kontraindicirano, če je očistek kreatinina < 0,5 ml/s (glejte poglavje 4.3).

- starejši bolniki

Ker so podatki o uporabi zdravila Fludara pri starejših (> 75 let) omejeni, je treba zdravilo Fludara pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.2).

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, morate pred začetkom zdravljenja izmeriti očistek kreatinina (glejte poglavje "Okvara ledvic" in poglavje 4.2).

- nosečnost

Zdravila Fludara se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno (npr. v življenjsko nevarnih okoliščinah; ni varnejšega drugačnega načina zdravljenja, ne da bi bila ogrožena terapevtska korist; zdravljenju se ni mogoče izogniti).

Zdravilo lahko škoduje plodu (glejte poglavje 4.6 in 5.3).

Uporaba zdravila Fludara pride v poštev le, če so možne koristi večje od možnega tveganja za plod.

Ženske se morajo med zdravljenjem z zdravilom Fludara izogibati zanositvi.

Ženske v rodni dobi je treba seznaniti z možno nevarnostjo 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 z zdravilom Fludara in po njem se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi.

- možnosti ponovnega zdravljenja po začetnem zdravljenju z zdravilom Fludara

Če zdravljenje z zdravilom Fludara ni učinkovito, se je treba nadaljnjemu zdravljenju s klorambucilom izogniti, kajti pri večini bolnikov, pri katerih je zdravilo Fludara neučinkovito, je neučinkovit tudi klorambucil.

- pomožne snovi

Ena viala zdravila Fludara 50 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar pomeni, da je v bistvu brez natrija.

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

V kliničnem preskušanju, v kateri so za zdravljenje refraktarne kronične limfocitne levkemije (KLL) uporabljali zdravilo Fludara (intravensko) v kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicinom), je bila incidenca usodnih pljučnih toksičnih učinkov nesprejemljivo velika. Zato uporaba zdravila Fludara v kombinaciji s pentostatinom ni priporočljiva.

Dipiridamol in drugi inhibitorji privzema adenozeina lahko zmanjšajo terapevtsko učinkovitost zdravila Fludara.

Klinične študije in *in vitro* preskušanja so pokazale, da lahko uporaba zdravila Fludara v kombinaciji s citarabinom poveča maksimalno intracelularno koncentracijo in intracelularno izpostavljenost Ara-CTP (aktivni presnovek citarabina) v levkemičnih celicah, vendar ne vpliva na plazemsko koncentracijo Ara-C in stopnjo izločanja Ara-C.

#### 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 tudi poglavje 4.4).

- nosečnost

Predklinični podatki pri podganah so pokazali, da zdravilo Fludara in/ali njeni presnovki prehajajo skozi placento. Izsledki študij embriotoksičnosti z intravensko uporabo zdravila Fludara pri podganah in kuncih so pokazali, da obstaja embrioletalni in teratogeni potencial ob predvidenih terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi zdravila Fludara v prvem trimesečju nosečnosti je malo.

Zdravila Fludara se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno (npr. v življenjsko nevarnih okoliščinah; ni varnejšega drugačnega načina zdravljenja, ne da bi bila ogrožena terapevtska korist; zdravljenju se ni mogoče izogniti). Zdravilo Fludara lahko škoduje plodu.

Uporaba zdravila Fludara pride v poštev le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja za plod.

- dojenje

Ni znano, ali se zdravilo in njegovi presnovki izločajo v materinem mleku.

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

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

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

Zdravilo Fludara lahko zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja 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 zdravila Fludara so med najpogostejšimi neželenimi učinki mielosupresija (nevtropenija, trombocitopenija in anemija), okužbe vključno s pljučnico, kašelj, zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost, navzeja, bruhanje in diareja. Med drugimi pogosto opisanimi učinki so mrzlica, edem, splošno slabo počutje, periferna nevropatija, motnje vida, anoreksija, mukozitis, stomatitis in kožni izpuščaji. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Fludara, 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 – MedDRA system organ classes). Pogostnosti temeljijo na podatkih kliničnih preskušanj, ne glede na vzročno povezanost z zdravilom Fludara. Redke neželene reakcije so bile v glavnem ugotovljene v obdobju trženja.

