

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Fludarabin Pliva, 25 mg/mL, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju**

INN: fludarabin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 2 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 50 mg fludarabin-fosfata. 1 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 25 mg fludarabin-fosfata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan do svetlo smeđe-žut rastvor, bez prisutnih mehaničkih onečišćenja.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

Prva linija terapije lekom Fludarabin Pliva treba da bude inicirana samo kod odraslih pacijenata sa uznapredovalom bolešću, Rai stadijumi III/IV (Binet stadijum C) ili Rai stadijumi 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

##### *Odrasli*

Preporučena doza fludarabin-fosfata je 25 mg/m<sup>2</sup> površine tela, i ona se daje jednom dnevno 5 dana uzastopno, na svakih 28 dana, intravenskim putem (videti odeljak 6.6).

Potrebna doza (izračunata na osnovu površine tela bolesnika) pripremljenog rastvora se uvuče u špric. Za intravensku bolus injekciju, ova doza se dalje razblažuje 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 (takođe videti odeljak 6.6).

Trajanje terapije zavisi od uspeha lečenja i podnošljivosti leka.

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

##### Posebne populacije pacijenata

##### **Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega**

Doze bi trebalo da budu prilagođene pacijentima sa smanjenom funkcijom bubrega. 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 <30 mL/min (videti odeljak 4.3)

## **Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre**

Podaci vezani za upotrebu fludarabina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nisu poznati. U ovoj grupi pacijenata fludarabin bi trebalo oprezno koristiti.

## **Pedijatrijska populacija**

Bezbednost i efikasnost fludarabina kod dece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Zbog toga se kod dece ne preporučuje njegovo korišćenje.

## **Stariji pacijenti**

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

Kod pacijenata starijih od 65 godina, klirens kreatinina trebalo bi izmeriti, videti „Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre” i odeljak 4.4.

## Način primene leka

Lek Fludarabin Pliva treba davati pod nadzorom lekara specijaliste sa iskustvom u korišćenju antineoplastične terapije.

Jasno se preporučuje da se lek fludarabin primenjuje samo intravenski. Nisu zabeleženi slučajevi kod kojih je pri primeni leka Fludarabin Pliva paravenski došlo do teških lokalnih neželjenih reakcija. Međutim, mora se izbegavati nenamerna paravenska primena.

## **Mere opreza koje treba primeniti pri rukovanju lekom**

Za instrukcije o rukovanju i razblaženju leka Fludarabin Pliva pre svake primene, videti 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
- Dojenje.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

- Mijelosupresija

Teška supresija koštane srži, odnosno anemija, trombocitopenija i neutropenija, zabeležene su kod pacijenata lečenih lekom Fludarabin Pliva. U fazi I studije intravenske primene sprovedenoj na odraslim pacijentima koji boluju od solidnih tumora, medijana vremena do najniže vrednosti bila je 13 dana (raspon od 3 do 25 dana) za granulocite i 16 dana (raspon od 2 do 32 dana) za trombocite. Većina pacijenata imala je hematološke poremećaje na početku studije ili zbog same bolesti ili kao posledicu prethodne mijelosupresivne terapije.

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

Fludarabin-fosfat je snažan antineoplastik, lek sa potencijalno značajnim toksičnim neželjenim

dejavima. Pacijente koji su na terapiji treba pažljivo pratiti zbog znakova 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, a nekad i do smrtnog ishoda, zabeleženo je kod odraslih pacijenata. Dužina trajanja klinički značajne citopenije u prijavljenim slučajevima kretala se u rasponu od približno 2 meseca do približno godinu dana. Ove epizode javljale su se i kod prethodno lečenih i kod 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 autoimunskih procesa ili rezultate *Coombs* -ovog testa, tokom i nakon lečenja lekom fludarabin zabeležene su po život opasne, a ponekad i fatalne autoimunske promene (videti odeljak 4.8). Nakon ponovnog lečenja fludarabinom kod većine pacijenata koji su imali hemolitičku anemiju došlo je do ponovne pojave hemolitičkih procesa. Pacijente lečene fludarabinom treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci hemolize.

