

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fludarabine Pliva 25 mg/ml

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica od 2 ml sadrži 50 mg fludarabinfosfata.

Za pomoćne sastojke vidjeti 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju ili infuziju.

Fludarabine Pliva 25 mg/ml 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

Fludarabin valja primjenjivati pod nadzorom ljekara specijalista 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 neželjenih efekata. Ipak, slučajnu paravensku primjenu treba izbjegavati.

#### *Odrasli*

Preporučena doza je 25 mg fludarabinfosfata/m<sup>2</sup> površine tijela na dan primijenjena intravenski tokom 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.).

Optimalno trajanje liječenja nije jasno određeno. Vrijeme trajanja liječenja ovisi o uspjehu terapije i toleranciju na lijek.

Preporučuje se primjena fludarabina sve do postignuća odgovora (obično 6 ciklusa), te nakon toga treba prekinuti s primjenom lijeka.

## Posebne populacije

### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Podaci o upotrebi fludarabina u bolesnika s oštećenjem jetre nisu dostupni. U toj skupini bolesnika fludarabin treba upotrebljavati s oprezom te primjenjivati ukoliko procijenjena dobrobit nadilazi mogući rizik. Takvi bolesnici trebaju biti pomno praćeni zbog mogućeg razvoja pretjerane toksičnosti te je potrebno modificirati dozu odnosno prekinuti s primjenom lijeka. Vidi također 4.4.

### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Ukupni tjelesni klirens osnovnog metabolita 2-F-ara-A pokazuje korelaciju s klirensom kreatinina, ukazujući na važnost bubrežnog izlučivanja kao put izlučivanja ovog spoja. Bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega su demonstrirali povećano cjelokupno tjelesno izlaganje metabolitu (AUC 2-F-ara-A). Ograničeni klinički podaci dostupni su u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 70 ml/min). Zbog toga, ukoliko se klinički sumnja na oštećenje bubrežne funkcije ili u bolesnika starijih od 70 godina treba odrediti klirens kreatinina. 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. Terapija fludarabinom kontraindicirana je ukoliko je klirens kreatinina < 30 ml/min.

### *Djeca*

Fludarabin se ne preporučuje primjenjivati u djece zbog nedostatka podataka o sigurnosti i/ili djelotvornosti.

## Dilucija

Potrebna doza (izračunata na temelju bolesnikove površine tijela) navlači se u štrcaljku za injekciju.

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. U kliničkim studijama fludarabin se razrjeđivao u 100 ml ili 125 ml 5% otopine dekstroze ili u 0,9% natrijevog hlorida.

## Pregled prije upotrebe

Smije se upotrijebiti samo prozirna i bezbojna otopina bez čestica. Lijek se ne smije upotrijebiti u slučaju oštećenog spremnika.

### *4.3 Kontraindikacije*

Fludarabin je kontraindiciran u bolesnika/bolesnica:

- koji su preosjetljivi na fludarabin ili bilo koju od navedenih pomoćnih tvari
- s bubrežnim oštećenjem i klirensom kreatinina < 30 ml/min
- s dekompenziranom hemolitičkom anemijom
- koje su trudne (vidi odlomak 4.6)
- koje doje tokom liječenja s fludarabinom (vidi odlomak 4.6)

#### *4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*

Pri upotrebi visokih doza u ispitivanjima doziranja u bolesnika koji boluju od akutne leukemije, fludarabin se povezuje s teškim neurološkim efektima, uključujući sljepoću, komu i smrt. To teško toksično djelovanje na centralni nervni sistem pojavilo se u 36% bolesnika liječenih dozama približno četiri puta većim (96 mg/m<sup>2</sup>/dan tokom 5 - 7 dana) od preporučene za liječenje KLL-a. U bolesnika koji su primali terapiju u dozi preporučenoj za KLL teško toksično djelovanje na centralni nervni sistem javljalo se rijetko (koma, konvulzije i uzrujanost) ili manje često (smetenost). Bolesnike treba pažljivo motriti u smislu otkrivanja znakova neuroloških neželjenih efekata.

Efekat dugotrajne primjene fludarabina na centralni nervni sistem nepoznat je. Ipak, bolesnici su podnosili preporučenu dozu u nekim ispitivanjima relativno dugoročnog liječenja, gdje im je terapija primjenjivana u do 26 ciklusa.

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

U bolesnika s jetrenim oštećenjem fludarabin se treba primjenjivati s oprezom jer može izazvati hepatotoksičnost. Fludarabin se smije primjenjivati samo ukoliko procijenjena dobit nadilazi mogući rizik. Takvi bolesnici trebaju biti pomno praćeni zbog mogućeg razvoja pretjerane toksičnosti te je potrebno modificirati dozu odnosno prekinuti s primjenom lijeka. Vidi 4.2.

