

1. IME ZDRAVILA

Fludarabin Accord 25 mg/ml **koncentrat** za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 25 mg fludarabinfosfata.

2 ml raztopine vsebujeta 50 mg fludarabinfosfata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml vsebuje < 1 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna ali rahlo rjavorumena raztopina, praktično brez vidnih delcev.

pH: 6,0–7,1

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 z zdravilom Fludarabin Accord smete uvesti samo odraslim bolnikom z napredovalo boleznijo, tj. s stadijem III/IV po Rai-ju (stadij C po Binet-u) ali s stadijem I/II po Rai-ju (stadij A/B po Binet-u), kadar 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 na dan, 5 zaporednih dni na vsakih 28 dni, intravensko (glejte tudi poglavje 6.6).

Potrebni odmerek rekonstituirane raztopine (izračunan na podlagi bolnikove telesne površine) se povleče v brizgo. Za intravensko bolusno injiciranje je treba ta odmerek dodatno razredčiti z 10 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml). Alternativno se lahko za infundiranje potrebni odmerek, ki ga povlečemo v brizgo, dodatno razredči s 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) in se nato infundira približno 30 minut.

Trajanje zdravljenja je odvisno od uspešnosti zdravljenja in prenašanja zdravila.

Pri bolnikih s KLL se mora zdravilo Fludarabin Accord uporabljati dokler ni dosežen najboljši odziv (popolna ali delna remisija, običajno 6 ciklusov), nato pa je treba z uporabo zdravila prenehati.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerke prilagoditi. Če je očistek kreatinina med 30 ml/min in 70 ml/min, je treba odmerek zmanjšati za do 50 %, bolnika pa natančno hematološko spremljati, da se oceni toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zdravilom Fludarabin Accord je kontraindicirano, če je očistek kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro jeter

Podatkov o uporabi zdravila Fludarabin Accord pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo. V tej skupini bolnikov je treba zdravilo Fludarabin Accord uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Fludarabin Accord pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani, zato uporaba zdravila Fludarabin Accord pri otrocih ni priporočljiva.

Starejši

Podatki o uporabi zdravila Fludarabin Accord pri starejših (> 75 let) so maloštevilni, zato je treba zdravilo Fludarabin Accord pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je treba izmeriti očistek kreatinina (glejte razdelek »*Bolniki z okvaro ledvic*« in poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Fludarabin Accord mora potekati pod nadzorom usposobljenega zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo citostatikov.

Zdravilo Fludarabin Accord se sme uporabljati samo intravensko. O primerih, pri katerih bi paravensko dajanje zdravila Fludarabin Accord povzročilo hude lokalne neželene učinke, ni poročil. Kljub temu se je treba nenamernemu paravenskemu dajanju izogibati.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom

Za navodila glede ravnanja z zdravilom in rekonstitucije 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 < 30 ml/min,
- dekompenzirana hemolitična anemija,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Fludarabin Accord, so poročali o hudi supresiji kostnega mozga, zlasti anemiji, trombocitopeniji in nevtropeniji. V intravenski študiji I. faze pri odraslih bolnikih s čvrstimi tumorji je bil mediani čas do najmanjšega števila celic 13 dni za granulocite (razpon 3–25 dni) in 16 dni za trombocite (razpon 2–32 dni). Večina bolnikov je imela hematološko okvaro že v izhodišču bodisi zaradi bolezni bodisi zaradi predhodnega mielosupresivnega zdravljenja.

Pojavi se lahko kumulativna mielosupresija. S kemoterapijo izzvana mielosupresija je sicer pogosto reverzibilna, kljub temu pa uporaba fludarabinfosfata zahteva natančno hematološko spremljanje.

Fludarabinfosfat je močan citostatik s potencialno pomembnimi toksičnimi neželenimi učinki. Zdravljene bolnike je treba natančno spremljati glede znakov hematološke in nehematološke toksičnosti. Priporočljive so redne kontrole periferne krvne slike za odkrivanje razvoja anemije, nevtropenije in trombocitopenije.