Organski sistem MedDRA	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	okužbe/oportunistične okužbe (kot je reaktivacija latentnega virusa, npr. progresivna multifokalna levkoencefalopatija, virusa herpesa zostra, virusa Epstein-Barr), pljučnica			limfoproliferativna motnja (povezana z virusom Epstein-Barr)

<b>Organski sistem MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Občasni ≥ 1/1.000 do &lt; 1/100</b>	<b>Redki ≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000</b>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija (predvsem povezana s predhodnim, sočasnim ali nadaljnjim zdravljenjem z alkilirajočimi zdravili, zaviralci topoizomeraz ali obsevanjem)		
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	neutropenija, anemija, trombocitopenija	mielosupresija		
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			avtoimunske bolezni (vključno z avtoimunsko hemolitično anemijo, Evansovim sindromom, trombocitopenično purpuro, pridobljeno hemofilijo, pemfigusom)	

<b>Organski sistem MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Občasni ≥ 1/1.000 do &lt; 1/100</b>	<b>Redki ≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000</b>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		anoreksija	sindrom tumorske lize (ki vključuje ledvično odpoved, metabolično acidozo, hiperkaliemijo, hipokalciemijo, hiperurikemijo, hematurijo, uratno kristalurijo, hiperfosfatemijo)	
<b>Bolezni živčevja</b>		periferna nevropatija	zmedenost	koma, konvulzije, agitiranost
<b>Očesne bolezni</b>		motnje vida		slepota, optični nevritis, optična nevropatija
<b>Srčne bolezni</b>				srčno popuščanje, aritmije
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	kašelj		toksični učinki na pljučih (vključno s pljučno fibrozo, pljučnico, dispnejo)	
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea, bruhanje, diareja,	stomatitis	gastrointestinalne krvavitve, spremenjene vrednosti pankreasnih encimov	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			spremenjene vrednosti jetrnih encimov	



<b>Organski sistem MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Občasni ≥ 1/1.000 do &lt; 1/100</b>	<b>Redki ≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000</b>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj		kožni rak, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens - Johnsonov sindrom
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost,	edem, mukozitis, mrzlica, splošno slabo počutje		

Za opis posameznega neželenega učinka 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 neznan pogostnostjo v obdobju trženja

- Bolezni živčevja
  - možganska krvavitev
  - levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4)
  - akutna toksična levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4)
  - sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4)
- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
  - pljučna krvavitev
- Bolezni sečil
  - 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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

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

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Veliki odmerki zdravila Fludara so bili povezani z levkoencefalopatijo, akutno toksično levkoencefalopatijo in sindromom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS). Med simptomi so lahko glavobol, navzea in bruhanje, konvulzije, motnje vida (npr. izguba vida), spremenjeno občutenje in fokalni nevrološki izpadi. Med dodatnimi učinki so lahko optični nevritis in

papilitis, zmedenost, somnolenca, agitiranost, parapareza/kvadripareza, spastičnost mišic in inkontinenca, ireverzibilni toksični učinki na osrednje živčevje, katerih značilnost so z zamikom nastala slepota, koma in smrt. Veliki odmerki so povezani tudi s hudo trombocitopenijo in nevtropenijo zaradi supresije kostnega mozga.

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Fludara ni znanega specifičnega antidota. Zdravljenje obsega prekinitev zdravljenja z zdravilom Fludara in podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi purinskih baz; oznaka ATC: L01B B05

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Fludara vsebuje fludarabinfosfat, fluoriran nukleotidni analog protivirusnega zdravila vidarabina, 9- $\beta$ -D-arabinofuranoziladenina (ara-A), ki je razmeroma odporen proti deaminaciji z adenozin-deaminazo.

