

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Fludarabin Pliva

25 mg/ml

koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

fludarabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica sa 2 ml koncentrata za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fludarabinfosfata.

Za pomoćne sastojke vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju.

Fludarabin Pliva je bistra, bezbojna ili blago smeđe-žuta otopina, bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija bolesnika s B - hroničnom limfocitnom leukemijom (B-KLL) koji imaju dovoljne rezerve koštane srži.

Prvu liniju terapije s fludarabinom treba započeti samo u bolesnika s uznapredovanom bolešću, Rai - stadijem III/IV (Binet - stadijem C) ili Rai stadijem I/II (Binet - stadijem A/B) kada bolesnik ima simptome povezane s bolešću ili dokaz da se radi o progresivnoj bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 25 mg fludarabinfosfata/m² površine tijela na dan primijenjena intravenski putem 5 uzastopnih dana, svakih 28 dana.

Potrebna doza (izračunata na temelju površine bolesnikova tijela) uvlači se u štrcaljku za injekcije. Za intravenske bolusne injekcije ta se doza dalje razrjeđuje u 10 ml 0.9% otopine natrijevog hlorida. Alternativno, za infuzije, potrebna doza može biti razrijeđena u 100 ml 0,9% otopine natrijevog hlorida i infundirana tokom otprilike 30 minuta (vidi također odlomak 6.6.).

Vrijeme trajanja liječenja ovisi o uspjehu terapije i toleranciju na lijek.

Kod KLL pacijenata preporučuje se primjena fludarabina sve do postignuća najboljeg odgovora (potpune ili djelomične remisije, obično 6 ciklusa), te nakon toga treba prekinuti s davanjem lijeka.

Bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega

Dozu treba prilagoditi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Ukoliko je klirens kreatinina između 30 i 70 ml/min, dozu treba smanjiti do 50% te treba provoditi strogo hematološko nadgledanje kako bi se ocijenila toksičnost (vidjeti odlomak 4.4).

Terapija fludarabinom kontraindicirana je ukoliko je klirens kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici sa smanjenom funkcijom jetre

Podaci o upotrebi fludarabina kod bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre nisu dostupni. U toj skupini bolesnika fludarabin treba upotrebljavati s oprezom.

Pedijatrijska populacija

Fludarabin se ne preporučuje primjenjivati kod djece ispod 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i/ili djelotvornosti.

Stariji bolesnici

Zbog ograničenih podataka o primjeni fludarabina kod starijih osoba (> 75 godina), fludarabin treba kod starijih bolesnika primjenjivati oprezno.

Kod bolesnika starijih od 65 godina treba mjeriti klirens kreatinina (vidjeti „Pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega“ i dio 4.4).

Način primjene

Fludarabin treba primjenjivati pod nadzorom ljekara specijaliste s iskustvom u primjeni antineoplastične terapije.

Strogo se preporučuje samo intravenska primjena fludarabina. Nisu zabilježeni slučajevi u kojima je paravenski primijenjen fludarabin doveo do ozbiljnih lokalnih nuspojava. Ipak, slučajnu paravensku primjenu treba izbjegavati.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidi dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Oštećenje bubrega s klirensom kreatinina <30 ml/min.
- Dekompezovana hemolitična anemija.
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Mijelosupresija

Teška supresija koštane srži, posebno anemija, trombocitopenija i neutropenija, zabilježena je kod bolesnika liječenih fludarabinom. U Fazi I intravenskog ispitivanja kod bolesnika sa solidnim tumorima, srednje vrijeme do pada vrijednosti krvnih stanica bilo je 13 dana (raspon 3 - 25 dana) za granulocite i 16 dana (raspon 2 - 32 dana) za trombocite. Većina bolesnika imala je hematološko oštećenje na početku, bilo kao rezultat bolesti ili prethodne mijelosupresivne terapije.

Može se razviti kumulativna mijelosupresija. Iako je mijelosupresijaindukovana hemoterapijom često reverzibilna, pažljiv hematološki nadzor potreban je tokom primjene fludarabina.

Fludarabin fosfat je snažan antineoplastik s potencijalno značajnim toksičnim nuspojavama. Bolesnike na liječenju treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hematološke i nehematološke toksičnosti. Preporučuje se povremena provjera periferne krvne slike radi otkrivanja anemije, neutropenije i trombocitopenije.