U slučaju pojave hemolize, preporučuje se prekid terapije fludarabinom. Transfuzija krvi (ozračene, videti u daljem tekstu) i adrenokortikoidni lekovi su najčešće terapijske mere kod autoimunske hemolitičke anemije.

- Neurotoksičnost

Dejstvo hronične primene fludarabina na centralni nervni sistem nije poznat. Međutim, pacijenti su dobro podnosili preporučenu dozu u nekim studijama u kojima je terapija relativno dugo sprovedena (do čak 26 ciklusa terapije). Pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci neuroloških dejstava.

Kada se koristi u velikim dozama u studijama kod pacijenata sa akutnom leukemijom u kojima je utvrđivan raspon doziranja, intravenska primena fludarabina bila je udružena sa teškim neurološkim dejstvima, 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 koji su tretirani intravenski u dozama koje su bile približno četiri puta veće od preporučenih doza (96 mg/m<sup>2</sup>/dan tokom 5 - 7 dana). Kod pacijenata koji su lečeni dozama u rasponu doza koje se preporučuju za hroničnu limfocitnu leukemiju (HLL), do teške toksičnosti centralnog nervnog sistema dolazilo je retko (koma, konvulzije, uznemirenost) ili povremeno (konfuzija) (videti odeljak 4.8).

Prema postmarketinškom iskustvu, zabeleženo je da se neurotoksičnost javljala ranije ili kasnije nego u kliničkim studijama.

Primena fludarabina može biti povezana sa leukoencefalopatijom (LE), akutnom toksičnom leukoencefalopatijom (ATL) ili reverzibilnim posteriornim leukoencefalopatičkim sindromom (RPLS).

Ovo može da se javi:

- pri preporučenom doziranju
- kada se fludarabin primenjuje nakon ili u kombinaciji sa lekovima za koje je poznato da mogu biti povezani sa LE, ATL ili RPLS,
- ili kada se fludarabin daje pacijentima sa drugim faktorima rizika kao što su kranijalno zračenje ili zračenje celog tela, transplantacija hematopoetskih ćelija, bolest „reakcija odbacivanja transplantata“, oštećenje bubrega ili hepatička encefalopatija.
- kod davanja većih doza od preporučenih.

Simptomi LE, ATL ili RPLS mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, konvulzije, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmenjena čula, kao i fokalni neurološki deficit. 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 MR snimanja). Ako se dijagnoza potvrdi, lečenje fludarabinom treba trajno prekinuti.

- Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora zabeležen je kod pacijenata sa HLL sa velikim tumorskim opterećenjem. S obzirom na to da fludarabin može da izazove terapijski odgovor već u prvoj nedelji lečenja, treba preduzeti mere predostrožnosti kod onih 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)

Kod pacijenata koji su lećeni fludarabinom zabeležen je reakcija odbacivanja transplantata (reakcija organizma na graft) povezana sa transfuzijom - GVHD (engl. *graft-versus-host disease*) (reakcija domaćina na transfuziju imunski kompetentnih limfocita) primećena je nakon transfuzije neozraćenom krvi. Fatalni ishod kao posledica ove reakcije zabeležen je u veoma velikom broju slučajeva. Zato, 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 fludarabinom treba da primaju samo ozraćenu krv.

- Kancer kože

Pogoršanje ili razbuktavanje ostojećih kožnih kancerskih lezija, kao i pojava novog karcinoma kože, zabeleženi su kod nekih pacijenata tokom ili nakon terapije fludarabinom.