Fludarabinfosfat se hitro defosforilira v 2F-ara-A, ki ga privzamejo celice in ga nato deoksicitidin-kinaza v celici fosforilira v aktivni trifosfat, 2F-ara-ATP. Za ta presnovek je dokazano, da inhibira ribonukleotidno reduktazo, DNK-polimerazo  $\alpha/\delta$  in  $\epsilon$ , DNK-primazo in DNK-ligazo, s čimer inhibira sintezo DNK. Poleg tega pride do delne inhibicije RNK-polimeraze II in posledičnega zmanjšanja sinteze beljakovin.

Nekateri vidiki mehanizma delovanja 2F-ara-ATP sicer še niso jasni, vendar verjetno vsi učinki na sintezo DNK, RNK in beljakovin pripomorejo k inhibiciji celične rasti, pri čemer je inhibicija sinteze DNK glavni dejavnik. Poleg tega so raziskave *in vitro* pokazale, da izpostavljenost KLL-limfocitov 2F-ara-A sproži obsežno fragmentiranje DNK in celično smrt, značilno za apoptozo.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Plazemska in urinska farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A)

Farmakokinetiko fludarabina (2F-ara-A) so proučevali po intravenski uporabi hitre bolusne injekcije in kratkotrajni infuziji ter po trajni infuziji in peroralni uporabi fludarabinfosfata (Fludara, 2F-ara-AMP).

Med farmakokinetiko 2F-ara-A in učinkovitostjo zdravljenja pri bolnikih z rakom niso odkrili jasne povezave.

Vendar je pojav nevtropenije in sprememba vrednosti hematokrita pokazatelj, da citotoksičnost fludarabinfosfata zavre hematopoezo v odvisnosti od odmerka.

- *porazdelitev in presnova*

2F-ara-AMP je vodotopno predzdravilo, ki se v človeškem telesu hitro in kvantitativno defosforilira v nukleozid 2F-ara-A.

Drugi presnovek 2F-ara-hipoksantin, ki je pomemben presnovek pri psih, so pri ljudeh ugotavljali le v majhni meri.

Po 30-minutni infuziji enega odmerka 25 mg 2F-ara-AMP na m<sup>2</sup> bolnikom z rakom je 2F-ara-A na koncu infundiranja dosegel povprečno največjo koncentracijo v plazmi od 3,5 do 3,7  $\mu$ M. Ustrezna koncentracija 2F-ara-A po petem odmerku je kazala zmerno kopičenje s povprečno največjo

koncentracijo od 4,4 do 4,8  $\mu\text{M}$  na koncu infundiranja. Med 5-dnevno shemo zdravljenja se je najmanjša koncentracija 2F-ara-A v plazmi povečala za približno faktor 2. Kopičenje 2F-ara-A skozi več ciklov zdravljenja je mogoče izključiti. Vrednosti po maksimalni koncentraciji so upadale v treh odstranitvenih fazah z začetnim razpolovnim časom približno 5 minut, vmesnim razpolovnim časom od 1-2 uri in terminalnim razpolovnim časom približno 20 ur.

Primerjava med študijami farmakokinetike 2F-ara-A je pokazala povprečni celotni plazemski očistek (OČ)  $79 \text{ ml/min/m}^2$  ( $2,2 \text{ ml/min/kg}$ ) in povprečni volumen distribucije ( $V_{ss}$ )  $83 \text{ l/m}^2$  ( $2,4 \text{ l/kg}$ ). Podatki so pokazali veliko interindividualno variabilnost. Po intravenski in peroralni uporabi fludarabinfosfata so koncentracija 2F-ara-A v plazmi in površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času naraščale linearno z odmerkom. Razpolovni časi, plazemski očistek in volumni distribucije pa so ostali konstantni neodvisno od odmerka, kar nakazuje linearno odmerno vedenje.

- izločanje

2F-ara-A se v glavnem izloča skozi ledvice. Od 40-60 % uporabljenega intravenskega odmerka se izloči v seču. Študije masnega ravnotežja s  $^3\text{H}$ -2F-ara-AMP pri laboratorijskih živalih so pokazale pojav celotne količine radiooznačenih snovi v seču.

