

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fludarabin Ebewe® 50 mg/2 mL koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

INN: fludarabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica od 2 mL sadrži 50 mg fludarabin-fosfata

1 mL rekonstituisanog rastvora sadrži 25 mg fludarabin-fosfata

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju

Bistar, bezbojni ili skoro bezbojni rastvor

pH vrednost: 7,3 – 7,7

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje hronične limfocitne leukemije B-ćelija (*chronic lymphocytic leukaemia* – HLL) kod pacijenata sa dovoljnim rezervama koštane srži.

Prva linija terapije lekom fludarabin fosfat treba da bude inicirana samo kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću, Rai stadijum III/IV (Binet stadijum C) ili Rai stadijum I/II (Binet stadijum A/B) kada pacijenti imaju simptome povezane sa bolešću ili dokaze o progresiji bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza fludarabin-fosfata je 25 mg/m² površine tela, i ona se daje jednom dnevno 5 dana uzastopno na svakih 28 dana intravenskim putem.

Potrebna doza (izračunata na osnovu površine tela pacijenta) pripremljenog rastvora se uvuče u špric. Za intravensku bolus injekciju, ova doza se dalje razblaži sa 10 mL 0,9 % natrijum-hlorida. Alternativno, za infuziju se potrebna doza može razblažiti sa 100 mL 0,9 % natrijum-hlorida i primeniti u infuziji u trajanju od oko 30 minuta.

Trajanje terapije zavisi od ostvarenog uspeha terapije i podnošljivosti leka.

Preporučuje se da se kod HLL pacijenata fludarabin fosfat daje dok se ne postigne odgovor (kompletna ili parcijalna remisija, obično 6 ciklusa), a onda primenu leka treba prekinuti.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Doze bi trebalo da budu prilagođene pacijentima sa smanjenom renalnom funkcijom. Ako je klirens kreatina između 30 mL/min i 70 mL/min, dozu treba smanjiti do 50% i treba vršiti neprekidan hematološki nadzor kako bi se procenila toksičnost (videti odeljak 4.4).

Lečenje fludarabinom je kontraindikovano ako je klirens kreatinina <30mL/min (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Podaci vezani za upotrebu fludarabin-fosfata kod pacijenata sa hepatičkim oštećenjem nisu poznati. U ovoj grupi pacijenata fludarabin fosfat bi trebalo oprezno koristiti.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost fludarabin-fosfata kod dece ispod 18 godina nije utvrđena. Stoga se kod dece ne preporučuje njegovo korišćenje.

Stariji pacijenti

S obzirom da su podaci o korišćenju fludarabin-fosfata kod starijih (> 75 godina) ograničeni, pri davanju leka fludarabin fosfat ovim pacijentima treba biti pažljiv.

Kod pacijenata starijih od 65 godina, klirens kreatinina trebalo bi izmeriti, pogledajte „Pacijenti sa oštećenjem bubrega“, i odeljak 4.4.

Način primene

Lek fludarabin-fosfat treba davati pod nadzorom lekara specijaliste sa iskustvom u korišćenju antineoplastične terapije.

Jasno se preporučuje da se lek fludarabin-fosfat daje samo intravenski. Nisu zabeleženi slučajevi kod kojih jepri korišćenju leka fludarabin fosfat paravenski došlo do teških lokalnih neželjenih reakcija. Međutim, nenamernu paravenska primenu, potrebno je izbegavati.

Mere opreza pri rukovanju lekom

Za uputstvo o rukovanju i rekonstituciji leka pre primene pogledati odeljak 6.6

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Oštećenje bubrega sa klirensom kreatinina < 30 mL/min.
- Dekompenzovana hemolitička anemija.
- Laktacija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mijelosupresija

Teška supresija koštane srži, posebno anemija, trombocitopenija i neutropenija, prijavljeni su kod pacijenata lečenih fludarabin-fosfatom. U fazi I studije intravenske primene, obavljenoj na odraslim pacijentima koji boluju od solidnog tumora prosečno vreme do najniže vrednosti bilo je 13 dana (kretalo se u opsegu 3-25 dana) za granulocite i 16 dana (od 2-32 dana) za trombocite. Većina pacijenata imala je hematološke poremećaje pre početka lečenja ili kao posledicu same bolesti ili kao posledicu prethodne mijelosupresivne terapije.

Može se videti kumulativna mijelosupresija. Dok je mijelosupresija indukovana hemoterapijom često reverzibilna, primena fludarabin-fosfata zahteva pažljivo hematološko praćenje.