- Poremećaj opšteg zdravstvenog stanja

Kod pacijenata čije je zdravstveno stanje narušeno, fludarabin treba davati oprezno i posle pažljivog razmatranja odnosa rizika i koristi. To se naroćito odnosi na pacijente sa teškim oštećenjem funkcije koštane srži (trombocitopenija, anemija, i/ili granulocitopenija), imunodeficijencijom ili istorijom oportunističkih infekcija.

- Oštećenje funkcije bubrega

Ukupan telesni klirens glavnog metabolita u plazmi 2-F-ara-A je u korelaciji sa klirensom kreatinina, što ukazuje na znaćaj izlućivanja putem bubrega za eliminaciju ovog jedinjenja. Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega zabeležen je porast ukupne telesne izloženosti (vrednost PIK od 2F-ara-A). Postoje ogranićeni klinićki podaci o pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 70 mL/min).

Fludarabin se mora davati oprezno pacijentima sa bubrežnom insuficijencijom. 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). Lećenje lekom fludarabin je kontraindikovano ako je klirens kreatinina < 30 mL/min (videti odeljak 4.3)

- Stariji pacijenti

S obzirom na to da su podaci vezani za upotrebu leka fludarabin kod starijih osoba (> 75 godina)

ograničeni, treba biti oprezan pri primeni fludarabina kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata starijih 65 i više godina, klirens kreatinina treba izmeriti pre početka terapije, videti „Oštećenje funkcije bubrega“ i odeljak 4.2).

- Trudnoća

Lek Fludarabin Pliva ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako je to neophodno (npr. situacija koja je opasna po život, nema raspoložive bezbednije druge terapije bez ugrožavanja terapijske koristi, terapija se ne može izbeći). On može potencijalno da naškodi fetusu (videti odeljke 4.6 i 5.3). Lekar može uzeti u razmatranje propisivanje leka Fludarabin Pliva kod trudnica samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Za vreme terapije lekom Fludarabin Pliva, žene treba da izbegavaju mogućnost trudnoće.

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

- Kontracepcija

Žene i muškarci u reproduktivnom dobu moraju primenjivati efektivne mere kontracepcije tokom terapije lekom Fludarabin Pliva i najmanje 6 meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.6).

- Vakcinacija

Za vreme i nakon završetka terapije lekom Fludarabin Pliva treba izbegavati vakcinaciju sa živim vakcinama.

- Terapijske mogućnosti nakon početne terapije lekom Fludarabin Pliva

Prelazak sa početne terapije lekom Fludarabin Pliva na terapiju hlorambucilom kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju lekom Fludarabin Pliva treba izbegavati s obzirom na to da je većina pacijenata koji su bili rezistentni na lek Fludarabin Pliva ispoljila rezistentost i na hlorambucil.

- Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Kod kliničkih ispitivanja kod kojih je korišćen fludarabin intravenski u kombinaciji sa pentostatinom (deoksikoformicin) za lečenje refraktorne hronične limfocitne leukemije (HLL), zabeležena je neprihvatljivo visoka incidenca fatalne plućne toksičnosti. Zato se korišćenje fludarabina u kombinaciji sa pentostatinom ne preporučuje.

Dipiridamol i ostali inhibitori preuzimanja adenzina mogu smanjiti terapijsku efikasnost fludarabina. Kliničke studije i *in vitro* eksperimenti pokazali su da su se tokom upotrebe fludarabina u kombinaciji sa citarabinom intracelularna maksimalna koncentracija i intracelularna izloženost Ara-CTP (aktivni metabolit citarabina) povećali kod leukemije.

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Plodnost

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

Seksualno aktivni muškarci i žene sa reproduktivnim potencijalom moraju da koriste efektivne mere kontracepcije tokom i najmanje 6 meseci nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4)

### Trudnoća

Preklinički podaci na pacovima pokazali su da fludarabin i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu. Rezultati ispitivanja intravenske embriotoksičnosti sprovedenih kod pacova i kunića ukazali su na embrioletni i teratogeni potencijal pri primeni terapijskih doza (videti odeljak 5.3).

