

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fludarabine „Ebewe” 25 mg/ml, süste-/infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 2 ml viaal sisaldab 50 mg fludarabiinfosfaati.

INN. *Fludarabinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse kontsentraat.

Fludarabine „Ebewe” 2 ml viaal: selge värvitu või peaaegu värvitu lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

B-rakulise kroonilise lümfoidse leukeemia (KLL) ravi luuüdi piisava reserviga patsientidel.

Esmavaliku ravimina võib fludarabiini kasutada ainult kaugelearenenud haigusega patsientidel Rai staadiumites III/IV (Binet' staadium C) või Rai staadiumites I/II (Binet' staadium A/B), kui patsiendil on haigusega seotud sümptomid või haigus on progresseeruv.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### Täiskasvanud

Fludarabine „Ebewe” soovituslik annus on 25 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas, manustatuna intravenoosselt 5 järjestikusel päeval (= üks ravitsükkel) iga 28 päeva kohta.

Vajalik annus (arvutatuna patsiendi kehapindala alusel) tõmmatakse süstlasse. Intravenoosse booluse süstimiseks lahjendatakse annus 10 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega. Alternatiivse võimalusena, infusiooni jaoks, võib soovitava annuse lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega ja tilgutada veeni ligikaudu 30 minuti jooksul (vt ka lõik 6.6).

Ravi optimaalne kestus ei ole täpselt kindlaks määratud. Ravi kestus sõltub ravi edukusest ja ravimitaluvusest.

Fludarabine „Ebewe”-t soovitatakse manustada soovitud ravivastuse saamiseni (tavaliselt 6 ravitsükli) ning seejärel ravimi manustamine lõpetatakse.

##### Maksakahjustusega patsiendid

Fludarabine „Ebewe” kasutamisest maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad. Fludarabine „Ebewe” kasutamisel sellel patsientide grupil tuleb olla ettevaatlik.

##### Neerukahjustusega patsiendid

Alanenud neerufunktsiooniga patsientidel tuleb annust kohandada. Kui kreatiniini kliirens on 30...70 ml/min, tuleb ravimi annust vähendada kuni 50% ja toksilisuse hindamiseks tuleb

tähelepanelikult jälgida hematoloogilisi näitajaid (vt lõik 4.4). Kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, on ravi Fludarabine „Ebewe“-ga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Lapsed

Fludarabine „Ebewe“-t ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ohutuse ja/või efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

#### Eakad

Kuna eakatel (>75-aastased) on fludarabiinfosfaadi kasutamise kohta piiratud andmed, tuleb nendel patsientidel fludarabiinfosfaati kasutada ettevaatlikult.

#### Manustamisviis

Fludarabine „Ebewe“-t peab manustama antineoplastilises teraapias kogunud kvalifitseeritud arsti järelevalve all.

Fludarabin „Ebewe“-t on tungivalt soovitatav manustada ainult intravenoosselt. Pole teatud juhtudest, kus Fludarabin „Ebewe“ paravenoosne manustamine oleks põhjustanud raskeid paikseid kõrvaltoimeid. Siiski peab tahtmatut Fludarabin „Ebewe“ paravenoosset manustamist vältima.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Neerukahjustus kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min.
- Dekompenseeritud hemolüütiline aneemia.
- Imetamine.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Neurotoksilisus

Fludarabiinfosfaadi suurte annuste intravenoosselt manustamisel ägeda leukeemiaga patsientidele annusvahemiku uuringutes, ilmnedid rasked neuroloogilised nähud, sh nägemiskaotus, kooma ja surm. Sümptomid ilmnedid 21...60 päeva pärast viimast annust. See raske kesknärvisüsteemi toksilisus ilmnedid 36% patsientidest, kellele manustati ravimit intravenoosselt soovitatud annusest ligikaudu neli korda suuremas annuses (96 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas, 5...7 ööpäeva). Patsientidel, keda raviti kroonilise lümfoidse leukeemia raviks soovitatavate annustega, tekkis raske toksilisus kesknärvisüsteemile harva (kooma, krampid ja agiteeritus) või aeg-ajalt (segasusseisund) (vt lõik 4.8). Patsiente peab hoolikalt jälgima neuroloogiliste toimete ilmnemise suhtes.