Fludarabin-fosfat je moćan antineoplastik sa potencijalno značajnim toksičnim neželjenim dejstvima. Pacijente koji su na terapiji ovim lekom treba pažljivo pratiti zbog hematološke i nehematološke toksičnosti. Preporučuje se periodična analiza periferne krvne slike radi otkrivanja razvoja anemije, neutropenije i trombocitopenije .

Nekoliko slučajeva trolinijske hipoplazije ili aplazije koštane srži koja je dovela do pancitopenije, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljena je kod odraslih pacijenata. Dužina trajanja klinički značajne citopenije u prijavljenim slučajevima kretala se u rasponu od oko 2 meseca do oko godinu dana. Ove epizode dešavale su se kod prethodno lečenih ili nelečenih pacijenata.

Kao i kod drugih citotoksičnih lekova, treba biti obazriv pri korišćenju fludarabin-fosfata prilikom razmatranja budućih uzimanja uzoraka matičnih ćelija hematopoeze.

Poremećaji autoimunskog sistema

Bez obzira na eventualnu prethodnu istoriju autoimunskog procesa ili rezultata *Coombs*-ovog testa, autoimunske poremećaji koji mogu ugroziti život, a ponekad dovesti i do fatalnog ishoda (videti odeljak 4.8) opisani su tokom i posle terapije lekom fludarabin-fosfat. Kod većine pacijenata koji su imali hemolitičku anemiju razvio se rekurentan hemolitički proces posle ponovnog lečenja fludarabin-fosfatom. Pacijenti lečeni lekom fludarabin-fosfatom treba da budu pažljivo praćeni kako bi se uočili znaci hemolize.

U slučaju pojave hemolize, preporučuje se prekid terapije lekom fludarabin-fosfat. Transfuzija krvi (ozračene, videti u daljem tekstu) i adrenokortikoidni preparati su najčešće mere lečenja autoimunske hemolitičke anemije.

Neurotoksičnost

Efekte hronične primene fludarabin-fosfata na centralni nervni sistem nisu poznati. Međutim, pacijenti su dobro podnosili preporučene doze u nekim studijama u kojima je terapija relativno dugo sprovedena (do čak 26 terapijskih ciklusa).

Pacijente treba pažljivo posmatrati u cilju uočavanja znakova neuroloških dejstava.

Kada se koristi u velikim dozama, u studijama sa povećanjem doze, kod pacijenata sa akutnom leukemijom, primena leka fludarabin-fosfata intravenskim putem bila je udružena sa teškim neurološkim efektima, uključujući slepilo, komu ili smrtni ishod. Simptomi su se pojavljivali u periodu od 21. do 60. dana od poslednje doze. Ova teška toksičnost centralnog nervnog sistema pojavila se kod 36% pacijenata lečenih sa intravenskim dozama oko četiri puta većim ($96 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ tokom 5-7 dana) nego doze preporučene za lečenje HLL . Kod pacijenata koji su primali terapiju u dozama koje se proporučuju za HLL, do teške toksičnosti centralnog nervnog sistema dolazilo je retko (koma, epinapadi, uznemirenost) ili povremeno (konfuzija) (videti odeljak 4.8).

Prema postmarketinškom iskustvu prijavljeno je da se neurotoksičnost javlja ranije ili kasnije nego što je zabeleženo u kliničkim studijama.

Primena leka fludarabin-fosfat može se povezati sa leukoencefalopatijom (LE), akutnom toksičnom leukoencefalopatijom (ATL) ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS).

One se mogu javiti:

- pri preporučenoj dozi
- kada se fludarabin-fosfat primenjuje nakon ili u kombinaciji sa lekovima za koje se zna da su povezani sa LE-om, ATL-om ili RPLS-om,
- ili kada se fludarabin fosfat daje pacijentima sa drugim faktorima rizika kao što su kranijalno zračenje ili zračenje celog tela, transplantacija hematopoetskih ćelija, bolest „reakcija odbacivanja transplantata” povezana sa, oštećenje bubrega ili hepatska 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, izmenjena čula, kao i fokalni neurološki deficiti. Dodatna neželjena dejstva mogu uključivati optički neuritis i papilitis, stanje konfuzije, 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, lečenje fludarabinom treba obustaviti. Pacijenti treba da budu praćeni uz odgovarajuće dijagnostičke metode (radiografisanja mozga, poželjno pomoću MRsnimanja). Ako se dijagnoza potvrdi, lečenje fludarabin-fosfatom treba trajno prekinuti.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je kod pacijenata sa HLL sa velikim tumorskim opterećenjem S obzirom da fludarabin-fosfat može izazvati terapijski odgovor već u prvoj nedelji lečenja, treba preduzeti mere predostrožnosti kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja ove komplikacije, a za ove pacijente hospitalizacija može biti preporučena tokom prvog ciklusa lečenja.