Postoje veoma ograničeni podaci o primeni fludarabina kod trudnica tokom prvog trimestra trudnoće.

Lek Fludarabin Pliva ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako je to neophodno (npr. situacija koja je opasna po život, nema raspoložive bezbednije druge terapijske opcije bez ugrožavanja koristi od terapije, terapija se ne može izbeći). Lek Fludarabin Pliva ima potencijal da naškodi fetusu. Lekar može uzeti u razmatranje propisivanje leka Fludarabin Pliva kod trudnica samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

### Dojenje

Nije poznato da li se fludarabin/njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko.

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

Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek Fludarabin Pliva kod odojčadi, primena leka Fludarabin Pliva je kontraindikovana kod dojilja (videti odeljak 4.3).

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Fludarabin Pliva može smanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama, s obzirom na to da su primećeni zamor, slabost, vizuelne smetnje, konfuzija, uznemirenost i konvulzije.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Na osnovu iskustva sa primenom fludarabina, najčešći neželjeni događaji uključuju mijelosupresiju (neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju), infekcije uključujući pneumoniju, kašalj, povišenu telesnu temperaturu, zamor, slabost, mučninu, povraćanje i dijareju. Ostali često prijavljeni neželjeni događaji uključuju drhtavicu, edem, malaksalost, perifernu neuropatiju, poremećaje vida, anoreksiju, mukozitis, stomatitis i osip na koži. Ozbiljne oportunističke infekcije javljale su se kod pacijenata lečenih fludarabinom. Zabeleženi su i smrtni ishodi usled ozbiljnih neželjenih događaja.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku, prikazani su neželjeni događaji prema MedDRA klasama sistema organa (*MedDRA system organ classes* –MedDRA SOCs). Učestalost se zasniva na podacima iz kliničkih studija bez obzira na uzročno-posledičnu vezu sa fludarabinom. Retke neželjene reakcije su uglavnom ustanovljene u periodu posle dobijanja dozvole za promet leka.

<b>Klasa sistema organa MedDRA</b>	<b>Veoma često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥ 1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Povremeno (≥ 1/1000 do &lt;1/100)</b>	<b>Retko (≥1/10000 do &lt;1/1000)</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	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)
<b>Neoplazme benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>		Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloidna leukemija (uglavnom povezana sa prethodnom, istovremenom ili narednom terapijom sa alkilirajućim agensima  inhibitorima topoizomeraze ili zračenjem)		
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Neutropenija, anemija, trombocitopenija	Mijelosupresija		
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			Autoimunski poremećaj (uključujući autoimunsku hemolitičku anemiju, Evansov sindrom, trombocitopenijsku	

			purpuru, stečenu hemofiliju pemfigus)	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		Anoreksija	Sindrom lize tumora (uključujući bubrežnu insuficijenciju metaboličku acidozu, hiperkalijemiju, hipokalcemiju, hiperurikemiju hematuriju, uratnu kristaluriju,, hiperfosfatemiju)	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		Periferna neuropatija	Konfuzija	Koma, konvulzije, uznemirenost
<b>Poremećaji oka</b>		Poremećaji vida		Slepilo, optički neuritis, optička neuropatija
<b>Kardiološki poremećaji</b>				Insuficijencija srca, aritmija
<b>Respiratorni , torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Kašalj		Plućna toksičnost (uključujući plućnu fibrozu, pneumonitis, dispneju)	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Povraćanje, dijareja, mučnina	Stomatitis	Gastrointestinalno krvarenje, abnormalni enzimi pankreasa	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			Izmenjene vrednosti enzima jetre	



<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip		Kancer kože, toksična epidermalna nekroliza ( <i>Lyell</i> tipa) <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Povišena telesna temperatura, zamor, slabost	Edem, mukozitis, jeza, slabost		

Naveden je najprikladniji 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 verzija 12.0.