Pri odraslih bolnikih so poročali o več primerih trilinejske hipoplazije ali aplazije kostnega mozga s posledično pancitopenijo, ki je v nekaterih primerih privedla do smrti. Trajanje klinično pomembne citopenije v poročanih primerih je bilo v razponu od približno dveh mesecev do približno enega leta. Ti dogodki so se pojavili tako pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni, kot tudi pri bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni.

Tako kot pri drugih citotoksičnih zdravilih je tudi pri fludarabinfosfatu potrebna previdnost, kadar razmišljate o nadaljnjih vzorčenjih hematopoetskih matičnih celic.

Avtoimunske bolezni

Med zdravljenjem s fludarabinom ali po njem so poročali o življenjsko ogrožajočih in včasih smrtnih avtoimunskih pojavih (glejte poglavje 4.8), neodvisno od anamneze avtoimunskih dogajanj ali od statusa Coombsovega testa. Pri večini bolnikov, pri katerih se je pojavila hemolitična anemija, se je ta po ponovnem prejemu fludarabina ponovila. Bolnike, ki se zdravijo s fludarabinom, je treba natančno spremljati glede znakov hemolize.

V primeru hemolize je priporočljivo zdravljenje s fludarabinom prenehati. Najpogostejša ukrepa za zdravljenje avtoimunske hemolitične anemije sta transfuzija krvi (obsevane, glejte spodaj) in uporaba adrenokortikoidov.

- Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba fludarabinfosfat uporabljati previdno zaradi tveganja za toksične učinke na jetra. Fludarabinfosfat uporabite le, če je pričakovana korist večja od možnega tveganja. Takšne bolnike je treba natančno spremljati glede znakov povečane toksičnosti ter po potrebi odmerjanje prilagoditi ali zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Nevrotoksičnost

Učinek kronične uporabe fludarabina na osrednje živčevje ni znan. Vendar so bolniki priporočene odmerke prenašali, v nekaterih študijah razmeroma dolga obdobja zdravljenja (do 26 ciklov zdravljenja).

Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov nevroloških učinkov.

V študijah za določanje optimalnega odmerka pri bolnikih z akutno levkemijo so intravensko uporabo velikih odmerkov fludarabina povezali s hudimi nevrološkimi učinki, vključno s slepoto, koma in smrtjo. Simptomi so se pojavili od 21 dni do 60 dni po zadnjem odmerku. Ti hudi toksični učinki na osrednje živčevje so se pojavili pri 36 % bolnikov, ki so intravensko dobili odmerke, približno štirikrat večje (96 mg/m²/dan, 5–7 dni) od priporočenih odmerkov. Pri bolnikih, ki so dobivali odmerke v območju priporočenega odmerka za KLL, so se hudi toksični učinki na osrednje živčevje pojavili redko (koma, epileptični napadi in vznemirjenost) ali občasno (zmedenost) (glejte poglavje 4.8).

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

Dajanje zdravila Fludarabin Accord je lahko povezano z levkoencefalopatijo (LE), akutno toksično levkoencefalopatijo (ATL) ali sindromom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS).

Ti se lahko pojavijo:

- pri priporočenem odmerku;
- kadar se zdravilo Fludarabin Accord daje po jemanju zdravil ali v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da so povezana z LE, ATL ali RPLS;
- ali kadar se zdravilo Fludarabin Accord daje bolnikom z drugimi dejavniki tveganja, kot so obsevanje lobanje ali celotnega telesa, presaditev hematopoetskih celic, bolezen presadka proti prejemniku, okvara ledvic ali jetrna encefalopatija;
- ter pri odmerkih, večjih od priporočenega odmerka.

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

LE/ATL/RPLS so lahko ireverzibilne, življenjsko ogrožajoče ali smrtne.

V primeru suma na LE, ATL ali RPLS je treba zdravljenje z zdravilom Fludarabin Accord ustaviti. Bolnike je treba spremljati in opraviti morajo slikanje možganov, po možnosti magnetnoresonančno slikanje. Če je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Fludarabin Accord trajno ukiniti.