Reakcija odbacivanja transplantata (reakcija organizma na graft) povezana sa transfuzijom (GVHD)

Reakcija odbacivanja transplantata (reakcija organizma na graft) povezana sa transfuzijom - GVDH (engl. *graft-versus-host disease*) (reakcija domaćina na transfuziju imunskikompetentnih limfocita) primećena je posle transfuzije neozačnom krvi kod pacijenata koji su lećeni fludarabin-fosfatom. Fatalni ishod kao posledica ove reakcije zabeležen je u veoma velikom broju slučajeva. Stoga, da bi se rizik od reakcije odbacivanja transplantata povezane sa transfuzijom, sveo na najmanju moguću meru, pacijenti kojima je potrebna transfuzija krvi i koji primaju ili su primali terapiju lekom fludarabin-fosfat treba da primaju samo ozračenu krv.

Karcinom kože

Pogoršanje ili razbuktavanje postojećih kožnih kancerskih lezija, kao i pojava novog kancera kože, prijavljen je kod nekih pacijenata u toku terapije ili posle primene leka fludarabin-fosfat.

Poremećaj opšteg zdravstvenog stanja

Kod pacijenata čije je zdravstveno stanje narušeno, fludarabin-fosfat treba primenjivati oprezno i nakon pažljive procene odnosa rizika i koristi. Ovo se posebno odnosi na pacijente sa teškim poremećajima funkcije koštane srži (trombocitopenija, anemija i/ili granulocitopenija), imunodeficijencijom ili na one kod kojih postoje anamnestički podaci o oportunističkim infekcijama.

Oštećenje bubrežne funkcije

Ukupni telesni klirens osnovnog plazma metabolita u plazmi 2-F-ara-A je u korelaciji sa klirensom kreatinina, čime se pokazuje značaj renalnog puta izlučivanja radi eliminacije jedinjenja. Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega zabeležen je porast ukupne telesne izloženosti (PIK od 2F-ara-A). Dostupni klinički podaci o korišćenju leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <70 mL/min) su ogranićeni.

Fludarabin-fosfat se mora oprezno primenjivati kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 70 mL/min) dozu treba smanjiti do 50% a pacijenta treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.2). Kada je vrednost klirensa kreatinina < 30 mL/min, kontraindikovana je primena fludarabin-fosfata (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Zbog nepostojanja potpunih podataka o primeni fludarabin-fosfata kod starijih pacijenata (> 75 godina života), treba biti posebno oprezan prilikom primene leka fludarabin fosfata kod ove populacije pacijenata (videti takođe odeljak 4.2).

Kod pacijenata starosti 65 godina ili starijih, pre zapoćinjanja terapije potrebno je izmeriti vrednosti

klirensa kreatinina, videti „Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega“, videti odeljak 4.2.

Trudnoća

Fludarabin-fosfat ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije zaista neophodno (npr. životno-ugrožavajuća stanja, nepostojanje dostupne alternativne bezbedne terapije koja ne kompromituje terapijsku korist njene primene, ako terapiju nije moguće izbeći). Lekar može uzeti u razmatranje propisivanje leka fludarabin-fosfat kod trudnica samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Za vreme terapije lekom fludarabin-fosfat, žene treba da izbegavaju mogućnost trudnoće.

Žene u reproduktivnom dobu moraju biti obaveštene o potencijalnoj opasnosti po fetus.

Kontracepcija

Žene i muškarci u reproduktivnom dobu moraju primenjivati efektivne mere kontracepcije tokom terapije fludarabin-fosfatom i najmanje šest meseci posle završetka terapije (videti odeljak 4.6).

Vakcinacija

Tokom i posle završetka terapije fludarabin-fosfatom, treba izbegavati vakcinaciju sa živim vakcinama.

Terapijske mogućnosti posle inicijalne terapije lekom fludarabin-fosfat

Prelazak sa početne terapije fludarabin-fosfatom na hlorambucil kod pacijenata kod kojih nije došlo do terapijskog odgovora na fludarabin-fosfat treba izbegavati, obzirom da je većina pacijenata koji su bili rezistentni na lek fludarabin-fosfat, pokazala rezistenciju i na hlorambucil.

