

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fludarabin Actavis 25 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 25 mg fludarabinfosfata.

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
bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina, pH 7,3-7,7

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Terapijo prve izbire s fludarabinom smete uvesti samo odraslim 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

Priporočeni odmerek je 25 mg fludarabinfosfata/m² telesne površine intravensko vsak dan 5 dni zapored vsakih 28 dni. Potrebni odmerek koncentrata (izračunan na podlagi bolnikove telesne površine) je treba potegniti v brizgo. Za bolusno injiciranje v veno je treba ta odmerek še dodatno razredčiti z 10 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml). Za infundiranje je mogoče potrebni odmerek razredčiti s 100 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) in dobljeno raztopino infundirati približno 30 minut (glejte tudi poglavje 6.6).

Trajanje zdravljenja je odvisno od uspeha zdravljenja in prenašanja zdravila.

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

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je potrebno odmerke 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 s fludarabinom je kontraindicirano, če je očistek kreatinina manj kot 30 ml/min (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Podatkov o uporabi fludarabina pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo. V tej skupini bolnikov morate fludarabin uporabljati previdno. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fludarabina pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba fludarabina pri otrocih zato ni priporočljiva.

Starejši bolniki

Ker je na voljo le malo podatkov o uporabi fludarabina pri starejših bolnikih (> 75 let), je pri teh bolnikih fludarabin potrebno uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je pred začetkom zdravljenja potrebno izmeriti očistek kreatinina (glejte "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Fludarabin Actavis se sme uporabljati le pod nadzorom kvalificiranega zdravnika, izkušenega pri uporabi antineoplastične terapije.

Močno priporočamo, da fludarabin uporabljate le intravensko. Niso poročali o nobenih primerih, pri katerih bi paravensko dajanje fludarabina vodilo do hudih lokalnih neželenih učinkov, vendar morate paziti, da ne pride do nenamerne paravenskega injiciranja.

Za navodila o redčenju zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

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

Mielosupresija

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinfosfatom, 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 čvrstimi tumorji 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 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 morate natančno spremljati glede znakov hematoloških in nehematoloških toksičnih 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 v poročanih primerih je bilo od približno 2 mesecev do približno 1 leta. Ti dogodki so se pojavili tako pri predhodno zdravljenih kot tudi nezdravljenih bolnikih.

Tako kot pri drugih citotoksičnih zdravilih je tudi pri uporabi fludarabinfosfata potrebna previdnost, če načrtujete dodatno vzorčenje hematopoetskih matičnih celic.

Avtoimunske bolezni

Med zdravljenjem s fludarabinfosfatom ali po njem so opisani življenjsko nevarni in včasih smrtni avtoimunski pojavi (glejte poglavje 4.8), in sicer neodvisno od anamneze avtoimunskih dogajanj in od stanja Coombsovega testa. Večini bolnikov, ki se jim je pojavila hemolitična anemija, se je ta po ponovnem prejemu fludarabinfosfata ponovila. Bolnike, ki dobivajo fludarabinfosfat, je treba natančno spremljati glede znakov hemolize.

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

Nevrotoksičnost

Učinek kronične uporabe fludarabina 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 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 so ugotovili pri 36 % bolnikov, ki so intravensko dobili odmerke, približno štirikrat večje (96 mg/m²/dan 5-7 dni) od priporočenega odmerka. Med bolniki, ki so dobivali odmerke v območju, priporočenem za kronično limfocitno levkemijo, so se hudi toksični učinki na osrednjem živčevju pojavili redko (koma, napadi krčev in agitacija) ali občasno (zmedenost) (glejte poglavje 4.8).

V obdobju trženja so poročali o pojavu nevrotoksičnosti prej ali kasneje kot v kliničnih preskušanjih.

Uporaba fludarabina 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 fludarabin uporabljen po jemanju zdravil ali v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da so povezana z LE, ATL ali RPLS,
 - ali če fludarabin 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 ireverzibilni, smrtno nevarni 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 prekiniti.

Sindrom tumorske lize

Pri bolnikih s KLL 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 zgodaj, celo v prvem tednu zdravljenja. Za te bolnike se lahko v času prvega cikla zdravljenja priporoči

hospitalizacija.

S transfuzijo povezana bolezen presadka proti prejemniku

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinfosfatom, se je po transfuziji neobsevane krvi pojavljala s transfuzijo povezana bolezen presadka proti prejemniku (reakcija transfundiranih imunokompetentnih limfocitov proti prejemniku). Zelo pogosto so poročali o smrtnem izidu te bolezni. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje s transfuzijo povezane bolezni presadka proti prejemniku, morajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli zdravljenje s fludarabinfosfatom in potrebujejo transfuzijo krvi, dobiti le obsevano kri.