Fludarabiinfosfaadi kroonilise manustamise toimed kesknärvisüsteemile on teadmata. Patsiendid talusid siiski soovitatavaid annuseid mõnedes uuringutes suhteliselt pikaajalise ravi vältel (kuni 26 ravitsükli).

Turuletulekujärgselt on teatatud neurotoksilisuse tekkest varem või hiljem kui kliinilistes uuringutes.

Fludarabiinfosfaadi manustamine võib olla seotud leukoentsefalopaatia (*leukoencephalopathy*, LE), ägeda toksilise leukoentsefalopaatia (*acute toxic leukoencephalopathy*, ATL) või pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomiga (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS).

Need võivad tekkida:

- soovitatud annuse juures,
  - kui fludarabiinfosfaati manustatakse koos selliste ravimitega või nende järel, mis on teadaolevalt seotud LE, ATL-i või RPLS-iga,
  - või kui fludarabiinfosfaati manustatakse patsientidele, kellel on teised riskitegurid, näiteks pea või kogu keha kiiritus, hemopoeetiliste rakkude siirdamine, siirik- vs. peremehe-vastu haigus, neerukahjustus või hepaatiline entsefalopaatia;
- soovituslikest suuremate annuste juures.

LE, ATL-i või RPLS-i sümptomiteks võivad olla peavalu, iiveldus ja oksendamine, krampid, nägemishäired, nagu nägemise kadu, tundlikkuse muutus ja fokaalne neuroloogiline defitsiit. Lisaks võivad esineda optiline neuuriit ja papilliit, segasus, unisus, agiteeritus, paraparees/kvadriparees, lihaste spastilisus ja pidaatus.

LE/ATL/RPLS võivad olla pöördumatud, eluohtlikud või lõppeda surmaga.

Millal iganes kahtlustatakse LE, ATL-i või RPLS-i, tuleb ravi fludarabiiniga lõpetada. Patsiente tuleb jälgida ja neile tuleb teha ajukuva, kasutades eelistatult MRT-d. Kui diagnoos kinnitatakse, tuleb fludarabiinravi jäädavalt lõpetada.

#### Halb tervislik seisund

Halvas tervislikus seisundis patsientidele tohib fludarabiinfosfaati manustada ettevaatusega pärast põhjalikku riski-kasu vahekorra analüüsi. Iseäranis kehtib see raske luuüdikahjustusega (trombotsütopeenia, aneemia ja/või granulotsütopeenia), immuunpuudulikkusega või varasemate oportunistlike infektsioonidega patsientide puhul.

#### Neerukahjustus

Vereplasmas oleva põhimetaboliidi, 2-F-ara-A üldkliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga, viidates renaalse eritumise olulisusele ühendi eliminatsiooni seisukohalt. Puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel suurenes süsteemne saadavus (2-F-ara-A kontsentratsioonikõvera alune pindala, AUC). Kliinilised andmed kahjustatud neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens < 70 ml/min) patsientide kohta on piiratud.

Fludarabiinfosfaadi manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele peab olema ettevaatlik. Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 70 ml/min) tuleb annust vähendada kuni 50% ja patsienti peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.2). Ravi fludarabiinfosfaadiga on vastunäidustatud, kui kreatiniini kliirens on < 30 ml/min (vt lõik 4.3).

#### Müelosupressioon

Fludarabiinfosfaadiga ravitud patsientidel on täheldatud rasket luuüdi supressiooni, mis avaldub aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeeniana. I faasi intravenoosse ravi uuringus oli soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel keskmine aeg granulotsüütide madalseisuni 13 ööpäeva (varieeruvus 3...25 ööpäeva) ja trombotsüütidel 16 päeva (varieeruvus: 2...32 ööpäeva). Enamikul patsientidest oli lähteseisundis hematoloogilisi häireid tingituna kaasuvast haigusest või eelnevast müelosupressiivsest ravist. On võimalik kumulatiivne müelosupressioon. Kuigi kemoterapiast tingitud müelosupressioon on sageli pöörduv, peab fludarabiinfosfaadi manustamisel hoolikalt jälgima hematoloogilisi näitajaid. Fludarabiinfosfaat on tugev kasvavastane aine, millel võivad esineda olulised toksilised kõrvaltoimed. Ravitavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida hematoloogilisele ja mittehematoloogilisele toksilisusele viitavate sümptomite suhtes. Aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia avastamiseks on soovitatav regulaarselt hinnata vererakkude arvu perifeerses veres. Täiskasvanud patsientidel on mitmel korral teatatud kolme rakuliini hüpoplaasiast või aplaasiast luuüdis, mille tulemuseks oli pantsütopeenia ja mõnikord surm. Teatatud juhtudel oli kliiniliselt olulise tsütopeenia kestus ligikaudu 2 kuud kuni 1 aasta. Neid episoodide on esinenud nii eelnevalt ravitud kui ka ravimata patsientidel.