U okviru svake grupe učestalosti, neželjeni događaji prikazani su opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

#### Postmarketinška iskustva u primeni leka 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

#### 4.9. Predoziranje

Velike doze leka Fludarabin Pliva povezuju se sa leukoencefalopatijom, akutnom toksičnom leukoencefalopatijom ili sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Simptomi mogu uključivati glavobolju, mučninu i povraćanje, konvulzije, poremećaje vida kao što su gubitak vida, izmenjena čula i fokalne neurološke deficite. Dodatni neželjeni događaji 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 Pliva. Lečenje podrazumeva prekid terapije i potpunu terapiju.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici, analozi purina

**ATC šifra:** L01BB05

#### Mehanizam delovanja

Lek Fludarabin Pliva sadrži fludarabin-fosfat, hidrosolubilni fluorinisani nukleotidni analog antivirusnog leka vidarabina, 9- $\beta$ -D-arabinofuranoziladenin (ara-A), koji je relativno rezistentan na deaminaciju adenozin deaminazom.

Fludarabin-fosfat se brzo defosforiliše u 2F-ara-A koji preuzimaju ćelije a zatim se intracelularno fosforiliše pomoću deoksicitidin kinaze u aktivni trifosfat, 2F-ara-ATP. Pokazano je da ovaj metabolit inhibira ribonukleotid reduktazu,  $\alpha/\beta$  i  $\epsilon$ , DNK polimerazu  $\alpha/\beta$  i  $\epsilon$ , DNK primazu i DNK ligazu i na taj način inhibira sintezu DNK. Osim toga, dolazi do parcijalne inhibicije RNK polimeraze II i posledičnog smanjenja sinteze proteina.

Iako su neki aspekti mehanizma dejstva 2F-ara-ATP još uvek nejasni, pretpostavlja se da dejstva na DNK, RNK i sintezu proteina doprinose inhibiciji rasta ćelija, pri čemu je sinteza DNK dominantni faktor. Osim toga, *in vitro* studije su pokazale 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 kod pacijenata sa prethodno nelečenom B-ćelijskom hroničnom limfocitnom leukemijom u kojoj je poređena terapija fludarabinom u odnosu na hlorambucil (40mg/m<sup>2</sup> q4 nedelje) kod 195 odnosno 199 pacijenata, pokazala je sledeće rezultate: statistički značajno viša stopa ukupnog odgovora i stopa kompletnog odgovora posle terapije prve linije fludarabinom u poređenju sa hlorambucilom (61,1% u odnosu 37,6 % odnosno 14,9 % u odnosu 3,4 %); statistički značajno duže trajanje odgovora (19 u odnosu 12,2 meseca) i vreme do progresije (17 u odnosu 13,2 meseca) kod pacijenata u grupi koja je dobijala fludarabin. Medijana vremena preživljavanja kod ove dve grupe pacijenata bila je 56,1 mesec kod fludarabina i 55,1 mesec kod hlorambucila, a razlika statusa performansi takođe nije bila statistički značajna. Proporcija pacijenata kod kojih je zabeležena toksičnost bila je komparabilna kod pacijenata koji su primali 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 fludarabin javila se toksičnost leukocita

( $p=0,0054$ ) i limfocita ( $p=0,0240$ ) nego kod pacijenata koji su primali hlorambucil. Proporcija pacijenata kod kojih su zabeleženi mučnina, povraćanje i dijareja bio je značajno manja kod grupe koja je primala fludarabin ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$  odnosno  $p<0,0489$ ) nego kod grupe koja je primala hlorambucil. Takođe je zabeleženo da se toksičnost za jetru javljala kod značajno ( $p=0,0487$ ) manjeg broja pacijenata u grupi koja je primala fludarabin nego u grupi koja je primala hlorambucil.

Pacijenti koji su u početku reagovali na fludarabin imaju šanse da ponovo reaguju na monoterapiju fludarabin.