Kožni rak

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

Slabo zdravstveno stanje

Pri bolnikih, ki so 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 glavnega presnovka v plazmi, 2-F-ara-A, je v korelaciji z očistkom kreatinina, kar kaže na pomen ledvičnega izločanja za odstranjevanje spojine. Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic so imeli povečano celotno telesno 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.

Pri uporabi fludarabina pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebna previdnost. Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina med 30 in 70 ml/min), morate odmerek znižati za do 50 % in skrbno spremljati bolnika (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje s fludarabinom je kontraindicirano, če je očistek kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter morate fludarabinfosfat uporabljati previdno, ker ima lahko toksične učinke na jetra. Fludarabinfosfat uporabite le, če pričakovana korist odtehta možno tveganje. Takšne bolnike morate natančno kontrolirati glede čezmernih toksičnih učinkov ter jim odmerjanje prilagoditi ali uporabo zdravila prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.2.

Starejši bolniki

Podatki o uporabi fludarabinfosfata pri starejših oseb (> 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

Fludarabinfosfat se ne sme uporabljati pri nosečnicah razen v primeru nujne potrebe (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 poglavji 4.6 in 5.3). Uporaba zdravila pride v poštev le, če so možne koristi večje od možnega tveganja za plod.

Ženske se morajo izogibati zanositvi med zdravljenjem s fludarabinom. Ženske v rodni dobi morajo biti obveščene o potencialnih tveganjih 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.

Možnost zdravljenja po uvodnem zdravljenju s fludarabinom

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

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml po rekonstituciji, 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) uporabljali fludarabinfosfat (intravensko) v kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicinom), je bila incidenca usodnih pljučnih toksičnih učinkov nesprejemljivo velika. Zato fludarabinfosfata ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji s pentostatinom.

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

Klinične študije in *in vitro* preskušanja so pokazale, da lahko uporaba zdravila fludarabina v kombinaciji s citarabinom poveča maksimalno intracelularno koncentracijo in intracelularno izpostavljenost Ara-CTP (aktivni presnovek citarabina) v levkemičnih celicah. Koncentracija Ara-C v plazmi in hitrost odstranjevanja Ara-CTP se nista spremenili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

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

Tako spolno aktivni moški kot ženske v rodni dobi 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 fludarabin in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento. Rezultati študij embriotoksičnosti z intravensko uporabo fludarabina pri podganah in kuncih so pokazali, da obstaja embriotoksični in teratogeni potencial ob predvidenih terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi fludarabina v prvem trimesečju nosečnosti je malo.

Fludarabin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen 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). Fludarabin lahko škoduje plodu. Uporaba fludarabina pride v poštev le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano ali se fludarabin ali njegovi metaboliti izločajo v materinem mleku.

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Fludarabinfosfat lahko zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so med zdravljenjem opažali utrujenost, šibkost, motnje vida, zmedenost, razdražljivost in konvulzije.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Po izkušnjah z uporabo fludarabinfosfata 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, slabo počutje, periferna nevropatija, motnje vida, anoreksija, mukozitis, stomatitis in kožni izpuščaji. Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinfosfatom, so se pojavljale resne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o smrtih kot posledicah resnih neželenih učinkov.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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.

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	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe/oportunistične okužbe (na primer reaktivacija latentnega virusa, npr. progresivne multifokalne levkoencefalopatije, virusa herpes zostra, virusa Epstein-Barr), pljučnica			limfo-proliferativna motnja (povezana z virusom EB)	

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija (predvsem povezana s predhodnim, sočasnim ali nadaljnjim zdravljenjem z alkilirajočimi zdravili, zaviralci topoizomeraz ali obsevanjem)			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neutropenija, anemija, trombocitopenija	mielosupresija			
Bolezni imunskega sistema			avtoimunske bolezni (vključno z avtoimunsko hemolitično anemijo, Evansovim sindromom, trombocitopenično purpuro, pridobljeno hemofilijo, pemfigusom)		
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	sindrom tumorske lize (ki vključuje ledvično odpoved, metabolično acidozo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperurikemijo, hematurijo, uratno kristalurijo, hiperfosfatemijo)		

Bolezni živčevja		periferna nevropatija	zmedenost	koma, krči, agitiranost	možganske krvavitve, levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4), akutna toksična levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4), sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4).
Očesne bolezni		motnje vida		slepota, optični nevritis, optična nevropatija	
Srčne bolezni				srčno popuščanje, aritmije	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj		toksični učinki na pljučih (vključno s pljučno fibrozo, pljučnico, dispnejo)		pljučne krvavitve
Bolezni prebavil	bruhanje, diareja, navzea	stomatitis	gastrointestinalne krvavitve, spremenjene vrednosti pankreasnih encimov		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			spremenjene vrednosti jetrnih encimov		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj		kožni rak, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens - Johnsonov sindrom	
Bolezni sečil					hemoragični cistitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	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.