Kod odraslih bolesnika zabilježeno je nekoliko slučajeva hipoplazije ili aplazije koštane srži koja je dovela do pancitopenije, a u nekim slučajevima završila smrtnim ishodom. Klinički značajna citopenija u zabilježenim je slučajevima trajala od oko 2 mjeseca do oko 1 godine. Te su se epizode pojavile i kod prethodno liječenih i kod neliječenih bolesnika.

Kao i druge citotoksične lijekove, fludarabin treba primjenjivati s oprezom ako se razmatra daljnje uzorkovanje hematopoetskih matičnih stanica.

Autoimuni poremećaji

Bez obzira na autoimune poremećaje u anamnezi ili rezultatima Coombs-ovog testa, tokom ili nakon liječenja fludarabinom zabilježeni su po život opasni i ponekad smrtonosni autoimuni poremećaji (vidi dio 4.8). Nakon ponovnog liječenja fludarabinom, kod većine bolesnika s hemolitičkom anemijom ponovo su zabilježeni hemolitički procesi. Bolesnike liječene fludarabinom treba pažljivo nadzirati radi pojave znakova hemolize.

U slučaju hemolize preporučuje se prekinuti liječenje fludarabinom. Transfuzija krvi (tretirane zračenjem, vidi prethodni tekst) i adrenokortikoidi najčešće su terapijske mjere za liječenje autoimune hemolitičke anemije.

Neurotoksičnost

Učinci hronične primjene fludarabina na centralni nervni sistem nisu poznati. Međutim bolesnici su u nekim ispitivanjima podnosili preporučenu dozu relativno dugo (do 26 ciklusa terapije). Bolesnike treba pažljivo pratiti radi moguće pojave neuroloških učinaka.

Tokom primjene velikih doza, kod bolesnika koji boluju od akutne leukemije, koje su davane u ispitivanjima raspona doza, intravenska primjena fludarabina bila je povezana s teškim neurološkim oštećenjima, uključujući sljepoću, komu i smrt. Simptomi su se javljali od 21 do 60 dana od zadnje doze. Ta se teška toksičnost centralnog nervnog sistema javila u 36% bolesnika liječenih intravenskim dozama koje su bile oko četiri puta veće od preporučene doze (96 mg/m²/dan tokom 5-7 dana). Kod

bolesnika kojima je davan fludarabin u rasponu preporučenih doza, teška toksičnost središnjeg nervnog sistema zabilježena je rijetko (koma, grčevi i nemir) ili manje često (zbunjenost) (vidi dio 4.8).

Nakon što je lijek stavljen na tržište, neurotoksičnost je zabilježena ranije ili kasnije nego što je to bilo slučaju u kliničkim ispitivanjima.

Primjena fludarabina može se povezati s leukoencefalopatijom (LE), akutnom toksičnom leukoencefalopatijom (ATL) ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS).

One se mogu javiti:

- pri preporučenoj dozi
- kada se fludarabin primjenjuje nakon ili u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da su povezani s LE-om, ATL-om ili RPLS-om,
- ili kada se fludarabin daje bolesnicima s drugim faktorima rizika kao što su zračenje lobanje ili cijelog tijela, transplantacija hematopoetskih stanica, bolest presatka protiv primaoca, oštećenje bubrega ili jetrena encefalopatija.
- pri dozama višim od preporučene doze

Simptomi LE-a, ATL-a ili RPLS-a mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napade, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmijenjeni osjeti te fokalni neurološki deficiti. Dodatne nuspojave mogu uključivati optički neuritis i papilitis, smetenost, pospanost, uznemirenost, paraparezu/kvadriparezu, mišićne spazme i inkontinenciju.

LE/ATL/RPLS može biti reverzibilno stanje, opasno po život ili smrtonosno.

Kad god se sumnja na LE, ATL ili RPLS, liječenje fludarabinom treba zaustaviti. Bolesnike treba pratiti i podvrći snimanju mozga, poželjno pomoću MR-a. Ako se dijagnoza potvrdi, liječenje fludarabinom treba trajno prekinuti.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora zabilježen je u KLL bolesnika s velikim tumorima. Budući da fludarabin može inducirati odgovor već tokom prvog tjedna liječenja, u bolesnika u kojih bi se mogle razviti te komplikacije treba poduzeti mjere opreza, a za te pacijente se može preporučiti hospitalizacija tokom prvog ciklusa liječenja.