Pomoćne supstance:

Svaka bočica leka Fludarabin Ebewe od 50 mg/2mL, koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. u suštini je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kliničkim ispitivanjima u kojima je korišćen fludarabin-fosfat intravenski u kombinaciji sa pentostatinom (deoksikoformicinom) za lečenje refraktorne hronične limfocitne leukemije (*chronic lymphocytic leukaemia* HLL), zabeležena je neprihvatljivo visoka učestalost fatalne plućne toksičnosti. Stoga se korišćenje leka fludarabin-fosfata u kombinaciji sa pentostatinom ne preporučuje.

Dipiridamol i ostali inhibitori preuzimanja adenoza mogu smanjiti terapijsku efikasnost leka fludarabin-fosfat.

Kliničke studije i *in vitro* eksperimenti pokazali su da su se tokom upotrebe fludarabin-fosfata u kombinaciji sa citarabinom intracelularna maksimalna koncentracija i intracelularna izloženost Ara-CTP (aktivni metabolit citarabina) povećali kod ćelija leukemije.

To nije uticalo na koncentracije Ara-C u plazmi niti na stopu eliminacije Ara-CTP.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Žene u reproduktivnom periodu moraju biti upoznate sa potencijalnim rizikom za fetus.

Seksualno aktivni muškarci i žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasne kontraceptivne mere tokom i bar šest meseci posle prestanka lečenja (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Preklinički podaci na pacovima pokazala su da fludarabin-fosfat i/ili njegovi metaboliti prolaze placentu. Rezultati intravenskog ispitivanja embriotoksičnosti kod pacova i zečeva ukazuju na embroletalni i teratogeni potencijal u terapijskim dozama (videti odeljak 5.3).

Postoje veoma ograničeni podaci o primeni fludarabin-fosfata kod trudnica tokom prvog trimestra trudnoće.

Fludarabin-fosfat ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije zaista neophodno (npr. životno - ugrožavajuća stanja, nepostojanje dostupne alternativne bezbedne terapije koja ne kompromituje terapijsku korist njene primene, terapija se ne može izbeći). Fludarabin-fosfat ima potencijal da ošteti fetus. Lekar može uzeti u razmatranje propisivanje leka fludarabin-fosfat kod trudnica samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se ovaj lek ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko.

Međutim, postoje preklinički podaci koji ukazuju na to da fludarabin-fosfat i/ili njegovi metaboliti prelaze iz majčine krvi u mleko.

Zbog potencijalno teških neželjenih dejstava leka fludarabin-fosfat kod odojčadi, primena fludarabin-fosfata je kontraindikovana kod dojilja (videti odeljak 4.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Fludarabin-fosfat može smanjiti sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama, s obzirom da su primećeni npr. zamor, slabost, vizuelni poremećaji, konfuzija, agitacija i konvulzije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Na osnovu iskustva sa primenom fludarabin-fosfata najčešća neželjena dejstva uključuju mijelosupresiju (neutropenija, trombocitopenija i anemija), infekcije uključujući pneumoniju, kašalj, groznicu, zamor, slabost, povraćanje i dijareju. Ostala često prijavljena neželjena dejstva uključuju drhtavicu, edem, malaksalost, perifernu neuropatiju, vizuelne smetnje, anoreksiju, mukozitis, stomatitis i kožni osip. Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se kod pacijenata lečenih fludarabin-fosfatom. Zabeleženi su i smrtni ishodi usled ozbiljnih neželjenih događaja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U donjoj tabeli prikazani su neželjeni događaji po MedDRA sistemu grupa organa (*MedDRA system organ classes* – MedDRA SOCs). Učestalost se zasniva na podacima iz kliničkih studija bez obzira na uzročno-posledičnu vezu sa fludarabin-fosfatom. Retke neželjene reakcije su uglavnom ustanovljene u periodu posle dobijanja dozvole za promet leka.

Klasa sistema organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)
-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------	---	---------------------------------------

Infekcije i infestacije	Infekcije/ Oportunističke infekcije (kao što je latentna virusna reaktivacija npr. progresivna multifokalna leukoencefalopatija, Herpes zoster virus, Epstein-Barr virus), pneumonija			Limfo-proliferativni poremećaj (povezan sa EBV)
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloidna leukemija (uglavnom povezana sa prethodnom, istovremenom ili narednom terapijom sa alkilirajućim agensima, inhibitorima topoizomerase ili zračenjem)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija, anemija, trombocitopenija	Mijelosupresija		
Poremećaji imunskog sistema			Autoimuni poremećaj (uključujući autoimunu hemolitičku anemiju, Evans-ov sindrom, trombocitopenijsku purpuru, vanbolničku pneumoniju, pemfigus)	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	Sindrom lize tumora (uključujući insuficijenciju bubrega, metaboličku acidozu, hiperkalemiju, hipokalcemiju, hiperurikemiju, hematuriju, uratnu kristaluriju, hiperfosfatemiju)	