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Veliki odmerki fludarabinfosfata 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, 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 prekinitve uporabe zdravila in podporne ukrepe.

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 Fludarabin Actavis vsebuje fludarabinfosfat, vodotopen fluoriran nukleotidni analog protivirusnega zdravila vidarabina 9-β-D-arabinofuranoziladenina (Ara-A), ki je razmeroma odporen proti deaminaciji z adenozin-deaminazo.

Fludarabinfosfat se hitro defosforilira v 2F-ara-A, ki ga sprejmejo celice in ga nato deoksicitidin-kinaza v celici fosforilira v aktivni trifosfat, 2F-ara-ATP. Ta presnovek zavre ribonukleotidno reduktazo, DNA-polimerazo α/δ in ϵ , 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. Poleg tega so študije *in vitro* pokazale, da izpostavljenost KLL-limfocitov 2F-ara-A sproži obsežno fragmentiranje DNA in celično smrt, značilno za apoptozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Preskušanje 3. faze pri bolnikih s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo celic B za primerjavo zdravljenja s fludarabinfosfatom in s klorambucilom (40 mg/m² na vsake 4 tedne) pri 195 in 199 bolnikih je pokazalo naslednje rezultate: statistično značilno višje splošne stopnje odziva in skupne stopnje odziva po zdravljenju prve izbire s fludarabinfosfatom v primerjavi s klorambucilom (61,1 % v primerjavi s 37,6 % oziroma 14,9 % v primerjavi s 3,4%); statistično značilno daljše trajanje odziva (19 mesecev v primerjavi z 12,2 mesecev) in čas do napredovanja bolezni (17 mesecev v primerjavi s 13,2 meseci) za bolnike v skupini, ki je prejela fludarabinfosfat. Mediana vrednost preživetja pri obeh skupinah bolnikov je bila 56,1 mesecev za fludarabinfosfat in 55,1 mesecev za klorambucil, neznatno razliko pa so ugotovili pri zdravstvenem stanju bolnikov. Delež bolnikov, za katere so poročali, da imajo toksične učinke, je bil podoben pri bolnikih, ki so prejeli fludarabinfosfat (89,7 %), kot pri tistih, ki so prejeli klorambucil (89,9 %). Medtem ko razlika v splošni incidenci hematoloških toksičnih učinkov med obema terapevtskima skupinama ni bila statistično značilna, pa je imel značilno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli fludarabinfosfat, znake toksičnosti zdravljenja za levkocite ($p=0,0054$) in limfocite ($p=0,0240$) kot pri tistih bolnikih, ki so prejeli klorambucil. Odstotek bolnikov, pri katerih so se pojavili slabost, bruhanje in driska, je bil značilno manjši pri bolnikih, ki so prejeli fludarabinfosfat ($p<0,0001$, $p<0,0001$ in $p=0,0489$), kot pri tistih, ki so prejeli klorambucil. Tudi o toksičnosti za jetra so v skupini, ki je prejela fludarabinfosfat, poročali pri statistično značilno ($p=0,0487$) manjšem deležu bolnikov kot v tisti, ki je prejela klorambucil.

Bolniki, ki se prvotno odzovejo na zdravljenje s fludarabinfosfatom, se bodo verjetno tudi kasneje odzvali na monoterapijo s fludarabinfosfatom.

Randomizirano preskušanje fludarabinfosfata v primerjavi s ciklofosfamidom, adriamicinom (doksorubicin) in prednisonom (CAP) pri 208 bolnikih s KLL v stadijih B ali C po Binetu je pokazalo naslednje rezultate v podskupini 103 predhodno že zdravljenih bolnikov: splošna stopnja odziva in skupna stopnja odziva sta bili pri fludarabinfosfatu višji kot pri CAP (45 % v primerjavi s 26 % oziroma 13 % v primerjavi s 6 %). Pri fludarabinfosfatu sta bila trajanje odziva in skupna stopnja preživetja podobna kot pri CAP. V času predpisanega 6-mesečnega obdobja zdravljenja je prišlo do 9 smrti pri fludarabinfosfatu, v primerjavi s 4 smrtmi pri CAP.

Post-hoc analize, opravljene izključno z uporabo podatkov, dobljenih do 6 mesecev po začetku zdravljenja, so pokazale razliko med krivuljami preživetja pri fludarabinfosfatu in pri CAP, in sicer v prid CAP v podskupini predhodno zdravljenih bolnikov v stadiju C po Binetu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Farmakokinetične lastnosti fludarabina (2F-ara-A) so raziskali po uporabi intravenske bolusne injekcije ter po kratkotrajni in dolgotrajni intravenski infuziji fludarabinfosfata (fludarabinfosfat, 2F-ara-AMP).

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

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

Porazdelitev in biotransformacija

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

Drugi presnovek, 2F-ara-hipoksantin, ki je poglavitni presnovek pri psih, pa so pri človeku opazili le v manjši meri.

Potem, ko so bolniki s KLL dobili 30-minutno infuzijo enega odmerka 25 mg 2F-ara-AMP na m², je 2F-ara-A na koncu infundiranja dosegel povprečno največjo koncentracijo v plazmi od 3,5 do 3,7 μM. 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. Vrednosti po maksimalni koncentraciji 2F-ara-A so se zmanjševale 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 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) in povprečni volumen porazdelitve (V_{ss}) 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ 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.

Izločanje

2F-ara-A se izloča predvsem skozi ledvice. Od 40 do 60 % prejetega intravenskega odmerka se je izločilo s sečem. Raziskave masnega ravnovesja pri laboratorijskih živalih z uporabo ³H-2F-ara-AMP so pokazale, da se s sečem izloči celotna količina radioaktivno označenih snovi.

Značilnosti bolnikov

Posamezniki z zmanjšanim delovanjem ledvic imajo manjši skupni telesni očistek, kar pomeni, da je treba pri njih zmanjšati odmerek zdravila. Raziskave *in vitro* z uporabo človeških plazemskih beljakovin niso pokazale nikakršne poudarjene težnje 2F-ara-A, da bi se vezal na beljakovine.

Celična farmakokinetika fludarabintrifosfata

2F-ara-A se aktivno prenese v levkemične celice, kjer se refosforilira do monofosfata in potem še do bi- in trifosfata. Trifosfat 2F-ara-ATP je poglavitni znotrajcelični presnovek in edini, za katerega je znano, da ima citotoksično delovanje. Največje koncentracije 2F-ara-ATP v levkemičnih limfocitih bolnikov s KLL so opazili po mediani vrednosti časa 4 ure, s precejšnjo raznolikostjo, medtem ko je bila mediana vrednost največje koncentracije približno 20 μM. Koncentracije 2F-ara-ATP v levkemičnih celicah so bile vedno znatno večje od največjih plazemskih koncentracij 2F-ara-A, kar pomeni, da se zdravilo 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. Pri izločanju 2F-ara-ATP iz ciljnih celic sta bili mediani vrednosti razpolovnih časov 15 in 23 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sistemska toksičnost

V študijah akutne toksičnosti so simptome hude intoksikacije ali smrt povzročili enkratni 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 fludarabinfosfata 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 fludarabinfosfata 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 povzroči okvaro DNK v testu izmenjave sestrskih kromatid, da izzove kromosomske aberacije v citogenetskem preskusu *in vitro* in da poveča delež mikrojedrov 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 s fludarabinfosfatom 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 poskusih na živalih ugotovili po intravenski in intragastrični uporabi, podpira domnevo, da je s fludarabinfosfatom izzvani enteritis sistemski učinek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagajanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odpiranjem:

3 leta

Po razredčenju:

Razredčena raztopina zdravila Fludarabin Actavis z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) je stabilna do 28 dni v PVC in PE vrečah, če je hranjenja pri temperaturi od 2 do 8°C ter pri temperaturi do 25°C, če je zaščitena pred svetlobo. 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 do 8 °C, razen če ni razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala (tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in kovinsko zaporko (aluminijasto) s polipropilenskim pokrovčkom. Viala bo pakirana z zaščitnim plastičnim ovojem ali brez njega.

Velikosti pakiranj

1 viala z 2 ml

5 vial z 2 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**Razredčenje**

Potrebni odmerek (izračunan na podlagi bolnikove telesne površine) je treba potegniti v brizgo. Za intravensko bolusno injekcijo je treba ta odmerek dodatno razredčiti z 10 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml). Za infundiranje je mogoče potrebni odmerek razredčiti s 100 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje in ga infundirati približno 30 minut (glejte poglavje 4.2).

Pregled pred uporabo

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

Ravnanje in odstranjevanje

Noseče ženske ne smejo imeti opravka z zdravilom Fludarabin Actavis. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje zdravila v skladu z lokalnimi zahtevami za citotoksična zdravila. Za pravilno ravnanje in pripravo raztopine zdravila Fludarabin Actavis je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic iz lateksa in varnostnih očal, da preprečimo izpostavljenost zdravilu v primeru razbitja vial ali drugega nenamernega razlivanja.

Če pride raztopina v stik s kožo ali sluznicami, morate ta predel temeljito umiti z milom in vodo. V primeru stika z očmi jih temeljito umijte z obilno količino vode. Preprečite izpostavljenost zdravilu prek vdihavanja.

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Neparabljeno ali razlito vsebino zdravila ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Íslandija

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

H/13/00629/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 11. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 3. 10. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 6. 2023