Teška supresija koštane srži, znatna anemija, trombocitopenija i neutropenija zabilježene su u bolesnika liječenih fludarabinom. U fazi I kliničkih ispitivanja u bolesnika sa solidnim tumorima, srednje vrijeme do bilježenja najnižih vrijednosti granulocita bilo je 13 dana (raspon od 3 do 25 dana), a 16 dana za trombocite (raspon od 2 do 32 dana). Većina bolesnika je imala hematološko oštećenje na početku liječenja kao posljedica bolesti ili kao posljedica ranije mijelosupresivne terapije. Može se zapaziti kumulativna mijelosupresija. Dok je mijelosupresija izazvana hemoterapijom često reverzibilna, primjena fludarabinfosfata zahtjeva pozorno hematološko motrenje.

Fludarabin je snažno antineoplastično sredstvo s mogućim znatnim toksičnim neželjenim efektima. Bolesnike podvrgnute terapiji treba pažljivo nadgledati da bi se uočili znakovi hematološke ili ne-hematološke toksičnosti. Preporučuje se periodično određivanje periferne krvne slike radi otkrivanja razvoja anemije, neutropenije i trombocitopenije.

Kao i s ostalim citotoksicima, i s fludarabinfosfatom treba biti oprezan kada u obzir dolazi uzimanje uzoraka hematopoetske loze.

Reakcija transplantata protiv primatelja povezana s transfuzijom (reakcija transfundiranih imunokompetentnih limfocita u domaćinu) zabilježena je nakon transfuzije neozačene krvi u bolesnika koji primaju terapiju fludarabina. Smrtonosan ishod kao posljedica ove reakcije zabilježen je s visokom učestalošću. Zbog toga bolesnici koji trebaju transfuziju krvi, a koji primaju ili su primali terapiju fludarabinom smiju primiti samo ozračenu krv.

Reverzibilno pogoršanje ili razbuktavanje postojećih lezija karcinoma kože zabilježeno je u nekih bolesnika tokom ili nakon terapije fludarabinom.

Sindrom lize tumora povezan s terapijom fludarabinom zabilježen je u KLL bolesnika s velikim tumorskim opterećenjem. Obzirom da fludarabin može izazvati odgovor najranije već u prvoj sedmici terapije, treba biti na oprezu u bolesnika koji imaju rizik razvoja ove komplikacije.

Neovisno o bilo kojoj autoimunnoj bolesti u anamnezi ili statusu Combsova testa, po život opasne i ponekad smrtonosne autoimmune pojave (na primjer autoimuna hemolitička anemija, autoimuna trombocitopenija, trombocitopenijska purpura, pemfigus, Evanov sindrom) zabilježene su tokom ili nakon terapije fludarabinom. U većine bolesnika koji su imali hemolitičku anemiju ona se ponovno javila nakon ponovne primjene fludarabina (pozitivan *rechallange*). Bolesnici koji se liječe fludarabinom trebaju se pažljivo nadgledati da bi se kontrolirala hemoliza.

Bolesnike podvrgnute liječenju fludarabinom treba pažljivo nadgledati kako bi se zapazili znakovi autoimmune hemolitičke anemije (pad hemoglobina povezan s hemolizom i pozitivnim Coombsovim testom). Preporučuje se prekid liječenja s fludarabinom u slučaju hemolize. Transfuzija krvi (ozračene, vidi gore) i adrenokortikoidni preparati najčešće su primjenjivane terapijske mjere za autoimunu hemolitičku anemiju.

Za primjenu fludarabina u starijih osoba (> 75 godina) postoje ograničeni podaci te zbog toga u tih bolesnika liječenje fludarabinom treba provoditi s oprezom.

Nema podataka o upotrebi fludarabina u djece. Zbog toga se ne preporučuje liječenje djece fludarabinom.

I muškarci i žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati efikasne kontraceptivne mjere tokom (i najmanje 6 mjeseci nakon) liječenja (vidi odlomak 4.6).

Tokom i nakon liječenja fludarabinom treba izbjegavati vakcinisanje živim vakcinama.

Treba izbjegavati prelazak s početnog liječenja fludarabinom na klorambucil u bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju fludarabinom jer većina bolesnika koji su rezistentni na fludarabin pokazali su rezistenciju i na klorambucil.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, to jest radi se o “natrij slobodnom” lijeku.