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, saj fludarabin lahko izzove odziv že zgodaj, celo v prvem tednu zdravljenja. Pri teh bolnikih je zato v času prvega ciklusa zdravljenja priporočljiva hospitalizacija.

S transfuzijo povezana bolezen presadka proti prejemniku

Pri bolnikih, zdravljenih s fludarabinom, so po transfuziji neobsevane krvi opažali s transfuzijo povezano bolezen presadka proti prejemniku (reakcija transfundiranih imunokompetentnih limfocitov proti prejemniku). Pogosto so poročali o smrtnem izidu zaradi te bolezni. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje za s transfuzijo povezano bolezen presadka proti prejemniku, morajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli zdravljenje s fludarabinom in potrebujejo transfuzijo krvi, dobiti le obsevano kri.

Kožni rak

Pri nekaterih bolnikih so med zdravljenjem s fludarabinom ali po njem poročali o poslabšanju ali nenadnem izbruhu predhodno obstoječih kožnih rakavih sprememb kot tudi o novem začetku kožnega raka.

Slabo zdravstveno stanje

Pri bolnikih v slabem zdravstvenem stanju je treba fludarabin uporabljati previdno in po natančni oceni razmerja med tveganjem in koristjo. To še posebej velja za bolnike s hudo okvaro delovanja kostnega mozga (trombocitopenija, anemija in/ali granulocitopenija), z imunsko pomanjkljivostjo ali anamnezo oportunistične okužbe.

Okvara ledvic

Celotni telesni očistek glavnega presnoveka v plazmi, 2-F-ara-A, kaže na povezavo z očiščkom kreatinina in s tem na pomembnost ledvic pri izločanju oziroma odstranjevanju spojine. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je bila celotna telesna izpostavljenost (vrednost AUC za 2F-ara-A) povečana. Za bolnike z okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 70 ml/min) so na voljo maloštevilni klinični podatki.

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

Starejši

Podatkov o uporabi zdravila Fludarabin Accord pri starejših (> 75 let) je malo, zato je treba zdravilo Fludarabin Accord pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.2).

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

Nosečnost

Zdravilo Fludarabin Accord se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno (npr. v življenjsko ogrožajočih okoliščinah; ni varnejšega alternativnega 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 Fludarabin Accord se lahko predpiše le, če so možne koristi večje od možnih tveganj za plod.

Ženske se morajo izogibati zanositvi med zdravljenjem z zdravilom Fludarabin Accord.

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

Kontracepcija

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

Cepljenje

Med zdravljenjem z zdravilom Fludarabin Accord in po njem se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi.

Možnosti zdravljenja po uvodnem zdravljenju z zdravilom Fludarabin Accord

Prehodu iz začetnega zdravljenja z zdravilom Fludarabin Accord na klorambucil pri bolnikih, ki se na zdravljenje z zdravilom Fludarabin Accord niso odzvali, se je treba izogibati, ker je bila večina bolnikov, odpornih na zdravilo Fludarabin Accord, odporna tudi na klorambucil.

Pomožne snovi

Ena viala zdravila Fludarabin Accord vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), 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 refraktorne kronične limfocitne levkemije (KLL) uporabljali zdravilo Fludarabin Accord intravensko v kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicinom), je bila incidenca usodnih pljučnih toksičnih učinkov nesprejemljivo velika. Zdravila Fludarabin Accord zato ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji s pentostatinom.

Dipiridamol in drugi zaviralci privzema adenzina lahko zmanjšajo terapevtsko učinkovitost zdravila Fludarabin Accord.

Klinične študije in *in vitro* preskusi so pokazali, da sta se med uporabo zdravila Fludarabin Accord v kombinaciji s citarabinom povečali maksimalna intracelularna koncentracija in intracelularna izpostavljenost Ara-CTP (aktivni presnovek citarabina) v levkemičnih celicah. Plazemske koncentracije Ara-C in hitrost odstranjevanja Ara-CTP se niso spremenile.