- značilnosti bolnika

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic imajo manjši celotni telesni očistek, zato je potrebna prilagoditev odmerka. S poskusi *in vitro* so ugotovili, da 2F-ara-A nima velike nagnjenosti do vezave na humane plazemske beljakovine.

#### Celična farmakokinetika fludarabintrifosfata

2F-ara-A se aktivno transportira v levkemične celice, nakar se refosforilira v monofosfat in nato v di- in trifosfat. Trifosfat 2F-ara-ATP je glavni znotrajcelični presnovek in edini presnovek, za katerega je znano, da deluje citotoksično. Največjo koncentracijo 2F-ara-ATP v levkemičnih limfocitih bolnikov s KLL so opazili po mediano 4 urah, se je pa zelo razlikovala in mediana največja koncentracija je bila približno  $20 \mu\text{M}$ . Koncentracija 2F-ara-ATP v levkemičnih celicah je bila vedno občutno večja kot največja koncentracija 2F-ara-A v plazmi, kar kaže, da se kopiči na ciljnih mestih. Inkubacija levkemičnih limfocitov *in vitro* je pokazala linearno razmerje med zunajcelično izpostavljenostjo 2F-ara-A (zmnožek koncentracije 2F-ara-A in trajanja inkubacije) in znotrajcelično obogatitvijo z 2F-ara-ATP. Mediana razpolovna časa izločanja 2F-ara-ATP iz ciljnih celic sta bila 15 in 23 ur.

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

- sistemska toksičnost

V študijah akutne toksičnosti so povzročili simptome hude intoksikacije ali smrt posamični odmerki fludarabinfosfata, ki so bili približno dva reda velikosti nad terapevtskimi odmerki. Kot je pričakovati pri citotoksični spojini, so bili prizadeti kostni mozeg, limfatični organi, gastrointestinalna sluznica, ledvice in moške gonade. Pri bolnikih so hude neželene učinke opazili bližje priporočenemu terapevtskemu odmerku (faktor 3 do 4) in so obsegali hude nevrotoksične učinke, deloma s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.9).

Študije sistemske toksičnosti po večkratni uporabi fludarabinfosfata so nad praznim odmerkom pokazale tudi pričakovane učinke na hitro proliferirajoča tkiva. Izrazitost morfoloških manifestacij se je povečevala s stopnjevanjem odmerkov in trajanjem uporabe, ugotovljene spremembe pa so na splošno ocenili kot reverzibilne. Razpoložljive izkušnje iz terapevtske uporabe zdravila Fludara načeloma kažejo primerljiv toksikološki profil pri ljudeh, čeprav so pri bolnikih opazili dodatne neželene učinke, npr. nevrotoksičnost (glejte poglavje 4.8).

- embriotoksičnost

Izsledki študij embriotoksičnosti z intravensko uporabo pri podganah in kuncih so pokazali embrioletalen in teratogen potencial fludarabinfosfata, ki se je kazal z malformacijami okostja, zmanjšanjem telesne mase plodov in poimplantacijskimi izgubami. Terapevtska uporaba zdravila Fludara pri ljudeh je – glede na nizko varnostno mejo med teratogenimi odmerki pri živalih in

terapevtskim odmerkom pri ljudeh ter po analogiji z drugimi antimetaboliti, ki domnevno zmotijo diferenciacijo – povezana z relevantnim tveganjem za teratogene učinke (glejte poglavje 4.6).

- genotoksični potencial, tumorogenost

Za fludarabinfosfat je dokazano, da izzove kromosomske aberacije v citogenetskem preskusu *in vitro*, da povzroči okvaro DNK v testu izmenjave sestrskih kromatid in da poveča delež mikrojedov v mononukleusnem testu pri miših *in vivo*. Negativen pa je bil v preskusih genske mutacije in dominantnem letalnem testu pri mišjih samcih. Mutageni potencial je bil tako dokazan na somatskih celicah, ni pa ga bilo mogoče pokazati na zarodnih celicah.