#### *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.

Terapijska učinkovitost fludarabina može se smanjiti dipiridamolom i ostalim inhibitorima unosa adenzina.

Farmakokinetička interakcija lijekova zabilježena je u bolesnika s KLL-om i AML-om tokom kombiniranog liječenja fludarabininfosfatom i Ara-C-om. Kliničke studije i *in vitro* pokusi na staničnim kulturama karcinoma pokazali su povišeni intracelularni nivo Ara-

CTP-a u leukemijskim stanicama u smislu intracelularnog vrška koncentracije kao i intracelularnog izlaganja (AUC) u kombinaciji fludarabina i subsekventne terapije Ara-C-om. Nije bilo uticaja na koncentraciju Ara-C-a u plazmi i na njegovu brzinu eliminacije.

#### *4.6 Upotreba tokom trudnoće i dojenja*

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija:

I muškarci i žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati učinkovite kontraceptivne mjere tokom (i najmanje 6 mjeseci nakon) liječenja (vidi odlomak 4.4).

#### Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o upotrebi fludarabina u trudnica. Studije u životinja pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidi odlomak 5.3.). Na temelju ovih farmakodinamskih svojstava, fludarabin može dovesti do ozbiljnih malformacija ukoliko se primjenjuje tokom trudnoće.

Fludarabinofosfat se ne bi trebao uzimati tokom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se fludarabin izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih potencijalnih ozbiljnih neželjenih efekata u dojenčeta, dojenje je kontraindicirano tokom terapije fludarabinofosfatom 25 mg/ml (vidi odlomak 4.3).

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju fludarabina na plodnost u ljudi. U životinja je pokazano da fludarabin štetno djeluje na muški reproduktivni sistem (vidi odlomak 5.3).

#### *4.7 Uticaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada na mašinama*

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanjima vozilima i mašinama.

#### *4.8 Neželjeni efekti*

Najčešći štetni događaji uključuju mijelosupresiju (neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju), infekciju uključujući upalu pluća, vrućicu, mučninu, povraćanje i proljev. Ostali često zabilježeni događaji uključuju iscrpljenost, slabost, stomatitis, osjećaj mučnine, anoreksiju, edem, zimicu, perifernu neuropatiju, poremećaje vida i osipe na koži. Ozbiljne oportunističke infekcije pojavile su se u bolesnika liječenih fludarabinom. Zabilježeni su smrtni ishodi kao posljedica ozbiljnih štetnih događaja.

Najčešće zabilježeni štetni događaji i reakcije koje su povezane s upotrebom lijeka nabrojane su daljnjem tekstu prema tjelesnim sistemima neovisno o njihovoj ozbiljnosti. Njihova učestalost (česti > 1%, manje česti > 0,1% i <1%) temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja neovisno o uzročnoj povezanosti s fludarabinom. Rijetki događaji (< 0.1%) identificirani su u postmarketinškom praćenju.

#### ***Poremećaji krvi i limfnog sistema***

Česti:

Hematološki događaji (neutropenija, trombocitopenija i anemija) zabilježene su u većine bolesnika koji su liječeni fludarabinom. Mijelosupresija može biti teška i kumulativna. Produženi uticaj fludarabina na smanjenje broja T-limfocita može dovesti do povišena rizika od oportunističkih infekcija, uključujući i one zbog latentne virusne reaktivacije, na primjer infekcije Herpes zosterom, Epstein-Barrovim virusom (EBV) ili progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (vidi 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza*

*pri upotrebi*). U imunokompromitiranih bolesnika zabilježen je razvoj EBV- povezanog limfoproliferativnog poremećaja iz EBV- infekcije/reaktivacije.

U rijetkim slučajevima, pojavljivanje mijelodisplastičnog sindroma (MDS) zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni fludarabinom. Većina tih bolesnika primala je raniju, istovremenu ili kasniju terapiju alkilirajućim agensima ili radijaciju. Monoterapija s fludarabinom nije povezana s povećanim rizikom od MDS-a.

Klinički značajna autoimuna pojava manje često je zapažena u bolesnika koji su primali terapiju fludarabina (vidi odlomak 4.4).

#### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Manje često je zabilježen sindrom lize tumora u bolesnika koji uzimaju fludarabin. Ova komplikacija može uključivati hiperuricemiju, hiperfosfatemiju, hiperkalcemiju, metaboličku acidozu, hiperkalemiju, hematuriju, uratnu kristaluriju i bubrežno zatajenje. Početak ovog sindroma mogu nagovijestiti bolovi u slabinama i hematurija.

Često je zabilježen edem.