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 uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Predklinični podatki pri podganah so pokazali, da zdravilo Fludarabin Accord in/ali presnovki prehajajo skozi placento. Rezultati študij embriotoksičnosti z intravensko uporabo zdravila Fludarabin pri podganah in kuncih so pokazali, da obstajata embrioletalni in teratogeni potencial pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi zdravila Fludarabin Accord pri nosečnicah v prvem trimesečju je zelo malo:

Zdravilo Fludarabin Accord se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno (npr. v življenjsko ogrožajočih okoliščinah; ni varnejšega alternativnega zdravljenja, ne da bi bila ogrožena terapevtska korist; zdravljenju se ni mogoče izogniti). Zdravilo Fludarabin Accord lahko škoduje plodu. Uporaba zdravila Fludarabin Accord se lahko predpiše le, če so možne koristi večje od možnih tveganj za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se to zdravilo ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Vendar pa obstajajo dokazi na podlagi predkliničnih podatkov, da fludarabinfosfat in/ali presnovki prehajajo iz materine krvi v mleko.

Zaradi možnih resnih neželenih učinkov zdravila Fludarabin Accord na dojenčke je uporaba zdravila Fludarabin Accord kontraindicirana pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fludarabin Accord lahko zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so med zdravljenjem opazili utrujenost, šibkost, motnje vida, zmedenost, vznemirjenost in epileptične napade.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi izkušenj z uporabo zdravila Fludarabin Accord med najpogostejše neželene učinke spadajo mielosupresija (nevtropenija, trombocitopenija in anemija), okužba, vključno s pljučnico, kašelj, zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost, navzea, bruhanje in diareja. Drugi dogodki, o katerih so pogosto poročali, vključujejo mrzlico, edem, splošno slabo počutje, periferno nevropatijo, motnje vida, anoreksijo, mukozitis, stomatitis in kožni izpuščaji. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Fludarabin Accord, 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 dogodke po MedDRA organskih sistemih (*MedDRA SOCs - MedDRA system organ classes*). Pogostnosti temeljijo na podatkih kliničnih preskušanj, ne glede na vzročno povezanost z zdravilom Fludarabin Accord. Redke neželene reakcije so bile v glavnem ugotovljene v obdobju trženja.

Organski sistem	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 (kot je reaktivacija latentnega virusa, npr. progresivna multifokalna			limfo-proliferativna a motnja (povezana z virusom EB)	

Organski sistem	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)
	levkoencefalopatija, reaktivacija virusa herpes zostra, virusa Epstein-Barr), pljučnica				
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	nevtropenija, 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, kristalurijo uratov, hiperfosfatemijo)		

Organski sistem	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 živčevja		periferna nevropatija	zmedenost	koma, epileptični napadi, vznemirjenost	možganske krvavitve, levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4), akutna toksična levkoencefalopatija (glejte poglavje 4.4), sindrom reverzibilne posterioorne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4)
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, pnevmonitisom, dispnejo)		pljučna krvavitev
Bolezni prebavil	bruhanje, diareja, navzea	stomatitis	gastrointestinalna krvavitev, spremenjene vrednosti pankreasnih encimov		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			spremenjene vrednosti jetrnih encimov		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj		kožni rak, toksična epidermalna nekroliza (Lyellovega tipa), Stevens-Johnsonov	

Organski sistem	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)
				sindrom	
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 podatkovni bazi MedDRA, različica 16.1.

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 zdravila Fludarabin Accord so bili povezani z levkoencefalopatijo, akutno toksično levkoencefalopatijo ali sindromom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS). Med simptomi so lahko glavobol, navzea in bruhanje, epileptični napadi, motnje vida (kot je izguba vida), spremenjen senzorij in fokalni nevrološki izpadi. Med dodatnimi učinki so lahko optični nevritis in papilitis, zmedenost, somnolenca, vznemirjenost, parapareza/kvadripareza, spastičnost mišic, inkontinenca, ireverzibilni toksični učinki na osrednje živčevje, za katere so značilne zakasnela slepota, koma in smrt. Veliki odmerki so prav tako povezani s hudo trombocitopenijo in nevtropenijo zaradi supresije kostnega mozga.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Fludarabin Accord ni. Zdravljenje obsega prenehanje uporabe zdravila in podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01BB05

Mehanizem delovanja

Zdravilo Fludarabin Accord vsebuje fludarabinfosfat, vodotopen fluoriran nukleotidni analog protivirusnega zdravila vidarabina, 9- β -D-arabinofuranoziladenin (Ara-A), ki je relativno 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 zavira ribonukleotidno reduktazo, DNK-polimerazo α/δ in ϵ , DNK-primazo in DNK-ligazo, s čimer zavira sintezo DNK. Poleg tega pride do delnega zaviranja RNK-polimeraze II in posledičnega zmanjšanja sinteze beljakovin.

Medtem ko so nekateri vidiki mehanizma delovanja 2F-ara-ATP še nejasni, predpostavljajo da vsi učinki na sintezo DNK, RNK in beljakovin pripomorejo k zaviranju celične rasti, pri čemer je zaviranje sinteze DNK glavni dejavnik. Dodatno so *in vitro* študije pokazale, da izpostavljenost KLL-limfocitov 2F-ara-A sproži obsežno fragmentiranje DNK in celično smrt, značilno za apoptozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično preskušanje III. faze pri bolnikih s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo celic B, v katerem so primerjali zdravljenje z zdravilom Fludarabin Accord s klorambucilom (40 mg/m² na vsake 4 tedne), pri 195 in 199 bolnikih, je pokazalo naslednje rezultate: statistično značilno večji celokupni odziv in popolni odziv po zdravljenju prve izbire z zdravilom Fludarabin Accord v primerjavi s klorambucilom (61,1 % v primerjavi s 37,6 % in 14,9 % v primerjavi s 3,4 %); statistično značilno daljše trajanje odziva (19 mesecev v primerjavi z 12,2 mesecema) in daljši čas do napredovanja bolezni (17 mesecev v primerjavi s 13,2 mesecema) za bolnike, ki so prejeli zdravilo Fludarabin Accord. Mediana vrednost preživetja pri teh dveh skupinah bolnikov je bila 56,1 mesecev v skupini z zdravilom Fludarabin Accord in 55,1 mesecev v skupini s klorambucilom. Neznačilno razliko so ugotovili tudi pri statusu zmogljivosti. Delež bolnikov, za katere so poročali, da imajo toksične učinke, je bil podoben pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Fludarabin Accord (89,7 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli klorambucil (89,9 %). Medtem ko razlika v celokupni incidenci hematoloških toksičnih učinkov med obema preiskovanima skupinama ni bila značilna, pa je značilno večji odstotek bolnikov, ki so prejeli zdravilo Fludarabin Accord, izkusil toksične učinke na levkocite ($p = 0,0054$) in limfocite ($p = 0,0240$), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli klorambucil. Odstotek bolnikov, ki so izkusili navzeo, bruhanje in drisko, je bil značilno manjši pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Fludarabin Accord ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ in $p = 0,0489$), kot pri bolnikih, ki so prejeli klorambucil. Tudi o toksičnosti za jetra so v skupini, ki je prejela zdravilo Fludarabin Accord, poročali pri značilno ($p = 0,0487$) manjšem deležu bolnikov kot v skupini, ki je prejela klorambucil.

Bolniki, ki se na začetku odzovejo na zdravljenje z zdravilom Fludarabin Accord, imajo možnost, da se ponovno odzovejo na monoterapijo z zdravilom Fludarabin Accord.

Randomizirano preskušanje z zdravilom Fludarabin Accord v primerjavi s ciklofosfamidom, adriamicinom in prednizonom (CAP) pri 208 bolnikih s KLL v stadijih B ali C po Binet-u je v podskupini 103 predhodno že zdravljenih bolnikov dalo naslednje rezultate: celokupni in popolni odziv sta bila pri zdravilu Fludarabin Accord večja kot pri CAP (45 % v primerjavi s 26 % in 13 % v primerjavi s 6 %). Trajanje odziva in celokupno preživetje sta bila pri zdravilu Fludarabin Accord in CAP podobna. V določenem obdobju zdravljenja 6 mesecev je bilo število smrti pri zdravilu Fludarabin Accord 9, v primerjavi s 4 pri CAP.