Reakcija presatka protiv primaoca povezana s transfuzijom

Reakcija presatka protiv primaoca povezana s transfuzijom (reakcija imunokompetentnih limfocita prenijetih transfuzijom na primaoca) zabilježena je nakon transfuzije krvi koja nije tretirana zračenjem bolesnicima na liječenju fludarabinom. Zabilježena je veća učestalost smrtnih ishoda kao posljedice te bolesti. Stoga, kako bi se rizik od reakcija presatka na primatelja povezanih s transfuzijom sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnici koji trebaju primiti transfuziju krvi, a koji dobivaju ili su dobivali terapiju fludarabinom, trebaju primiti samo krv tretiranu zračenjem.

Rak kože

Pogoršanje ili ponovna pojava kanceroznih kožnih lezija kao i razvoj raka kože zabilježen je kod nekih bolesnika tokom ili nakon liječenja fludarabinom.

Narušeno zdravstveno stanje

U bolesnika s narušenim zdravstvenim stanjem fludarabin treba primjenjivati s oprezom i to nakon pažljive analize rizika i koristi. To se posebno odnosi na bolesnike s teškim oštećenjem funkcije koštane srži (trombocitopenija, anemija i/ili granulocitopenija), imunodeficijencijom ili oportunističkim infekcijama u anamnezi.

Smanjena funkcija bubrega

Ukupni klirens glavnog metabolita u plazmi, 2-F-ara-A, u korelaciji je s klirensom kreatinina, što upućuje na značaj izlučivanja putem bubrega. Kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega zabilježena je veća ukupna izloženost organizma (AUC metabolita 2F-ara-A). Klinički podaci o bolesnicima sa smanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <70 ml/min) su ograničeni.

Fludarabin se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina između 30 i 70 ml/min), dozu treba

smanjiti za 50 % i bolesnike pažljivo nadzirati (vidi dio 4.2). Liječenje fludarabinom je kontraindikovano ako je klirens kreatinina < 30 ml/min (vidi dio 4.3).

Stariji bolesnici

Budući da su podaci o primjeni fludarabina kod starijih bolesnika (> 75 godina) ograničeni, potreban je oprez tokom njegove primjene kod tih bolesnika. (vidjeti 4.2.).

Kod bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, klirens kreatinina treba izmjeriti prije početka liječenja (vidjeti „Oštećenje funkcije bubrega“ i dio 4.2).

Trudnoća

Pokazalo se da je fludarabinofosfat genotoksičan. Takođe se pokazalo da je fludarabin fosfat i embriotoksičan i fetotoksičan kod zečeva i pacova (vidjeti dijelove 5.3). Fludarabin Pliva može oštetiti fetus kada se daje trudnicama. Stoga se Fludarabin Pliva ne smije koristiti tokom trudnoće osim ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Žene u reproduktivnom periodu koje primaju Fludarabin Pliva treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i da odmah obavijeste ljekara ako se to dogodi (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Kontracepcija

Zbog genotoksičnog rizika od fludarabinofosfata, žene u reproduktivnom periodu moraju preduzeti efikasne kontracepcijske mjere tokom i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka terapije. Pacijenti muškog pola moraju koristiti efikasne metode kontracepcije i mora im se savjetovati im da izbjegavaju očinstvo dok primaju Fludarabin Pliva, i najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Vakcinacija

Tokom i nakon liječenja fludarabinom treba izbjegavati vakcinaciju živim vakcinama.

Opcije ponovnog liječenja nakon inicijalne terapije fludarabinom

Prelaz s početne terapije fludarabinom na hlorambucil kod bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje fludarabinom treba izbjegavati jer većina bolesnika otpornih na fludarabin pokazala otpornost i na hlorambucil.

Ostali sastojci

Svaka bočica Fludarabin Pliva 25 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg), tj zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju primjene fludarabina u kombinaciji s pentostatinom (deoksikoformicin) u terapiji refraktorne hronične limfocitne leukemije (KLL) pojavila se neprihvatljivo visoka učestalost smrtonosnog toksičnog djelovanja na pluća. Stoga se ne preporučuje primjena fludarabina u kombinaciji s pentostatinom.

Dipiridamol i drugi inhibitori unosa adenzina mogu smanjiti terapijski učinak fludarabina.