Nagu teistegi tsütotoksiliste ravimite puhul, peab fludarabiinfosfaadiga olema ettevaatlik, kui edaspidi plaanitakse koguda tüvirakke.

#### Transfusiooniga seotud transplantaat-peremehe-vastu haigus

Kiiritamata vere ülekandmise järgselt fludarabiinfosfaadiga ravitud patsientidele täheldati vereülekandega seotud transplantaat-peremehe-vastu haiguse (ülekantud immuunkompetentsete lümfotsüütide reaktsioon peremeesorganismi vastu) esinemist. See haigus on väga sageli lõppenud letaalselt. Transfusiooniga seotud transplantaat-peremehe-vastu haiguse riski minimeerimiseks tohib seetõttu patsientidele, kes vajavad vereülekannet enne või pärast ravi fludarabiinfosfaadiga, üle kanda ainult kiiritatud verd.

#### Nahavähk

Fludarabiinfosfaadiga ravimise ajal või selle järgselt on mõnedel patsientidel täheldatud olemasoleva nahavähi haiguskollete ägenemist või halvenemist või retsidiivi teket.

### Tuumorilahustussündroom

Suure kasvujamassiga kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel on täheldatud tuumorilahustussündroomi. Kuna fludarabiinfosfaat võib sellise vastuse esile kutsuda juba esimesel ravinädalal, tuleb patsientide puhul, kellel on risk selle komplikatsiooni tekkeks, võtta kasutusele ettevaatusabinõud ja esimese ravitsükli jooksul võib nendel patsientidel olla soovituslik hospitaliseerimine.

### Autoimmuunsed häired

Sõltumata eelnevast autoimmuunsete protsesside esinemisest või Coombs'i testi vastusest, võib fludarabiinfosfaadi kasutamise ajal või selle järgselt esineda eluohtlikke ja vahel letaalse lõppega autoimmuunseid seisundeid (nt autoimmuunne hemolüütiline aneemia, autoimmuunne trombotsütopeenia, trombotsütopeeniline purpur, pemfigus, Evansi sündroom). Enamusel patsientidest, kellel esines fludarabiinfosfaadi kasutamise ajal hemolüütiline aneemia, esines hemolüüsi retsidiiv ka uuel kokkupuutel fludarabiinfosfaadiga. Fludarabiinfosfaadiga ravitavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida hemolüüsi nähtude suhtes.

Hemolüüsi esinemise korral soovitatakse ravi fludarabiinfosfaadiga katkestada. Tavapärasteks autoimmuunse hemolüütilise aneemia ravivõteteks on vereülekanded (kiiritatud, vt eespool) ja kortikosteroidide manustamine.

### Eakad

Andmed fludarabiinfosfaadi kasutamise kohta eakatel patsientidel (>75-aastased) on piiratud, mistõttu peab nende patsientide ravimisel fludarabiinfosfaadiga olema ettevaatlik (vt ka lõik 4.2). 65-aastastel või vanematel patsientidel tuleb enne ravi alustamist mõõta kreatiniini kliirensit, vt „Neerukahjustus“ ja lõik 4.2.

### Rasedus

Fludarabiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik (nt eluohtlikus situatsioonis, sama efektiivset kuid ohutumalt alternatiivset ravimit ei ole, ravi on vältimatu).

Fludarabiinfosfaat võib kahjustada loodet (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Ravi Fludarabine „Ebewe“-ga võib kaaluda ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Naised peavad vältima rasestumist ravi ajal Fludarabin „Ebewe“-ga.

Fertiilses eas naisi tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

### