

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 25 mg fludarabinfosfata.

Ena 2 ml viala vsebuje 50 mg fludarabinfosfata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Natrij, manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Zdravilo Fludarabin Teva 25 mg/ml je bistra, brezbarvna ali rahlo rjavo rumena raztopina, ki je praktično brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravljenje prve izbire s fludarabinfosfatom smete uvesti le pri bolnikih z napredovalo boleznijo v stadijih Rai III ali IV (stadij Binet C) ali v stadijih Rai I ali II (stadij Binet A ali B), pri kateri ima bolnik simptome bolezni ali znake napredujoče bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 25 mg fludarabinfosfata na m² telesne površine, injiciran intravensko vsak dan 5 zaporednih dni na vsakih 28 dni. Potrebni odmerek (izračunan na podlagi bolnikove telesne površine) potegnite v brizgo. Za intravensko bolusno injekcijo ta odmerek dodatno razredčite z 10 ml 0,9 % natrijevega klorida. Za infundiranje zdravila pa lahko potrebni odmerek razredčite tudi s 100 ml 0,9 % natrijevega klorida in ga infundirate v približno 30 minutah (glejte tudi poglavje 6.6).

Optimalna dolžina zdravljenja še ni jasno določena. Trajanje zdravljenja je odvisno od uspeha zdravljenja in od tega, kako bolnik prenaša zdravilo.

Priporočamo, da fludarabinfosfat uporabljate, dokler ne dosežete odziva (običajno 6 ciklusov), potem pa zdravilo ukinite.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Ni podatkov o uporabi fludarabina pri bolnikih z jetrno okvaro. Pri tej skupini bolnikov morate fludarabin uporabljati previdno in ga dajati, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje. Te

bolnike morate tudi skrbno spremljati, da ugotovite znake prekomerne toksičnosti zdravila in jim prilagodite odmerjanje oziroma ukinete zdravilo, če je potrebno. Glejte tudi poglavje 4.4.

Bolniki z ledvično okvaro

Celotni telesni očistek poglavitnega presnovka v plazmi, 2-F-ara-A, je v korelaciji z očistkom kreatinina, kar kaže na pomembnost izločanja zdravila skozi ledvice za odstranjevanje spojine iz telesa. 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. V primeru kliničnega suma na ledvično okvaro in pri bolnikih, ki so starejši od 65 let, morate torej izmeriti očistek kreatinina. Če je očistek kreatinina med 30 in 70 ml/min, odmerek zmanjšajte za do 50 % in uvedite natančno hematološko spremljanje bolnika za oceno toksičnosti zdravila. Zdravljenje s fludarabinfosfatom je kontraindicirano, če je očistek kreatinina < 30 ml/min.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti uporaba fludarabina pri otrocih ni priporočljiva.

Starejši

Podatki o uporabi fludarabina pri starejših (> 75 let) so omejeni, zato morate fludarabin pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri bolnikih starih 65 let ali več, se mora očistek kreatinina izmeriti pred začetkom zdravljenja (glejte »Okvara ledvic« in poglavje 4.2).

Način uporabe

Fludarabin 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 nenamernega paravenskega injiciranja.

Za navodila redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- moteno delovanje ledvic z očistkom kreatinina < 30 ml/min
- dekompenzirana hemolitična anemija
- nosečnost in dojenje

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- mielosupresija

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinom, je bila opisana huda supresija kostnega mozga, zlasti anemija, trombocitopenija in nevtropenija. V študiji I. faze z intravensko obliko zdravila 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 osnovnih 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 toksičnimi neželenimi učinki. Zdravljene bolnike morate natančno spremljati glede znakov hematoloških in nehematoloških toksičnih učinkov. Priporočljive so redne kontrole periferne krvne slike, da bi odkrili pojav anemije, nevtropenije in trombocitopenije.

Pri odraslih bolnikih so poročali o več primerih trilinejske hipoplazije ali aplazije kostnega mozga, ki je vodila v pancitopenijo, včasih s smrtnim primerom. Trajanje klinično pomembne citopenije je v opisanih primerih trajalo od približno dveh mesecev do približno enega leta. Ta obdobja so se pojavljala tako pri predhodno zdravljenih kot nezdravljenih bolnikih.