Randomizovana ispitivanja fludarabina u odnosu na ciklofosamid, adriamicin i prednizon (CAP) kod 208 pacijenata sa HLL (B ili C stadium Binet) otkrila je sledeće rezultate u podgrupi od 103 prethodno lečena pacijenta: ukupna stopa odgovora i stopa kompletnog odgovora bile su veće pri primeni 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. U navedenom periodu terapije od 6 meseci broj smrtnih slučajeva bio je 9 (fludarabin) u odnosu na 4 (CAP): Naknadne analize u kojima su korišćeni samo podaci do 6 meseci posle početka lečenja otkrile su razliku između krive preživljavanja za fludarabin i CAP u korist CAP u podgrupi prethodno lečenih pacijenata u C stadium Binet-a.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

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

Farmakokinetika fludarabina (2F-ara-A) ispitivana je nakon intravenske primene u vidu brze bolus injekcije ili kratkotrajne infuzije, kao i nakon kontinuirane infuzije i posle oralne primene fludarabin-fosfata (2F-ara-AMP).

Nije utvrđena jasna korelacija između farmakokinetike 2F-ara-A i terapijske efikasnosti kod pacijenata sa karcinomom.

Međutim, pojava neutropenije i promene hematokrita ukazale su da citotoksičnost fludarabin-fosfata suprimira hematopoezu na dozno-zavisnan način.

#### • *Distribucija i metabolizam*

2F-ara-AMP je hidrosolubilna proleka fludarabina (2-F-ara-A) koji se brzo i kvantitativno defosforiliše u organizmu čoveka u nukleozid fludarabin (2F-ara-A).

Kod ljudi je u manjoj meri zabeležen još jedan metabolit, 2F-ara-hipoksanitin, koji predstavlja glavni metabolit kod pasa.

Posle infuzije pojedinačne doze od 25mg 2F-ara-AMP/m<sup>2</sup> kod pacijenata sa HLL u trajanju od 30 minuta, 2F-ara-A je dostigao maksimalnu koncentraciju u plazmi od 3,5 - 3,7 mikroM na kraju infuzije. Odgovarajući nivoi 2F-ara-A posle pete doze pokazivali su umerenu kumulaciju sa srednjim maksimalnim nivoima od 4,4 - 4,8 mikroM na kraju infuzije. Tokom petodnevne terapijskog režima, najniži nivoi 2F-ara-A povećali su se za faktor od otprilike 2.

Kumulacija 2F-ara-A tokom nekoliko terapijskih ciklusa se može isključiti. Nivoi posle maksimalnih su se snižavali u tri dispozicione faze sa inicijalnim poluvremenom eliminacije od približno 5 minuta, intermedijernim poluvremenom eliminacije od 1-2 sata i terminalnim poluvremenom od približno 20 sati.

Interstudijsko poređenje farmakokinetike 2F-ara-A između više studija pokazalo je srednji ukupni klirens iz plazme (CL) od  $79 \pm 40$  mL/min/m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  mL/min/kg) i srednji volumen distribucije (V<sub>ss</sub>) od  $83 \pm 55$  L/m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  L/kg).

Podaci ukazuju na velike interindividualne razlike. Nakon intravenske i oralne primene fludarabin-fosfata, nivoi 2F-ara-A u plazmi i površine ispod krive (PIK) plazma vrednosti/vreme povećavali su se linearno sa dozom, dok su poluvreme eliminacije, klirens 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 date intravenskim putem izlučuje se u urin. Ispitivanje masenog balansa kod laboratorijskih životinja pomoću <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP pokazalo je kompletno izlučivanje radioaktivno obeleženih supstanci u urin.

- 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 humanim proteinima plazme nisu ukazivala na izraženu tendenciju 2F-ara-A za vezivanje za proteine.