#### ***Poremećaji nervnog sistema***

Često se bilježi periferna neuropatija. Smetenost je manje česta. Koma, uznemirenost i konvulzije se javljaju rijetko.

#### ***Poremećaji oka***

Često se bilježe vidni poremećaji u bolesnika koji uzimaju fludarabin. U rijetkim slučajevima mogu se javiti optički neuritis, optička neuropatija i sljepoća.

#### ***Srčani poremećaji***

U rijetkim slučajevima zatajenje srca i aritmija zabilježeni su u bolesnika liječenih fludarabinom.

#### ***Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma***

Upala pluća pojavljuje se često povezano uz liječenje fludarabinom. Manje često su zabilježene plućne reakcije preosjetljivosti na fludarabin (plućni infiltrati, pneumonitis, fibroza) povezane s dispnejom i kašljem.

#### ***Poremećaji probavnog sistema***

Gastrointestinalni poremećaji kao mučnina i povraćanje, proljev, stomatitis i anoreksija česti su događaji. Manje često zabilježena su gastrointestinalna krvarenja, uglavnom povezana s trombocitopenijom u bolesnika liječenih fludarabinom.

Promjene u nivoima enzima gušterače su manje česte.

#### ***Poremećaji jetre i žuči***

Promjene u razinama enzima jetre su manje česte.

#### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

Često su zabilježeni kožni osipi u bolesnika liječeni fludarabinom.

U rijetkim slučajevima mogu se razviti Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)

#### ***Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema***

Zabilježeni su rijetki slučajevi hemoragijskog cistitisa u bolesnika liječenih fludarabinom.

#### ***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

Često su zabilježene infekcije, vrućica, iscrpljenost, slabost, loše osjećanje i tresavice.

#### ***4.9 Predoziranje***

Visoke doze fludarabina povezuju se s ireverzibilnom toksičnošću na centralni nervni sistem što je obilježeno odgođenom sljepoćom, komom i smrću. Visoke doze također 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: antineoplastični agensi.

ATK klasifikacija: L01B B05

Fludarabin Pliva 25 mg/ml sadrži fludarabinfosfat, vodotopivi fluorinirani nukleotidni analog antivirusnog sredstva vidarabina, 9- $\beta$ -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  $\alpha/\delta$  i  $\epsilon$ , DNK-primazu i DNK ligazu te tako inhibira sintezu DNK. Nadalje, pojavljuje se djelomična 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 utjecaj na DNK, RNK i sintezu proteina doprinosi inhibiciji rasta stanica putem inhibicije DNK sinteze, što je dominantni efekat. 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.

Faza III kliničkog ispitivanja u bolesnika s prethodno neliječenom B-hroničnom limfocitnom leukemijom usporedbom terapija fludarabinom nasuprot klorambucilu (40 mg/m<sup>2</sup> tokom 4 sedmice) u 195, odnosno 199 bolesnika pokazala je sljedeći ishod: statistički značajnu višu sveukupnu remisiju i potpune remisije nakon terapije prve linije fludarabinom u usporedbi s klorambucilom (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 liječeni fludarabinom te 55,1 mjeseci za bolesnike liječeni klorambucilom, a neznajna statistička

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 klorambucilom (89,9%). Dok razlika u sveukupnoj učestalosti hematološke toksičnosti između dvije liječene skupine nije bila značajna, u značajno većeg udjela bolesnika koji su liječeni fludarabinom zabilježena je toksičnost bijelih krvnih stanica ( $p=0,0054$ ) i limfocita ( $p=0,0240$ ) nego u bolesnika liječenih klorambucilom. 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 klorambucilom. Hepatotoksičnost također je zabilježena u značajno manjem udjelu ( $p=0,0487$ ) u bolesnika u skupini koja je liječena fludarabinom nego u skupini bolesnika liječenih klorambucilom.

U bolesnika koji su početno reagirali na terapiju fludarabinom postoji mogućnost ponovnog odgovora na monoterapiju fludarabinom.