Tako kot pri drugih citotoksičnih zdravilih je tudi pri fludarabinfosfatu potrebna previdnost v primerih, ko pričakujete nadaljnje vzorčenje hematopoetskih matičnih celic.

- avtoimunski pojavi

Med zdravljenjem s fludarabinom ali po njem so opisani smrtno nevarni in včasih smrtni avtoimunski pojavi (glejte poglavje 4.8), in sicer neodvisno od anamneze avtoimunskih dogajanj ali od stanja Coombsovega testa. Večini bolnikov pri katerih se je pojavila hemolitična anemija, se je ta po ponovnem prejemu fludarabina ponovila. Bolnike, ki dobivajo fludarabin, morate natančno kontrolirati glede hemolize.

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

- nevrotoksičnost

Učinki kronične uporabe fludarabina na osrednje živčevje niso znani. Vendar bolniki v nekaterih študijah prenašajo priporočeni odmerek, v razmeroma dolgem obdobju zdravljenja (do 26 ciklov terapije). Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov nevroloških učinkov.

Ko so v študijah razpona odmerkov pri bolnikih z akutno levkemijo uporabljali velike intravenske odmerke fludarabina, so zabeležili hude nevrološke učinke, vključno s slepoto, komo in smrtjo. Simptomi so se pojavili med 21. in 60. dnem po prejemu zadnjega odmerka. Takšne hude toksične učinke na osrednje živčevje so ugotovili pri 36 % bolnikov, ki so intravensko dobili odmerke, približno štirikrat večje od odmerkov, priporočenih za zdravljenje (96 mg/m²/dan od 5 do 7 dni). Med bolniki, ki so dobivali odmerke v območju, priporočenem za kronično limfatično levkemijo, so se hudi toksični učinki na osrednjem živčevju pojavili redko (koma, napadi krčev in agitiranost) ali občasno (zmedenost) (glejte poglavje 4.8).

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

- sindrom tumorske lize

Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom je bil opisan sindrom tumorske lize. Pri bolnikih s tveganjem za ta zaplet je potrebna previdnost, kajti fludarabin lahko sproži odziv že zgodaj, celo prvi teden zdravljenja.

- s transfuzijo povezana bolezen presadka proti prejemniku

Med zdravljenjem s fludarabinom so po transfuziji neobsevane krvi opazali transfuzijsko reakcijo presadka proti prejemniku (reakcija transfundiranih imunokompetentnih limfocitov proti prejemniku). Kot posledica te bolezni je zelo pogosto poročan smrtni izid. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje s transfuzijo povezane bolezni presadka proti prejemniku, smejo bolniki, ki se zdravijo ali so se zdravili s fludarabinom in potrebujejo transfuzijo krvi, dobiti le obsevano kri.

- kožni rak

Poslabšanje ali hitri izbruhi predhodnih lezij kožnega raka kot tudi pojav novega kožnega raka so bili opaženi pri nekaterih bolnikih med ali po zdravljenju z fludarabinom.

- slabo zdravstveno stanje

Pri bolnikih, ki so v slabem zdravstvenem stanju, morate fludarabin 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 v korelaciji z očistkom kreatinina, kar kaže na pomembnost izločanja zdravila skozi ledvice 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 < 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 ledvic (očistek kreatinina med 30 in 70 ml/min), morate odmerek znižati za do 50 % in skrbno spremljati bolnika (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z fludarabinom je kontraindicirano, če je očistek kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavje 4.3).

- okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter morate fludarabin uporabljati previdno, ker ima lahko toksične učinke na jetra. Fludarabin 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

Podatkov o uporabi fludarabina pri starejših osebah (> 75 let) je malo, zato morate fludarabin pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Pri bolnikih starih 65 let ali več, se mora očistek kreatinina izmeriti pred začetkom zdravljenja (glejte »okvara ledvic« in poglavje 4.2).

- pediatrična populacija

Na voljo ni podatkov o uporabi fludarabina pri otrocih. Zdravljenje s fludarabinom pri otrocih ni priporočljivo.

- nosečnost

Fludarabin 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 fludarabina 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

Med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po njem morajo plodni moški in ženske v rodni dobi uporabljati učinkovite kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.6).

- cepljenje

Med in po zdravljenju s fludarabinom in po njem se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi.

- izbira ponovnega zdravljenja po končanem začetnem zdravljenju

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

- pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V klinični raziskavi uporabe fludarabina skupaj s pentostatinom (deoksikoformicinom) za zdravljenje rezistentne kronične limfocitne levkemije (KLL), je bila incidenca smrtne toksičnosti za pljuča nesprejemljivo visoka, zato uporaba fludarabina skupaj s pentostatinom ni priporočljiva.

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

Klinične študije in *in vitro* preskušanja so pokazale, da sta se med uporabo fludarabina v kombinaciji s citarabinom povečali intracelularna koncentracija in intracelularna 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

Nosečnost

Predklinični podatki pri podganah so pokazali, da fludarabin in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento. Izsledki 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, 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.

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

Med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja morajo plodni spolno aktivni moški in ženske uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte tudi poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se to zdravilo ali 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 fludarabina na dojenčka, je uporaba zdravila kontraindicirana pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

O vplivu fludarabina na plodnost pri človeku ni podatkov. Pri živalih fludarabin dokazano škodljivo vpliva na reproduktivni sistem samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Na osnovi izkušenj pri uporabi fludarabina, med najpogostejše neželene pojave sodijo mielosupresija (nevtropenija, trombocitopenija in anemija), okužbe vključno s pljučnico, kašelj, zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost, slabost, bruhanje in driska. Med drugimi pogosto opisanimi pojavi so mrzlica, edem, slabo počutje, periferna nevropatija, motnje vida, anoreksija, mukozitis, stomatitis in kožni izpuščaji.

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinom, je prišlo do resnih oportunističnih okužb. Poročali so o smrtnih primerih kot posledici resnih neželenih pojavov.

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 po prihodu zdravila na trg.

Organski sistem po MedDra klasifikaciji	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)

Organski sistem po MedDra klasifikaciji	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. progresivna multifokalna levkoencefalopatija, virusa herpesa zostra, virusa Epstein-Barr), pljučnica			limfoproliferativna motnja (povezana z EBV)	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija (zlasti povezana s predhodnim, sočasnim ali kasnejšim kombiniranim zdravljenjem z alkiliranimi sredstvi, inhibitorji topoizomerase ali obsevanjem)			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, anemija, trombocitopenija	mielosupresija			
Bolezni imunskega sistema			avtoimunske bolezni (vključno z avtoimunsko hemolitično anemijo, Evansovim sindromom, trombocitopenično purpuro, pridobljeno hemofilijo, pemfigusom)		

Organski sistem po MedDra klasifikaciji	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)
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	sindrom tumorske lize (vključno z odpovedjo ledvic, metabolno acidozo, hiperkaliemijo, hipokalcemijo, hiperurikemijo, hematurijo, uratno kristalurijo in hiperfosfatemijo)		
Bolezni živčevja		periferna nevropatija	zmedenost	koma, konvulzije, agitiranost	možganske krvavitve
Očesne bolezni		motnje vida		slepota, optični nevritis, optična nevropatija	
Srčne bolezni				srčno popuščanje, aritmija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj		toksični učinki na pljučih (vključno s pljučno fibrozo, pljučnico, dispnejo)		pljučna krvavitev
Bolezni prebavil	bruhanje, driska, navzea	stomatitis	krvavitve v prebavilih, spremembe ravni pankreatičnih encimov		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			spremembe vrednosti jetrnih encimov		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj		kožni rak, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom	

Organski sistem po MedDra klasifikaciji	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)
Bolezni sečil	:				hemoragični cistitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vročina, 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 potrebno 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 fludarabina so bili povezani z ireverzibilno toksičnostjo za osrednje živčevje, za katero so bili značilni zapoznela slepota, koma in smrt. Veliki odmerki so povezani tudi s hudo trombocitopenijo in nevtropenijo zaradi supresije kostnega mozga. Ni znanega specifičnega antidota v primeru prevelikega odmerjanja fludarabina. Zdravljenje sestoji iz ukinitve zdravila in podporne terapije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi purinskih baz

Oznaka ATC: L01B B05

Zdravilo Fludarabin Teva 25 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje fludarabinfosfat, ki je vodotopen fluoriran nukleotidni analog antivirusnega zdravila vidarabina, 9-β-

D-arabinofuranoziladenina (ara-A), ki je sorazmerno odporen na deaminacijo z adenozijsko deaminazo.