Poremećaji nervnog sistema		Periferna neuropatija	Konfuzija	Koma, epinapadi, uznemirenost
Poremećaji oka		Poremećaji vida		Slepilo, optički neuritis, optička neuropatija
Kardiološki poremećaji				Insuficijencija srca, aritmija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj		Plućna toksičnost (uključujući plućnu fibrozu, pneumonitis, dispneju)	
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje, dijareja, mučnina	Stomatitis	Gastrointestinalno krvarenje, abnormalni enzimi pankreasa	
Hepatobilijarni poremećaji			Abnormalni hepatski enzimi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip		Kancer kože, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell</i> tipa), <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica, zamor, slabost	Edem, mukozitis, jeza, slabost		

Naveden je najadekvatniji MedDRA termin kojim se opisuje određeni neželjeni događaj. Sinonimi ili srodna stanja nisu navedena, ali ih takođe treba uzeti u obzir. Termin korišćen za prikazana neželjena dejstva zasnovan je na MedDRA verziji 12.0.

U svakoj grupi učestalosti, neželjeni efekti su prikazani prema opadajućem rasporedu prema ozbiljnosti.

Iskustva nakon stavljanja leka u promet sa nepoznatom učestalošću

- poremećaji nervnog sistema
- moždana krvarenja
- leukoencefalopatija (videti odeljak 4.4)
- akutna toksična leukoencefalopatija (videti odeljak 4.4)
- sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (videti odeljak 4.4)
- respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
- krvarenje u plućima
- poremećaji bubrega i urinarnog sistema
- hemoragični cistitis

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Velike doze leka fludarabin-fosfata 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, izmenjena čula i fokalne neurološke deficite. Dodatna neželjena dejstva mogu uključivati optički neuritis i papilitis, konfuziju, pospanost, uznemirenost, paraparezu/kvadriparezu, mišićne spazme, inkontinenciju, ireverzibilnu toksičnost centralnog nervnog sistema koju karakteriše odloženo slepilo, koma i smrt. Velike doze takođe mogu dovesti do teške trombocitopenije i neutropenije usled supresije koštane srži.

Nije poznat specifičan antidot u slučaju predoziranja lekom fludarabin-fosfat. Tretman podrazumeva prekid terapije i potpurnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; analozi purina

ATC šifra: L01BB05

Mehanizam delovanja

Fludarabin sadrži fludarabin-fosfat, hidrosolubilni fluorinisani nukleotidni analog antivirusnog leka vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenin(ara-A) koji je relativno rezistentan na deaminaciju adenozin deaminazom.

Fludarabin-fosfat se brzo defosforiliše do 2F-ara-A, koji ćelije preuzimaju a zatim se intracelularno fosforiliše pomoću doksicitidin kinaze u aktivni trifosfat, 2Fara-ATP. Ovaj metabolit inhibira ribonukleotid reduktazu, DNK polimerazu α/δi ε, DNK primazu i DNK ligazu i time sprečava sintezu DNK. Osim toga, dolazi do parcijalne inhibicije RNK polimeraze II i posledično smanjene sinteze proteina.

Iako su neki aspekti mehanizma delovanja 2F-ara-ATP i dalje nejasni, veruje se da efekti na DNK, RNK i sintezu proteina doprinose inhibiciji rasta ćelije, pri čemu je inhibicija sinteze DNK dominantni faktor. Pored toga, *in vitro* studije pokazale su da izloženost HLL limfocita 2F-ara-A podstiče ekstenzivnu fragmentaciju DNK za ćelijsku smrt karakterističnu za apoptozu.