Kliničke studije i *in vitro* ispitivanja su pokazali da su tokom istovremene primjene fludarabina s citarabinom vršne intracelularne koncentracije i intracelularna izloženost Ara-CTP-u (aktivni metabolit citarabina) povećane u leukemijskim satnicama. Plazmatske koncentracije Ara-C-a i brzina eliminacije nisu bili promijenjeni.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Fertilitet

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju biti obaviještene o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Zbog genotoksičnog rizika od fludarabinofosfata žene u reproduktivnom periodu moraju preduzeti efikasne kontracepcijske mjere tokom i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka terapije. Pacijenti muškog pola moraju koristiti efikasne metode kontracepcije i savjetovati im izbjegavanje očinstva dok primaju Fludarabin Pliva i najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi fludarabina kod trudnica.

Pokazalo se da je fludarabinofosfat genotoksičan. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Fludarabin Pliva može uzrokovati oštećenje fetusa kada se daje

trudnicama. Stoga se Fludarabin Pliva ne smije koristiti tokom trudnoće, osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje potencijalne rizike za fetus.

Ženama u reproduktivnom periodu koje primaju Fludarabin Pliva treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i da odmah obavijeste ljekara ako se to dogodi (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se fludarabin i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko.

Ipak, postoje neklinički podaci da se fludarabinfosfat i/ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko.

Zbog mogućnosti ozbiljnih neželjenih reakcija na Fludarabin Pliva kod dojenčadi, lijek Fludarabin Pliva je kontraindikovano za vrijeme dojenja (vidi dio 4.3).

Plodnost

Fludarabin Pliva utiče na plodnost i kod muškaraca i kod žena. Prije liječenja lijekom Fludarabin Pliva, pacijentima koji planiraju trudnoću savjetuje se da potraže genetsko savjetovanje. Prije liječenja lijekom Fludarabin Pliva, muški pacijenti moraju potražiti savjet o mogućnostima čuvanja sperme.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada na mašinama

Fludarabin može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama s obzirom da se tokom njegove primjene mogu javiti umor, slabost, poremećaji vida, konfuzija, uznemirenost i napadi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sugurnosnog profila

Temeljeno na kliničkom iskustvu, najčešće nuspojave uključuju: mijelosupresiju (neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju), infekciju - uključujući upalu pluća, kašalj, vrućicu, umor, slabost, mučninu, povraćanje i proljev. Ostale često zabilježene nuspojave uključuju zimicu, edem, iscrpljenost, perifernu neuropatiju, smetnje vida, anoreksiju, mukozitis, stomatitis i kožni osip. Ozbiljne oportunističke infekcije pojavile su se kod bolesnika liječenih fludarabinom. Zabilježeni su smrtni ishodi kao posljedica ozbiljnih nuspojava.

Tabelarni popis nuspojava

Niže navedene su nuspojave koje su bile povezane s upotrebom lijeka, a razvrstane su sukladno MedDRA-i. Njihova učestalost temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja neovisno o uzročnoj povezanosti s fludarabinom. Rijetke nuspojave većinom su zapažene nakon stavljanja gotovog lijeka u promet.

Sistemna klasifikacija organa	Vrlo česte nuspojave (≥ 1/10)	Česte nuspojave (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje česte nuspojave (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetke nuspojave (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Infekcije i infestacije	infekcije/ oportunističke infekcije (poput latentne virusne reaktivacije, npr. progresivne multifokalne leukoencefalopaije, virusa herpes zoster, EpsteinBarrova virusa), upala pluća			limfoproliferativni poremećaji (povezani s EBVom)

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme		mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija (većinom povezani s prijašnjom, istodobnom ili naknadnom terapijom alkilirajućim agensima, inhibitorima topoizomerase ili radijacijom)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija, anemija, trombocitopenija	mijelosupresija		
Poremećaji imunološkog sistema			autoimuni poremećaji (uključujući hemolitičku anemiju, Evansov sindrom, trombocitopeničnu purpuru, stečenu hemofiliju i pemfigus)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	sindrom tumorske lize (uključujući prestanak rada bubrega, metaboličku acidozu, hiperkalemiju, hipokalcemiju, hiperurikemiju, hematuriju, uratnu kristaluriju i hiperfosfatemiju)	
Poremećaji nervnog sistema		periferna neuropatija	smetenost	koma, konvulzije, uznemirenost
Poremećaji oka		poremećaji vida		sljepoća, optički neuritis, optička neuropatija
Srčani poremećaji				prestanak rada srca, aritmija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj		plućna toksičnost (uključujući plućnu fibrozu, pneumonitis i dispneju)	
Poremećaji probavnog sistema	povraćanje, proljev, mučnina	stomatitis	gastrointestinalno krvarenje, poremećene vrijednosti enzima gušterače	
Poremećaji jetre i žuči			poremećene vrijednosti enzima jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip		Rak kože, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom),

				Stevens-Johnsonov sindrom
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, iscrpljenost, slabost	edem, mukozitis, zimica, opća slabost		

Naveden je najprikladniji MedDRA termini za opisivanje određene nuspojave.