Fludarabinfosfat se hitro defosforilira do 2F-ara-A, ki ga prevzamejo celice in ga v njih deoksicitidinska kinaza znotrajcelično fosforilira do aktivnega trifosfata, 2F-ara-ATP. Pokazali so, da ta presnovek zavira ribonukleotidno reduktazo, DNA polimerazo α/δ in ϵ , DNA primazo in DNA ligazo ter tako zavira sintezo DNA. Poleg tega lahko pride tudi do delne zavore RNA polimeraze II in posledičnega zmanjšanja sinteze beljakovin.

Nekateri vidiki mehanizma delovanja 2F-ara-ATP še niso jasni, predpostavljajo pa, da vsi učinki zdravila na sintezo DNA, RNA in beljakovin prispevajo k zavori celične rasti, pri čemer prevladuje zavora sinteze DNA. Poleg tega so *in vitro* študije pokazale, da izpostavljenost KLL limfocitov substanci 2F-ara-A sproži obsežno fragmentacijo DNA in smrt celic, ki je značilna za apoptozo.

Preskušanje III. faze pri bolnikih s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo celic B za primerjavo zdravljenja s fludarabinom 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 fludarabinom 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 fludarabin. Mediana vrednost preživetja pri obeh skupinah bolnikov je bila 56,1 mesecev za fludarabin in 55,1 mesecev za klorambucil, neznačilno razliko pa so ugotovili tudi pri zdravstvenem stanju bolnikov. Delež bolnikov, za katere so poročali, da imajo toksične učinke, je bil primerljiv pri bolnikih, ki so prejeli fludarabin (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 fludarabin, znake toksičnosti zdravila 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 fludarabin ($p<0,0001$, $p<0,0001$ in $p=0,0489$), kot pri tistih, ki so prejeli klorambucil. Tudi o toksičnosti za jetra so v skupini, ki je prejela fludarabin, 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 fludarabinom, se bodo verjetno tudi kasneje odzvali na monoterapijo s fludarabinom.

Randomizirano preskušanje fludarabina v primerjavi s ciklofosfamidom, adriamicinom (doksorubicin) in prednizonom (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 fludarabinu višji kot pri CAP (45% v primerjavi s 26% oziroma 13% v primerjavi s 6%). Pri fludarabinu 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 fludarabinu, 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 fludarabinu in pri CAP, in sicer v prid CAP v podskupini predhodno zdravljenih bolnikov v stadiju C po Binetu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Farmakokinetiko fludarabina (2F-ara-A) so proučevali po intravenskem dajanju hitre bolusne injekcije in kratkotrajne infuzije, pa tudi po neprekinjeni infuziji fludarabinfosfata (fludarabinfosfat, 2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP je vodotopno predzdravilo, ki se v človeškem telesu hitro in kvantitativno defosforilira v nukleozid fludarabin (2F-ara-A). Po 30-minutni infuziji enkratnega 25 mg odmerka 2F-ara-AMP/m² bolnikom z rakom je 2F-ara-A dosegel srednjo največjo koncentracijo v plazmi od 3,5 do 3,7 µM ob koncu infuzije. Ustrezne koncentracije 2F-ara-A po petem odmerku so pokazale zmerno kopičenje zdravila s srednjimi največjimi koncentracijami od 4,4 do 4,8 µM ob koncu infuzije. Med 5-dnevnim zdravljenjem so se plazemske koncentracije 2F-ara-A povečale za približno dvakrat. Možnost kopičenja 2F-ara-A skozi več ciklov zdravljenja lahko izključimo. Po doseženi največji koncentraciji so koncentracije upadale v treh fazah izločanja; začetna razpolovna doba je bila približno 5 minut, vmesna razpolovna doba od 1 do 2 uri in končna razpolovna doba približno 20 ur.

Primerjava farmakokinetike 2F-ara-A med posameznimi študijami je pokazala srednjo vrednost celotnega plazemskega očistka (OČ) 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) in srednjo vrednost porazdelitvenega volumna (V_{ss}) 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Podatki so pokazali veliko variabilnost med posamezniki. Plazemske koncentracije 2F-ara-A in površine pod krivuljo odvisnosti plazemske koncentracije od časa so se povečevale linearno z odmerkom, medtem ko so razpolovne dobe, plazemski očistek in porazdelitveni volumni ostali konstantni in neodvisni od odmerka, kar kaže na njihovo linearno odvisnost od odmerka zdravila.