Randomizirano ispitivanje fludarabina vs. ciklofosamid, adriamicin (doksorubicin) i prednizon (CAP) u 208 bolesnika s KLL Binet stadijem B i C dali su sljedeće rezultate u podskupini od 103 prethodno liječenih bolesnika: sveukupna remisija i potpune remisije bili su viši kod fludarabina u usporedbi 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 brzom bolus injekcijom i kratkotrajnom infuzijom te nakon kontinuirane infuzije fludarabin fosfata (fludarabin, 2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP je vodotopivi predlijek, koji se brzo i kvantitativno defosforilira u ljudskom organizmu u nukleozid fludarabina (2F-ara-A). Nakon jednokratne infuzije od 25 mg 2F-ara-AMP po  $m^2$  u bolesnika koji boluju od karcinoma tokom 30 minuta, 2F-ara-A dosegla je najvišu koncentraciju u plazmi od 3,5 - 3,7  $\mu M$  nakon okončanja infuzije. Odgovarajući nivoi 2F-ara-A nakon pete doze pokazale su umjereno nakupljanje s prosječnim najvišim nivoima od 4,4 - 4,8  $\mu M$  na kraju infuzije. Tokom petodnevnog terapijskog plana 2F-ara-A nivoi u plazmi povišeni su za otprilike faktor 2. Nakupljanje 2F-ara-A tokom nekoliko terapijskih ciklusa može se isključiti. Postmaksimalni nivoi smanjili 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.

Uspoređivanje farmakokinetike 2F-ara-A između više studija pokazalo je srednju vrijednost ukupnog plazmatskog klirensa (CL) od  $79 \pm 40$  ml/min/ $m^2$  ( $2.2 \pm 1.2$  ml/min/kg) i srednji volumen distribucije ( $V_{ss}$ ) od  $83 \pm 55$  l/ $m^2$  ( $2.4 \pm 1.6$  l/kg). Podaci su pokazali visoku individualnu varijabilnost. Nivoi 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.



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

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  $^3\text{H}$ -2F-ara-AMP pokazala je potpuni prolaz radioaktivno obilježenih supstanci u urin. Drugi metabolit 2F-ara-hipoksantin, koji predstavlja glavni metabolit u psa, zapažen je u ljudi samo u maloj količini. 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. Maksimalni nivoi 2F-ara-ATP u leukemijskim limfocitima u KLL bolesnika primjećeni su prosječno nakon 4 sata i pokazale su značajne varijacije vršne koncentracije sa srednjom vrijednosti od otprilike 20  $\mu\text{M}$ . Nivoi 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.

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

#### *5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene*

Studije akutne toksičnosti i studije toksičnosti ponovljenih doza u životinja pokazale su da su koštana srž, limfoidni organi, gastrointestinalna sluznica, bubrezi i muški reproduktivni organi primarni ciljni organi toksičnosti. Neurotoksičnost je nađena kod visokog doziranja.

Fludarabinfosfat je bio teratogen u životinja i uzrokovao je koštane malformacije i vanjske deformitete u dozama sličnima ili nižim od terapijske doze.

Studije genotoksičnosti pokazale su da je fludarabinfosfat bio negativan u ispitivanjima mutacije gena i dominantnih letalnih testova u muških miševa, ali je uzrokovao klastogenetski efekat na ne-aktivirane kromosomske aberacije u ispitivanjima na stanicama ovarija kineskih zamoraca (CHO) te u *in vivo* mikronukleusnim testovima na miševima.

Ispitivanja karcinogenosti nisu rađena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### *6.1 Popis pomoćnih tvari*

Manitol (E421) , natrij hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti) , voda za injekcije

### 6.2 Važnije inkompatibilitnosti

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

### 6.3 Rok trajanja

*Bočica prije otvaranja* 30 mjeseci

#### *Nakon dilucije*

Hemijska i fizička stabilnost otopine pripremljene za injekciju ili infuziju je 3 dana na temperaturi od 25 °C i na 2 do 8°C kada je razrijeđena u 9 mg/ml (0,9%) natrijevog hlorida za infuziju ili u 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za infuziju.

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 dilucija nije vršena na mjestu kontroliranih i validiranih aseptičkih uslova.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C)

Ne zamrzavati!

### 6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (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 uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

#### Rukovanje i odlaganje

Trudno medicinske osoblje ne smije rukovati fludarabinom.

Treba poštovati postupke pravilna rukovanja i odlaganja. Pri rukovanju i odlaganju potreban je oprez sukladan uputama za uporabu citotoksičnih lijekova (*Rukovanje lijekom treba vršiti u skladu s Naredbom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije Ministarstva zdravstva*)

Otopinom fludarabina treba pažljivo rukovati. 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. U slučaju kontakta s očima, treba ih detaljno isprati obilnim količinama vode. Treba izbjegavati izlaganje udisanjem.

Lijek je samo za jednokratnu upotrebu. Svaki neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim uputstvima za odlaganje citotoksičnih spojeva.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka:

Lijek se primjenjuje u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o. Sarajevo,

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

## IME I ADRESA PROIZVOĐAČA

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
Zagreb, Hrvatska

**8. BROJ RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U  
PROMET**

05-37-1072/09 od 19.03.2009.godine

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG  
LIJEKA**

---