Sinonimi ili povezani pojmovi nisu navedeni, ali treba uzeti u obzir. Ovi pojmovi su navedeni u MedDRA verziji 12.0.

Unutar svake skupine učestalost neželjenih dejstva je predstavljena u cilju smanjenja ozbiljnosti.

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka na tržište sa nepoznatom učestalošću

- Poremećaji nervnog sistema
 - cerebralna hemoragija
 - leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4)
 - akutna toksična leukoencefalopatija (vidjeti dio 4.4)
 - sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti dio 4.4)
- Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
 - plućno krvarenje
- Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema
 - hemoragijski cistitis

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Visoke doze fludarabina povezuju se s leukoencefalopatijom, akutnom toksičnom leukoencefalopatijom ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Simptomi mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, napade, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmijenjeni osjeti te fokalni neurološki deficiti. Dodatne nuspojave mogu uključivati optički neuritis i papilitis, smetenost, pospanost, uznemirenost, paraparezu/kvadriparezu, mišićne spazme i inkontinenciju, ireverzibilnu toksičnost na centrilni nervni sistem što je karakterizirano odgođenom sljepoćom, komom i smrću. Visoke doze takođe se povezuju s teškom trombocitopenijom i neutropenijom zbog supresije koštane srži.

Nije poznat specifičan antidot u slučaju predoziranja fludarabinom. Terapija se sastoji od prekida davanja lijeka i simptomatske terapije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina: Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; Antineoplastici (Citostatici); Antimetaboliti; Analizi purina.

ATK oznaka: L01BB05

Mehanizam djelovanja

Fludarabin Pliva sadrži fludarabinfosfat, vodotopivi fluorinirani nukleotidni analog antivirusnog sredstva vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A) koji je razmjerno otporan deaminiranju putem adenozin deaminaze.

Fludarabinfosfat se brzo defosforilira u 2F-ara-A, koji apsorbiraju stanice i zatim intracelularno fosforiliraju putem deoksicitidin kinaze u aktivni trifosfat, 2F-ara-ATP. Pokazalo se da taj metabolit inhibira ribonukleotidnu reduktazu, DNK polimerazu α/δ i ε, DNK-primazu i DNK ligazu te tako inhibira sintezu DNK. Nadalje, pojavljuje se djelimična inhibicija RNK polimeraze II te time posljedična redukcija u sintezi proteina.

Dok su još neki aspekti mehanizma djelovanja 2F-ara-ATP-a nejasna, pretpostavlja se da uticaj na DNK, RNK i sintezu proteina doprinosi inhibiciji rasta stanica putem inhibicije DNK sinteze, što je dominantni učinak. Dodatno, *in vitro* studije zabilježile su da izloženost KLL limfocita spoju 2F-ara-A izaziva opsežnu DNK fragmentaciju te smrt stanice koja je karakteristična za apoptozu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Faza III kliničkog ispitivanja kod bolesnika s prethodno neliječenom B-hroničnom limfocitnom leukemijom poređenjem terapija fludarabinom nasuprot hlorambucilu (40 mg/m² tokom 4 nedjelje) kod 195, odnosno 199 bolesnika pokazala je sljedeći ishod: statistički značajno višu sveukupnu remisiju i potpunu remisiju nakon terapije prve linije fludarabinom u poređenju s hlorambucilom (61,1% vs. 37,6% odnosno 14,9% vs. 3,4%); statistički značajno duže vrijeme remisije (19 vs. 12,2 mjeseci) te duže vrijeme do progresije (17 vs. 13,2 mjeseci) za bolesnike u skupini liječenih fludarabinom. Srednje vrijeme preživljavanja dvije skupine bolesnika bilo je 56,1 mjeseci za bolesnike liječene fludarabinom te 55,1 mjeseci za bolesnike liječene hlorambucilom, a statistički neznačajna razlika vidljiva je i u statusu bolesnika. Udio bolesnika u kojih su zabilježene toksične reakcije komparabilan je između bolesnika liječenih fludarabinom (89,7%) i bolesnika liječenih hlorambucilom (89,9%). Dok razlika u sveukupnoj učestalosti hematološke toksičnosti između dvije liječene skupine nije bila značajna, u značajno većeg udjela bolesnika liječenih fludarabinom zabilježena je toksičnost bijelih krvnih stanica (p=0,0054) i limfocita (p=0,0240) nego kod bolesnika liječenih hlorambucilom. Udio bolesnika u kojih je zabilježena mučnina, povraćanje i proljev bio je značajno niži u skupini liječenoj fludarabinom (p<0,0001, p<0,0001 odnosno p=0.0489) nego u skupini bolesnika liječenih hlorambucilom. Hepatotoksičnost je takođe zabilježena u značajno manjem udjelu (p=0,0487) u skupini bolesnika koja je liječena fludarabinom nego u skupini bolesnika liječenih hlorambucilom.