Klinička efikasnost i bezbednost

U fazi III studije u koju su bili uključeni pacijenti sa ranijom nelečenom B-hroničnom limfocitnom leukemijom, 195 pacijenata lečeno je fludarabin fosfatom i 199 pacijenata sa hlorambucilom (40 mg/m²,

ponavljano na svake 4 nedelje) sa sledećim ishodom:.. statistički značajno viša stopa ukupnog odgovora i stopa kompletnog odgovora bila je nakon prve linije terapije sa fludarabinom u poređenju sa hlorambucilom (61,1% u odnosu 37,6% odnosno 14,9% u odnosu 3,4%); statistički značajno duže trajanje odgovora (19 meseci u odnosu 12,2 meseca) i vreme do progresije (17 u odnosu 13,2 meseca) bilo je duže u grupi pacijenata na terapiji fludarabin. Srednja vrednost preživljavanja kod ove dve grupe pacijenata bila je 56,1 meseci sa fludarabin fosfatom i 55,1 mesec sa hlorambucilom, a razlika statusa performansi takođe nije bila statistički značajna Srazmeran deo pacijenata kod kojih je zabeležena toksičnost bio je komparabilan kod pacijenata koji su primali lek fludarabin (89,7%) i pacijenata koji su primali hlorambucil, (89,9%) . Iako razlika u ukupnoj incidenci hematoloških toksičnosti nije bila značajna između ove dve terapijske grupe, kod značajno većeg procenta pacijenata koji su primali lek fludarabin javila se toksičnost leukocita ($p=0,0054$) i limfocita (0,0240) nego kod pacijenata koji su primali hlorambucil . Proporcija pacijenata kod kojih su zabeleženi mučnina, povraćanje i dijareja bio je značajno manji kod grupe koja je primala fludarabin ($p<0,0001$, $p<0,0001$ odnosno $p=0,0489$), nego kod grupe pacijenata koja je primala hlorambucil. Takođe, je zabeleženo da se toksičnost javljala kod značajno manje ($p=0,0487$) manjeg broja pacijenata u grupi koja je primala hlorambucil.

Pacijenti koji su na početku reagovali na fludarabin fosfat imaju dobru šansu da ponovo odgovore na monoterapiju ovim lekom.

Randomizovana ispitivanja fludarabina u odnosu na ciklofosamid ,adriamicin i prednison (CAP) kod 208 pacijenata sa HLL (B ili C stadium Binet) otkrila je sledeće rezultate u podgrupi od 103 prethodno lečena pacijenta: stopa ukupnog odgovora i stopa kompletnog odgovora bila je veća kod fludarabina u odnosu na CAP (45% u odnosu na 26% i 13% u odnosu na 6%); trajanje odgovora i sveukupno preživljavanje bilo je slično kod fludarabina i CAP. Tokom ugovorenog perioda lečenja od 6 meseci broj smrtnih ishoda bio je 9 (fludarabin) u odnosu na 4 (CAP).

Naknadne analize koje su koristile samo podatke do 6 meseci nakon početka lečenja pokazale su razlike u krivama preživljavanja kod fludarabina i CAP u korist CAP u podgrupi prethodno lečenih pacijenata u C stadijum Binet-a.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika fludarabina u plazmi i u urinu (2F-ara-A)

Farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A) ispitivana je posle intravenske primene brze bolus injekcije i kratkotrajne infuzije, kao i posle kontinuirane infuzije i posle oralne primene fludarabin-fosfata (2F-ara-AMP). Nije uočena jasna koleracija između farmakokinetike 2F-ara-A i terapijske efikasnosti kod pacijenata sa karcinomom.

Međutim, pojava neutropenije i promena hematokrita ukazivale su da citotoksičnost fludarabin fosfata suprimira hematopoezu na dozno-zavisian način.

Distribucija i metabolizam

2F-ara-AMP je hidrosolubiln prekursor fludarabina (2F-ara-A), koji se brzo i potpuno defosforiliše u ljudskom organizmu do nukleozida fludarabina (2F-ara-A). Drugi metabolit, 2F-ara-hipoksantin, koji je glavni metabolit kod pasa, uočen je kod ljudi samo u malim količinama.

Posle infuzije doze od 25 mg 2F-ara-AMP/m² kod pacijenta sa HLL, posle 30 min 2F-ara-A je dostigao maksimalnu koncentraciju u plazmi od 3,5 – 3,7 μM na kraju infuzije. Odgovarajući nivoi 2F-ara-A posle pete doze pokazivali su umerenu kumulaciju sa srednjim maksimalnim nivoima od 4,4 – 4,8 μM na kraju infuzije. U toku petodnevnog sheme doziranja, najniži nivoi 2F-ara-A bili su povišeni za faktor oko 2. Kumulacija 2F-ara-A u toku nekoliko terapijskih ciklusa se može isključiti. Nivoi posle maksimalnih su se snižavali u tri dispozicione faze sa inicijalnim poluvremenom eliminacije od oko 5 minuta, intermedijernim poluvremenom eliminacije od 1-2 sata i terminalnim poluvremenom od oko 20 sati.