Post-hoc analize, ki so zajele izključno podatke prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja, so pokazale razliko med krivuljo preživetja pri zdravlilu Fludarabin Accord in krivuljo preživetja pri CAP, in sicer v prid CAP v podskupini predhodno že zdravljenih bolnikov v stadiju C po Binet-u.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

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

Vendar pa pojav nevtropenije in sprememb hematokrita kaže, 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 predstavlja glavni presnovek pri psih, so pri ljudeh opazili le v majhni meri.

Po 30-minutni infuziji enkratnega odmerka 25 mg 2F-ara-AMP na m² pri bolnikih s KLL je 2F-ara-A dosegel povprečno največjo koncentracijo v plazmi od 3,5 µM do 3,7 µM na koncu infundiranja. Ustrezna koncentracija 2F-ara-A po petem odmerku je pokazala zmerno kopičenje s povprečno največjo koncentracijo od 4,4 µM do 4,8 µM 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 tekom več ciklusov zdravljenja je mogoče izključiti. Vrednosti po največji koncentraciji so se zmanjševale v treh odstranitvenih fazah z začetnim razpolovnim časom približno 5 minut, vmesnim razpolovnim časom 1–2 uri in terminalnim razpolovnim časom približno 20 ur.

Primerjava farmakokinetike 2F-ara-A med študijami je podala povprečni celotni plazemski očistek (CL) 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. 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 porazdelitve pa so ostali konstantni, neodvisno od odmerka, kar nakazuje linearno odmerno vedenje.

Izločanje

2F-ara-A se v glavnem izloča skozi ledvice. Od 40 % do 60 % uporabljenega intravenskega odmerka se izloči v urinu. Študije masnega ravnovesja na laboratorijskih živalih z uporabo ³H-2F-ara-AMP so pokazale, da se z urinom izloči celotna količina radioaktivno označenih snovi.

Značilnosti pri bolnikih

Posamezniki z okvaro ledvic so izkazali zmanjšan celotni telesni očistek, kar pomeni, da je treba pri njih zmanjšati odmerek zdravila. *In vitro* raziskave na človeških plazemskih beljakovinah so razkrile, da 2F-ara-A nima velike afinitete za vezavo na beljakovine.

Celična farmakokinetika fludarabintrifosfata

2F-ara-A se aktivno transportira v levkemične celice, kjer se refosforilira do monofosfata in nato do di- in trifosfata. Trifosfat, 2F-ara-ATP, je glavni znotrajcelični presnovek in edini presnovek, za katerega je znano, da deluje citotoksično. Največje koncentracije 2F-ara-ATP v levkemičnih limfocitih bolnikov s KLL so opažali po mediani časa 4 ure, izkazovale pa so precejšnjo variabilnost z mediano največjo koncentracijo približno 20 μ M. Koncentracije 2F-ara-ATP v levkemičnih celicah so bile vedno precej večje od največjih koncentracij 2F-ara-A v plazmi, kar nakazuje kopičenje na tarčnih 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 tarčnih celic sta bila 15 ur in 23 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sistemska toksičnost

V študijah akutne toksičnosti so enkratni odmerki fludarabinfosfata povzročili simptome hude zastrupitve ali smrt pri odmerkih, ki so bili približno dva reda jakosti nad terapevtskimi odmerki. Kot je pričakovati za citotoksično spojino, so bili prizadeti kostni mozeg, limfatični organi, gastrointestinalna sluznica, ledvice in moške gonade. Pri bolnikih so hude neželene učinke opažali bližje priporočenemu terapevtskemu odmerku (faktor 3 do 4) in so obsegali hude nevtoksične učinke, deloma s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.9).

Študije sistemske toksičnosti po ponavljajočih se odmerkih fludarabinfosfata nad praznim odmerkom so prav tako pokazale pričakovane učinke na hitro proliferirajoča tkiva. Resnost morfoloških manifestacij se je povečevala z velikostjo odmerkov in trajanjem odmerjanja, ugotovljene spremembe pa so na splošno ocenili kot reverzibilne. V principu izkušnje, ki so na razpolago na podlagi terapevtske uporabe zdravila Fludarabin Accord, kažejo primerljiv toksikološki profil pri ljudeh, čeprav so pri bolnikih opažali dodatne neželene učinke, npr. nevtoksičnost (glejte poglavje 4.8).

Embriotoksičnost

Izsledki študij embriotoksičnosti z intravensko uporabo fludarabinfosfata na podganah in kuncih so pokazali embrioletalen in teratogen potencial, ki se je manifestiral z malformacijami okostja, izgubo telesne mase plodov in izgubo zarodka po implantaciji. Terapevtska uporaba zdravila Fludarabin Accord pri ljudeh je – glede na ozko varnostno mejo med teratogenimi odmerki pri živalih in terapevtskim odmerkom pri ljudeh kot tudi po analogiji z drugimi antimitaboliti, ki domnevno motijo proces diferenciacije – povezana z bistvenim tveganjem za teratogene učinke (glejte poglavje 4.6).

Genotoksični potencial, tumorogenost

Za fludarabinfosfat je dokazano, da povzroči poškodbo DNK v testu izmenjave sestrskih kromatid, da inducira kromosomske aberacije v *in vitro* citogenetskem preskusu in da poveča izražanje mikronukleusov v *in vivo* mikronukleusnem testu na miših. Negativen pa je bil v preskusih mutacije genov in testu dominantno letalnih mutacij na 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 na tumorogeni potencial. Študij na živalih, ki bi neposredno obravnavale vprašanje tumorogenosti, niso izvedli, ker je mogoče sum o povečanem tveganju za sekundarne tumorje zaradi zdravljenja z zdravilom Fludarabin Accord preveriti izključno z epidemiološkimi podatki.

Lokalna toleranca

Glede na rezultate poskusov na živalih po intravenski uporabi fludarabinfosfata na mestu injiciranja ni pričakovati pomembnega lokalnega draženja. Celo v primeru napačno apliciranih injekcij vodne raztopine s 7,5 mg fludarabinfosfata/ml paravensko, intraarterijsko in intramuskularno, niso ugotovili pomembnega lokalnega draženja.

Podobna narava lezij v gastrointestinalnem traktu, 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

manitol
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Kot je pakirano za prodajo: 2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani pri raztopinah 0,2 mg/ml in 6,0 mg/ml po redčenju z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom in 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje za 7 dni pri temperaturi 2 °C - 8 °C in za 5 dni pri temperaturi 20 °C - 25 °C, v vrečah brez PVC in stekleničkah.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo 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 2 °C - 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2-ml steklena viala tipa I z gumijastim zamaškom fluorotek in aluminijasto zaporko.

2-ml viale vsebujejo 50 mg fludarabinfosfata in so na voljo v pakiranjih z 1, 5 in 10 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Redčenje

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

Za intravensko bolusno injiciranje je treba ta odmerek nadalje razredčiti z 10 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9mg/ml). Alternativno je za infundiranje mogoče potrebni odmerek razredčiti s 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) in dobljeno raztopino infundirati približno 30 minut.

V kliničnih študijah so zdravilo razredčili s 100 ml ali 125 ml 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje ali 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml).

- Pregled pred uporabo

Razredčena raztopina je bistra, brezbarvna ali rahlo rjavorumena. Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati.

Uporabite lahko le bistro, brezbarvno ali rahlo rjavorumeno raztopino brez delcev. Če je vsebnik poškodovan, zdravila Fludarabin Accord ne smete uporabiti.

- Ravnanje in odstranjevanje

Noseče ženske ne smejo rokovati z zdravilom Fludarabin Accord.

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

Pri ravnanju z in pripravi raztopine zdravila Fludarabin Accord je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba zaščitnih rokavic in zaščitnih očal, da preprečimo izpostavljenost zdravilu v primeru razbitja viale 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 jih temeljito umijte z obilno količino vode. Preprečite izpostavljenost zdravilu prek vdihavanja.

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Neuporabljenemu zdravilu, razlito raztopino ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
Warszawa, 02-677,
Poljska

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

H/20/02778/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 12. 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 5. 2023