Kod bolesnika koji su početno reagovali na terapiju fludarabinom postoji mogućnost ponovnog odgovora na monoterapiju fludarabinom.

Randomizirano ispitivanje fludarabina vs. ciklofosamid, adriamicin (doksorubicin) i prednizon (CAP) kod 208 bolesnika s KLL Binet stadijem B i C dali su sljedeće rezultate, u podskupini od 103 prethodno liječenih bolesnika: sveukupna remisija i potpuna remisija bila je viša kod fludarabina u poređenju s CAP-om (45% vs. 26% odnosno 13% vs. 6%); trajanje remisije i sveukupno preživljavanje slični su i za fludarabin i za CAP. Unutar ugovorenog razdoblja liječenja od 6 mjeseci broj smrtnih slučajeva bio je 9 (fludarabin) vs. 4 (CAP).

Naknadne analize koje su koristile podatke do 6 mjeseci nakon početka liječenja našle su razliku između krivulja preživljavanja nakon liječenja fludarabinom i CAP-om u korist CAP-a u podskupini prethodno liječenih bolesnika u Binet-stadiju C.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Plazmatska i urinarna farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A)

Farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A) ispitivana je nakon intravenske primjene brзом bolus injekcijom i kratkotrajnom infuzijom te nakon kontinuirane infuzije fludarabin fosfata (fludarabin, 2F-ara-AMP).

Nema jasne korelacije između farmakokinetike 2F-ara-A i učinkovitosti terapije kod bolesnika s karcinomom.

Pojava neutropenije i promjene u hematokritu pokazale su da citotoksičnost fludarabinfosfata smanjuje hematopoezu ovisno o dozi.

Distribucija i metabolizam

2F-ara-AMP je vodotopivi predlijek, koji se brzo i kvantitativno defosforilira u ljudskom organizmu u nukleozid fludarabina (2F-ara-A).

Drugi metabolit 2F-ara-hipoksantin, koji predstavlja glavni metabolit kod psa, zapažen je kod ljudi samo u maloj količini.

Nakon jednokratne infuzije od 25 mg 2F-ara-AMP po m² kod bolesnika koji boluju od karcinoma tokom 30 minuta, 2F-ara-A dosegla je najvišu koncentraciju u plazmi od 3,5 - 3,7 μM nakon okončanja infuzije. Odgovarajuće razine 2F-ara-A nakon pete doze pokazale su umjereno nakupljanje s prosječnim najvišim razinama od 4,4 - 4,8 μM na kraju infuzije. Tokom petodnevnog terapijskog plana 2F-ara-A razine u plazmi povišene su za otprilike faktor 2. Nakupljanje 2F-ara-A tokom nekoliko terapijskih ciklusa može se isključiti. Postmaksimalne razine smanjile su se u tri dispozicijske faze s početnim vremenom polu-života od otprilike 5 minuta, srednjim vremenom polu-života od 1-2 sata, te konačnim vremenom polu-života od otprilike 20 sati.

Upoređivanje farmakokinetike 2F-ara-A između više studija pokazalo je srednju vrijednost ukupnog plazmatskog klirensa (CL) od 79 ± 40 ml/min/m² (2.2 ± 1.2 ml/min/kg) i srednji volumen distribucije (V_{ss}) od 83 ± 55 l/m² (2.4 ± 1.6 l/kg). Podaci su pokazali visoku individualnu varijabilnost. Razine 2F-ara-A u plazmi i područja ispod vremenske krivulje razine plazme povećale su se linearno s dozom, dok su vremena polu-života, klirens plazme i volumeni distribucije ostali konstantni, neovisno o dozi ukazujući na linearno ponašanje kinetike.