Interstudijsko poređenje farmakokinetike 2F-ara-A između više studija pokazalo je srednji ukupni plazma klirens (CL) od 79 ± 40 mL/min/m² ($2,2\pm 1,2$ mL/min/kg) i srednji volumen distribucije (V_{ss}) od 83 ± 55

L/m² (2,4±1,6 L/kg). Podaci su pokazali velike interindividualne razlike. Posle intravenske i oralne primene fludarabin fosfata, nivoi 2F-ara-A u plazmi i površine ispod krive (PIK) plazma vrednosti/vreme rasli su linearno sa dozom, dok su poluvremena eliminacije, klirensi iz plazme i volumeni distribucije ostajali konstantni, nezavisno od doze, ukazujući na dozno linearno ponašanje.

Eliminacija

Glavni put eliminacije 2F-ara-A odvija se putem bubrega. 40% do 60% doze primenjene intravenskim putem bilo je izlučeno putem mokraće. Ispitivanje "mass balance" kod laboratorijskih životinja pomoću ³H-2F-ara-AMP pokazalo je kompletni nalaz radioaktivno obeleženih supstanci u mokraći.

Karakteristike kod pacijenata

Kod pojedinaca sa oštećenjem funkcije bubrega pokazan je smanjeni ukupni telesni klirens, ukazujući na potrebu za smanjenjem doze. U *in vitro* ispitivanjima sa proteinima humane plazme nisu ukazivala na izraženu tendencu 2F-ara-A za vezivanje za proteine.

Celularna farmakokinetika fludarabin trifosfata

2F-ara-A se aktivno transportuje u leukemijske ćelije, gde se refosforiliše do monofosfata a kasnije i do di- i trifosfata. Trifosfat, 2F-ara-ATP, je glavni intracelularni metabolit i jedini za koji se zna da ima citotoksičnu aktivnost. Maksimalne vrednosti 2F-ara-ATP u leukemijskim limfocitima kod pacijenata sa HLL uočene su posle prosečno 4 sata nakon primene i pokazale su značajne varijacije srednje maksimalne koncentracije od oko 20 µM. Vrednosti 2F-ara-ATP u leukemijskim ćelijama su uvek bili znatno viši od maksimalnih nivoa 2F-ara-A u plazmi što ukazuje na kumulaciju u ciljnim ćelijama. *In vitro* inkubacija leukemijskih limfocita pokazala je linearni odnos između ekstracelularne izloženosti 2F-ara-A (proizvod koncentracije 2F-ara-A i trajanja inkubacije) i intracelularnog porasta 2F-ara-ATP. Eliminacija 2F-ara-ATP iz ciljnih ćelija imala je srednje vrednosti poluvremena eliminacije od 15 do 23 sata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Sistemska toksičnost

U studijama akutne toksičnosti, pojedinačne doze fludarabin-fosfata prouzrokovale su teške simptome intoksikacije ili smrtni ishod u dozama oko dva reda veličine većim od terapijskih doza. Kao što se može očekivati od citotoksičnog jedinjenja, koštana srž, limfni čvorovi, gastrointestinalna mukoza, bubrezi i muške gonade su bili oštećeni. Kod pacijenta, teška neželjena dejstva su bila zapažena bliže preporučenim terapijskim dozama (faktor 3 do 4) i uključivala su tešku neurotoksičnost delimično sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.9 „Predoziranje”).

Studije sistemske toksičnosti posle ponovljene primene fludarabin-fosfata iznad doze praga takođe su pokazale očekivane efekte na tkiva koja brzo proliferišu. Intenzitet morfoloških manifestacija se povećavao dozom i trajanjem doziranja, a zapažene promene su generalno smatrane za reverzibilne. U principu, raspoloživa iskustva iz terapijske primene fludarabin-fosfata ukazuju na komparabilni toksikološki profil kod čoveka, mada su kod pacijenta zapažene dodatne neželjene reakcije kao neurotoksičnost (videti deo 4.8 „Neželjena dejstva”).

Embriotoksičnost

Rezultati intravenskih studija embriotoksičnosti kod životinja koje su sprovedene na pacovima i kunićima ukazuju na embrioletni i teratogeni potencijal fludarabin-fosfata koji se manifestuje u vidu skeletnih malformacija, koji se manifestuje gubitkom telesne mase fetusa i pobačajem. Imajući u vidu mali bezbedni raspon između teratogenih doza kod životinja i terapijskih doza za čoveka kao i analogiju sa ostalim antimetabolitima za koje se smatra da ometaju procese diferencijacije, terapijska upotreba fludarabin-fosfata je povezana sa bitnim rizikom od teratogenih efekata kod čoveka (vidi 4.6 „Trudnoća i laktacija”).