### Celularna farmakokinetika fludarabin trifosfata

2F-ara-A se aktivno transportuje u leukemijske ćelije, kada se refosforiliše u monofosfat a zatim u di- i trifosfat. Trifosfat 2F-ara-ATP je glavni intracelularni metabolit i jedini metabolit za koji se zna da ima citotoksičnu aktivnost. Maksimalni nivoi 2F-ara-ATP u leukemijskim limfocitima bolesnika sa HLL nađeni su posle prosečno 4 sata i pokazivali su znatne varijacije sa prosečnom maksimalnom koncentracijom od približno 20 mikroM. Nivoi 2F-ara-ATP u leukemijskim ćelijama su uvek bili znatno viši od maksimalnih nivoa 2F-ara-A u plazmi što ukazuje na kumulaciju na ciljanim mestima. *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. Srednje poluvreme eliminacije 2F-ara-ATP iz ciljnih ćelija imala je vrednost od 15 do 23 sata.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

- Sistemska toksičnost

U studijama akutne toksičnosti, pojedinačne doze fludarabin-fosfata izazvale su simptome teške intoksikacije ili smrt pri primeni doza koje su bile reda veličine dva puta veće od terapijske doze. Kao što se i očekuje kod citotoksičnih jedinjenja, koštana srž, limfni čvorovi, gastrointestinalna sluzokoža, bubrezi i gonade kod muškaraca 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).

Studije sistemske toksičnosti nakon ponovljene primene fludarabin-fosfata takođe su pokazale sistemska dejstva na tkiva sa brзом proliferacijom pri primeni doze iznad praga. Težina morfoloških manifestacija se povećavala sa nivoima doze i trajanjem primene a smatralo se da su zabeležene promene generalno reverzibilne. U principu, raspoloživo iskustvo do koga se došlo tokom terapijske primene fludarabina ukazuje na komparabilan toksikološki profil kod ljudi, mada su kod pacijenata zabeležena i dodatna neželjena dejstva, kao što je neurotoksičnost (videti odeljak 4.8).

- Embriotoksičnost

Rezultati intravenskih studija embriotoksičnosti kod životinja koje su sprovedene na pacovima i kunićima, ukazale su na embrioletalni i teratogeni potencijal fludarabin-fosfata koji se manifestovao u vidu skeletnih malformacija, gubitka telesne mase fetusa i postimplacionog gubitka. Imajući u vidu malu bezbednosnu marginu između teratogenih doza kod životinja i terapijskih doza kod ljudi, kao i analogiju sa drugim antimetabolitima za koje se pretpostavlja da utiču na proces diferencijacije, terapijska upotreba fludarabina je udružena sa značajnim rizikom od teratogenog dejstva kod ljudi (videti odeljak 4.6).

- Genotoksični potencijal, tumorogenost

Pokazano je da fludarabin-fosfat izaziva oštećenje DNK u testu izmene sestrinskih hromatida, da izazva hromozomske aberacije u *in vitro* citogenetskom testu i povećava stopu 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 pokazan u somatskim ćelijama ali nije mogao biti pokazan na germinativnim ćelijama.

Poznata aktivnost fludarabin-fosfata na nivou DNK i rezultati testova mutagenosti stvorili su osnovu za sumnju na tumorogeni potencijal. Nisu sprovedene studije na životinjama koje bi se direktno bavile ispitivanjem tumorogenosti i zato se sumnja na povećan rizik od sekundarnih tumora usled terapije fludarabinom može isključivo potvrditi epidemiološkim podacima.

- Lokalna podnošljivost

Prema rezultatima eksperimenata na životinjama nakon intravenske primene fludarabin-fosfata, ne treba očekivati značajniju lokalnu iritaciju na mestu injekcije. Čak i u slučaju primene injekcije na pogrešno mesto, nije zabeležena značajnija lokalna iritacija nakon paravenske, intraarterijske i intramuskularne primene vodenog rastvora koji sadrži 7,5mg/mL fludarabin-fosfata.