Znano delovanje fludarabinfosfata na ravni DNK in rezultati testov mutagenosti so osnova za sum o kancerogenem potencialu. Živalskih študij, ki bi se neposredno dotaknile vprašanja kancerogenosti, ni bilo, ker je mogoče sum o povečanem tveganju za druge tumorje zaradi zdravljenja z zdravilom Fludara preveriti izključno z epidemiološkimi podatki.

- lokalna toleranca

Glede na rezultate poskusov pri živalih po intravenski uporabi fludarabinfosfata na mestu aplikacije ni pričakovati pomembnega lokalnega draženja. Celo v primeru zgrešenih injekcij vodne raztopine s 7,5 mg fludarabinfosfata/ml paravensko, intraarterijsko oz. intramuskularno niso ugotovili pomembnega lokalnega draženja. Podobna narava lezij v prebavilih, ki so jih v živalskih poskusih ugotovili po intravenski in intragastrični uporabi, podpira domnevo, da je s fludarabinfosfatom izzvani enteritis sistemskega učinek.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol E421  
natrijev hidroksid E524 (za uravnavanje pH 7,7)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala  
36 mesecev

### Rekonstituirana in razredčena raztopina

Kemična in fizična stabilnost po rekonstituciji je pri 4 °C zagotovljena 7 dni.

Iz mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja in pogoji odgovornost uporabnika. V teh primerih čas shranjevanja ne sme biti daljši kot 24 ur pri temperaturi od 2 – 8 °C oziroma 8 ur pri sobni temperaturi.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Glede shranjevanja zdravila po rekonstituciji oziroma redčenja glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10 ml viala (brezbarvno steklo tipa I) z gumijastim zamaškom (butil guma) ter obrobno zaporko

Škatla vsebuje 5 vial.

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

- rekonstitucija

Zdravilo Fludara pripravite za parenteralno uporabo tako, da mu aseptično dodate 2 ml sterilne vode za injiciranje. Suha snov se mora v njej raztopiti v 15 sekundah ali še hitreje. Vsak ml nastale raztopine vsebuje 25 mg fludarabinfosfata, 25 mg manitola in natrijev hidroksid, ki uravnava pH na 7,7. Razpon pH pripravljene zdravila je 7,2 - 8,2.

- redčenje

Potrebni odmerek (izračunan glede na telesno površino bolnika) je treba potegniti v brizgo.

Za dajanje v obliki intravenskega bolusa ta odmerek še dodatno razredčite z 10 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida (9 mg/ml).

Za pripravo 30-minutne infuzije je treba ta odmerek razredčiti s 100 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida (9 mg/ml).

V kliničnih študijah so zdravilo redčili v 100 ml ali 125 ml 5-odstotne dekstroze ali 0,9-odstotnega natrijevega klorida (9 mg/ml).

- pregled pred uporabo

Rekonstituirana raztopina je bistra in brez barve. Pred uporabo jo je treba vizuelno pregledati.

Za uporabo je primerna samo raztopina, ki je bistra in brez barve. Če je poškodovan vsebnik se raztopine ne sme uporabiti.

- ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

Z zdravilom Fludara ne sme rokovati noseče osebe.

Paziti je treba, da se ravnanje in odstranjevanje skladata s smernicami za uporabo citotoksičnih zdravil.

Pri pripravi in rokovanju z raztopino Fludara je potrebna previdnost. Priporočamo, da se pri pripravi raztopine Fludara in za rokovanje z njo uporablja rokavice iz lateksa in varovalna očala, ki ščitijo pred učinkovino, če se razbije viala ali zdravilo kako drugače razlije. Če pride raztopina v stik s kožo ali sluznico, je treba prizadeto mesto dobro izmiti z vodo in milom. Če pride v oči, jih je treba temeljito in obilno sprati z vodo. Izogibati se je treba vdihavanju zdravila.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
NL-1411 DD Naarden  
Nizozemska

## 8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/00628/001

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

Datum prve odobritve: 07.07.1997

Datum zadnjega podaljšanja: 20.09.2012

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

20. 5. 2016