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Pokazano je da fludarabin-fosfat izaziva oštećenje DNK u testu razmene sestrinskih hromatida, da indukuje hromozomske aberacije u *in vitro* citogenetskom testu, i povećava broj mikronukleusa u *in vivo* mikronukleusnom testu kod miševa, ali je bio negativan na ispitivanju genske mutacije i u dominantnom

letalnom testu na miševima mužjacima. Prema tome, mutageni potencijal je pokazan u somatskim ćelijama ali nije mogao biti pokazan na germinativnim ćelijama.

Poznata aktivnost fludarabin- fosfata na vrednosti DNK i rezultati testova mutagenosti stvorili su osnovu za sumnju na tumorogeni potencijal. Nije bilo animalnih studija koje su direktno ispitivale pitanje tumorogenosti, zato što sumnja o povećanom riziku od sekundarnih tumora usled terapije fludarabin-fosfatom može biti ekskluzivno verifikovana na osnovu epidemioloških podataka.

Lokalna podnošljivost

Prema rezultatima ispitivanja na životinjama posle intravenske primene fludarabin fosfata, ne može se očekivati značajna lokalna iritacija na mestu primene injekcije. Čak i u slučaju pogrešne primene injekcije, nije zabeležena značajna lokalna iritacija nakon paravenske, , intraarterijske i intramuskularne primene vodenog rastvora koji sadrži 7,5 mg fludarabin-fosfata /mL.

Sličnost u prirodi uočenih lezija u gastrointestinalnom traktu posle intravenske ili intragastrične primene u eksperimentima na životinjama podržava pretpostavku da je fludarabin-fosfatom-izazvani enteritis sistemski efekat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-fosfat, dihidrat
Natrijum-hidroksid
Voda za injekciju

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme se mešati sa ostalim lekovima, osim sa onim pomenutim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:
3 (tri) godine,

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Nakon rekonstitucije leka Fludarabine Ebewe 50 mg/2 mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida i sa 5% glukozom do koncentracije 0,4 mg/mL i 0,5 mg/mL je 28 dana kada se čuva u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C) zaštićeno od svetlosti i na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) sa ili bez zaštite od svetlosti.

Sa mikrobiološke tačke gledišta proizvod se mora upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi od 2-8 °C.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, pogledati odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica zapremine 5 mL, tip stakla koja se zatvara sa hlorobutilovanim gumenim čepom sive boje obloženim sa fluoropolimerom i aluminijumskim zatvaračem sa tamno plavim polipropilenskim *flip-off* poklopcem i sa ili bez zaštitnog plastičnog omotača (*Onco-safe*).

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklenom bočicom i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija

Fludarabin fosfat treba pripremiti za parenteralnu primenu dodavanjem vode za injekcije u aseptičnim uslovima.

Potrebna doza (izračunata na osnovu telesne površine tela pacijenta) uvlači se u špric.

Za intravensku bolus injekciju ova doza se dalje razblaži sa 10 mL rastvora natrijum-hlorida. Alternativno, za infuziju, neophodna doza se može razblažiti sa 100 mL rastvora natrijum-hlorida i primeniti kao infuziju u roku od otprilike 30 minuta.

U kliničkim studijama, rastvor se razblažuje u 100 mL ili 125 mL 5% dekstroze ili 0,9% natrijum-hlorida.

Inspekcija pre upotrebe

Pripremljeni rastvor je bistar i bezbojan. Pre upotrebe treba da se vizuelno pregleda. Koristiti samo bistar i bezbojan rastvor bez čestica. Lek Fludarabin Ebewe se ne sme koristiti u slučaju oštećene ambalaže.

Rukovanje i odlaganje

Trudnice ne smeju rukovati lekom Fludarabin Ebewe. Treba poštovati procedure za pravilno rukovanje prema važećim propisima za citotoksične lekove.

Potrebna je oprez tokom rukovanja i pripreme rastvora leka Fludarabin Ebewe. Preporučuje se korišćenje lateks rukavica i zaštitnih naočara kako bi se izbegao kontakt sa lekom u slučaju lomljenja bočice ili nekog drugog slučajnog prosipanja. Ako rastvor dođe u kontakt sa kožom ili sluznicom, zahvaćenu regiju treba temeljno isprati sapunom i vodom. U slučaju kontakta sa očima, isperite ih temeljno sa velikim količinama vode. Treba izbegavati izlaganje udisanjem.

Ovaj lek je samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ
PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd,

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-00612-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.05.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.12.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2018.