Pojav nevtropenije in spremembe hematokrita so pokazali, da se zaradi citotoksičnosti fludarabinfosfata zmanjša hematopoeza v odvisnosti od odmerka.

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

Niso ugotovili nikakršne jasne korelacije med farmakokinetiko 2F-ara-A in učinkovitostjo zdravljenja pri rakavih bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti in toksičnosti uporabe večkratnih odmerkov pri živalih so pokazale, da med primarne tarčne organe za toksičnost tega zdravila sodijo predvsem kostni mozeg, limfoidni organi, sluznica prebavil, ledvice in moški reproduktivni organi. Pri velikih odmerkih so opazili nevtrotoksičnost.

Fludarabinfosfat je bil teratogen pri živalih in je povzročil malformacije skeleta in zunanje deformacije pri odmerkih, ki so bili podobni terapevtskim odmerkom ali manjši od njih.

Študije genotoksičnosti so pokazale, da so bili testi fludarabinfosfata na genske mutacije in dominantni letalni test pri mišjih samcih negativni, medtem ko je fludarabinfosfat pri neaktiviranem testu kromosomskih aberacij na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO) in pri mikronukleusnem testu *in vivo* pri miših povzročil klastogene učinke.

Študij kancerogenosti ni bilo izvedenih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
natrijev hidroksid (E524, za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viale pred odpiranjem
36 mesecev

Po redčenju

Pokazali so, da je raztopina, pripravljena za injiciranje ali infundiranje, med uporabo kemično in fizikalno stabilna:

shranjena v	topilo	koncentracija	stabilna
ne-PVC vrečki	0,9% natrijev klorid	0,3 - 6 mg/ml	5 dni v hladilniku (2 °C - 8 °C) ali pri sobni temperaturi/svetlobi
	5% glukoza	0,3 - 6 mg/ml	5 dni v hladilniku (2 °C - 8 °C) ali pri sobni temperaturi/svetlobi
steklenici	0,9% natrijev klorid	0,3 - 6 mg/ml	5 dni v hladilniku (2 °C - 8 °C) ali pri sobni temperaturi/svetlobi
		0,3 mg/ml	5 dni v hladilniku (2 °C - 8 °C) ali pri sobni temperaturi/svetlobi
	5 % glukoza	6 mg/ml	5 dni v hladilniku (2 °C - 8 °C) ali 3 dni pri sobni temperaturi/svetlobi

Z mikrobiološkega stališča morate zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in naj običajno ne bi presegli 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja po redčenju za to zdravilo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume, aluminijasto zaporko in polipropilenskim natičnim pokrovčkom, ki vsebuje 2 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Redčenje

Potrebni odmerek (izračunan na podlagi bolnikove telesne površine) potegnite v brizgo.

Za intravensko bolusno injekcijo ta odmerek dodatno razredčite z 10 ml 0,9 % natrijevega klorida.

Za infundiranje zdravila lahko potrebni odmerek razredčite s 100 ml 0,9 % natrijevega klorida in ga infundirate v približno 30 minutah.

V kliničnih študijah so fludarabin redčili s 100 ml ali 125 ml 5% raztopine dekstroze za injiciranje ali 0,9% natrijevega klorida.

Pregled pred uporabo

Uporabiti smete le bistro in brezbarvno raztopino brez delcev. Zdravila ne smete uporabljati v primeru poškodovanega vsebnika.

Ravnanje z zdravilom in odlaganje

S fludarabinom ne smejo ravnati noseče zdravstvene delavke.

Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravilom v skladu z lokalnimi zahtevami za citotoksična zdravila.

Pri ravnanju z raztopino fludarabina je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic iz lateksa in varnostnih očal, da preprečimo izpostavljenost zdravilu v primeru razbitja vial ali drugega nenamerne razlitja. Če pride raztopina v stik s kožo ali sluznicami, morate ta predel temeljito umiti z milom in vodo. V primeru stika z očmi, oči temeljito umijte z obilno količino vode. Preprečite izpostavljenost zdravilu prek vdihavanja.

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/00630/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.09.2007
Datum zadnjega podaljšanja: 27.09.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.08.2016