Sličnost u prirodi uočenih lezija u gastrointestinalnom traktu posle intravenske ili intragastrične primene u eksperimentima na životinjama ide u prilog pretpostavci da enteritis izazvan fludarabin fosfatom predstavlja sistemsko dejstvo.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Manitol E421;  
Natrijum-hidroksid E524 ;  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

U nedostatku studija kompatibilnosti ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih koji su pomenuti u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

Neotvorena bočica  
3 godine

Razblažen rastvor

Fizička i hemijska stabilnost leka Fludarabin Pliva potvrđena je tokom 5 dana u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C) ili na temperaturi do 25 °C (ambijentalni uslovi) kada se razblaži sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida (NaCl) ili 5% rastvorom glukoze do koncentracije od 0,3 do 6 mg/mL i čuva u kesi koja nije od PVC-a.

Fizička i hemijska stabilnost leka Fludarabin Pliva potvrđena je tokom 5 dana u frižideru (na temperaturi od od 2°C do 8°C) ili na temperaturi do 25 °C (ambijentalni uslovi) kada se razblaži sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida (NaCl) ili 5% rastvorom glukoze do koncentracije od 0,3 do 6 mg/mL i čuva se u staklenoj boci.

Fizička i hemijska stabilnost leka Fludarabin Pliva potvrđena je tokom 5 dana u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C) ili na temperaturi do 25 °C (ambijentalni uslovi) kada se razblaži sa 5% rastvorom glukoze do koncentracije od 0,3 mg/mL i čuva u staklenoj boci.

Fizička i hemijska stabilnost leka Fludarabin Pliva potvrđena je tokom 5 dana u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C) ili 3 dana na temperaturi do 25 °C kada se razblaži sa 5% rastvorom glukoze do koncentracije od 6 mg/mL i čuva u staklenoj boci.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja nakon razblaženja pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da bude duže od 24 h na temperaturi od 2°C do 8°C osim u koliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (na temperaturi 2°C do 8°C).originalnom pakovanju. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja leka nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojna staklena (hidrolitičke otpornosti I) zatvorena gumenim brombutil čepom tamnosive boje i aluminijumskim zatvaračem i kapicom od polipropilena sa 2 mL koncentrata za rastvor za injekciju/infuziju koja sadrži 50 mg fludarabin-fosfata (25 mg/mL).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bezbojna staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

##### Razblaženje

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

Kod intravenske bolus injekcije ova doza se dalje razblažuje sa 10 mL 0,9 % rastvorom natriju-hlorida. Alternativno, za infuziju se potrebna doza može razblažiti u 100 mL 0,9 % rastvora natrijum-hlorida i davati kao infuzija u roku od približno 30 minuta.

U kliničkim studijama, fludarabin je razblaživan u 100 mL ili 125 mL 5 % rastvora glukoze za injekcije ili 0,9 % rastvoru natrijum-hlorida.

##### Pregled pre upotrebe

Treba koristiti samo bistar i bezbojan rastvor bez čestica. Lek ne treba koristiti ukoliko je pakovanje oštećeno.

##### Rukovanje i odlaganje

Trudnice ne treba da rukuju lekom Fludarabin Pliva.

Treba se pridržavati postupaka za pravilno rukovanje u skladu sa važećim propisima za citotoksične lekove.

Treba biti oprezan pri rukovanju rastvorom fludarabina. Preporučuje se upotreba rukavica od lateksa i zaštitnih naočara da bi se izbeglo izlaganje u slučaju lomljenja bočice ili drugog nenamernog prosipanja. Ako rastvor dođe u kontakt sa kožom ili sluznicama, tu površinu treba dobro isprati sapunom i vodom. Ukoliko dođe do kontakta sa očima, treba ih dobro isprati velikom količinom vode. Treba izbegavati izlaganje inhalacijom.

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**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

515-01-04307-18-001

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

Datum prve dozvole: 28.01.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.09.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2019.