Eliminacija

2F-ara-A uglavnom se izlučuje putem bubrega. Od 40 do 60% ukupne intravenski primjenjene doze izlučeno je u urinu. Ispitivanja ravnoteže mase u pokusnih životinja s ³H-2F-ara-AMP pokazala je potpuni prolaz radioaktivno obilježenih supstanci u urin.

Karakterističnost kod pacijenata

Pojedini slučajevi s oštećenom funkcijom bubrega pokazali smanjeni potpuni tjelesni klirens, ukazujući na potrebu smanjenja doze. In vitro ispitivanja na proteinima ljudske plazme nisu pokazala naglašenu sklonost vezivanja 2F-ara-A na proteine.

Stanična farmakokinetika fludarabin-trifosfata

2F-ara-A aktivno se prenosi u leukemijske stanice, gdje se refosforilira u monofosfat te nakon toga i u di- i trifosfat. Trifosfat 2F-ara-ATP glavni je intracelularni metabolit i jedini je metabolit za koji se zna da ima citotoksično djelovanje. Maksimalne razine 2F-ara-ATP u leukemijskim limfocitima u KLL bolesnika zamijećene su prosječno nakon 4 sata i pokazale su značajne varijacije vršne koncentracije sa srednjom vrijednosti od otprilike 20 μM. Razine 2F-ara-ATP u leukemijskim stanicama su uvijek znatno više od maksimalnih koncentracija 2F-ara-A u plazmi, što ukazuje na nakupljanje na ciljnim mjestima. In vitro inkubacija leukemijskih limfocita pokazala je linearnu povezanost između izvanstaničnog izlaganja 2F-ara-A (rezultat koncentracije 2F-ara-A i trajanja inkubacije) te unutarstaničnog obogaćenja s 2F-ara-ATP-om. Eliminacija 2F-ara-ATP-a iz ciljnih stanica pokazuje srednju vrijednost vremena polu-života od 15 i 23 sata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

U ispitivanjima akutne toksičnosti pojedinačne doze fludarabinfosfata izazvale su teške intoksikacijske simptome ili smrt u dozama otprilike dva puta većim od terapijskih. Kao što se i očekuje od citotoksične tvari, zahvaćeni su koštana srž, limfni organi, gastrointestinalna sluznica, bubrezi i muške spolne žlijezde. Kod bolesnika su teške nuspojave zabilježene u dozama koje su bliže preporučenoj terapijskoj dozi (faktor 3 do 4) uključujući tešku neurotoksičnost djelimično sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.9).

Ispitivanja sistemske toksičnosti koja su uslijedila nakon ponovljene primjene fludarabinfosfata takođe su pokazala očekivane učinke doza većih od početne na brzo proliferirajuća tkiva. Težina morfoloških manifestacija povećavala se s povećanjem doze i trajanjem doziranja, a zapažene promjene općenito se smatraju reverzibilnima. U pravilu, dostupno iskustvo s terapijskom primjenom fludarabina upućuje

na usporedivi toksikološki profil kod ljudi, iako su kod bolesnika zabilježene dodatne nuspojave, kao što je neurotoksičnost (vidjeti dio 4.8).

Embriotoksičnost

Rezultati ispitivanja embriotoksičnosti pri intravenskoj primjeni kod štakora i kunića ukazuju na embrioletalni i teratogeni potencijal fludarabinfosfata, čija su posljedica malformacije kostiju, gubitak tjelesne težine fetusa i pobačaj. S obzirom na male sigurnosne granice između teratogenih doza kod životinja i ljudske terapijske doze te zbog analogije s ostalim antimetabolitima za koje se pretpostavlja da djeluju na proces diferencijacije, terapijska primjena fludarabinom povezana je s relevantnim rizikom od teratogenih učinaka kod ljudi (vidjeti dio 4.6).

Genotoksični potencijal, tumorogenost

Pokazalo se da fludarabinfosfat uzrokuje oštećenje DNK-a u testu izmjene sestrinskih hromatida, izaziva hromosomske aberacije u in vitro citogenetskom ispitivanju te da povećava razinu mikronukleusa u in vivo testu mikronukleusa kod miša, ali je negativan u ispitivanjima mutacije gena te dominantnim letalnim testovima kod muških miševa. Dakle, zapažen je mutageni potencijal u somatskim stanicama, ali se nije pokazao u spolnim stanicama.

Poznato djelovanje fludarabinfosfata na razini DNK i rezultati testa mutagenosti osnova su sumnje na tumorogeni potencijal. Nisu provedena ispitivanja na životinjama direktno povezana s pitanjem tumorogenosti jer se sumnja na povećani rizik nastanka sekundarnih tumora zbog liječenja fludarabinom može potvrditi isključivo epidemiološkim podacima.

Lokalna podnošljivost

Prema podacima dobivenim tokom ispitivanja na životinjama nakon intravenske primjene fludarabinfosfata ne treba očekivati znatniju lokalnu iritaciju na mjestu injiciranja. Čak i ako je injekcija dana na pogrešno mjesto, nije zapažena značajna lokalna iritacija nakon paravenske, intraarterijske te intramuskularne primjene vodene otopine koja sadržava 7,5 mg fludarabinfosfata/ml.

Sličnost zapaženih lezija u gastrointestinalnom traktu nakon intravenskog ili želučanog doziranja u ispitivanjima na životinjama govori u prilog pretpostavci da je enteritis prouzročen fludarabinfosfatom sistemski učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

manitol;
natrij hidroksid;
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

U odsutnosti studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6

6.3 Rok trajanja

Bočica prije otvaranja

3 godine

Nakon razrjeđenja

Spremnik s razrijeđenom otopinom	Otopina za razrjeđivanje	Koncentracija	Rok trajanja razrijeđene otopine
Infuzijska vrećica (Non-PVC)	0.9% otopina natrijevog hlorida	0.3 - 6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili pri sobnim uslovima (sobna temperatura/svjetlo)
	5% otopina glukoze	0.3 - 6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili pri sobnim uslovima (sobna temperatura/svjetlo)
	0.9% otopina	0.3 - 6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od

Staklena boca	natrijevog klorida		2-8 °C) ili pri sobnim uslovima (sobna temperatura/svjetlo)
	5% otopina glukoze	0.3 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili pri sobnim uslovima (sobna temperatura/svjetlo)
		6 mg/ml	5 dana u hladnjaku (pri temperaturi od 2-8 °C) ili 3 dana pri sobnim uslovima (sobna temperatura/svjetlo)

Hemijska i fizička stabilnost otopine pripremljene za injekciju ili infuziju je dokazana do:

S mikrobiološkog stanovišta otopinu treba iskoristiti odmah. Ako se ne iskoristi odmah, odgovornost za vrijeme i način pohrane prije upotrebe snosi korisnik, a uobičajeno to ne bi smjelo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 to 8 °C, osim ako se razrjeđivanje vršilo na mjestu kontrolisanih i validiranih aseptičkih uslova.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C) u originalnom pakovanju.
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tip I staklena bočica koja sadrži 2 ml otopine s bromobutil gumenim čepom, aluminijskim prstenom i polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Razrjeđenje

Potrebna doza (izračunata na osnovi bolesnikove tjelesne površine) se stavi u štrcaljku.

Za intravensku bolus injekciju ta se doze dalje razrijedi u 10 ml fiziološke otopine.

Alternativno, za infuziju, potrebna doza se može razrijediti u 100 ml fiziološke otopine i primjenjivati tokom 30 minuta.

U kliničkim studijama, fludarabin se razrjeđivao u 100 ml ili 125 ml 5%-tne glukoze ili fiziološkoj otopini.

Provjera prije upotrebe

Samo se čista i bezbojna otopina bez čestica može upotrijebiti. Lijek se ne smije primijeniti u slučaju neispravnog spremnika.

Rukovanje i odlaganje

Trudnice ne smiju rukovati fludarabinom.

Treba poštovati postupke pravilna rukovanja i odlaganja. Pri rukovanju i odlaganju potreban je oprez sukladan uputama za upotrebu citotoksičnih lijekova.

Preporučuje se upotreba gumenih rukavica i zaštitnih naočala kako bi se izbjeglo izlaganje u slučaju loma bočice ili drugog slučajnog razlijevanja. Ako otopina dođe u dodir s kožom ili sluznicom to područje treba dobro oprati velikim količinama vode i sapuna. U slučaju kontakta s očima, treba ih detaljno isprati obilnim količinama vode. Treba izbjegavati izloženost udisanju.

Lijek je samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. Proizvođač gotovog lijeka

(administrativno sjedište):

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka

(mjesta puštanja lijeka u promet):

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

i

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5. P.O. Box 552, 2003RN Haarlem, Holandija

Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8.Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:

04-07.3-2-9087/23 od 09.07.2024. godine

Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka:

20.02.2025.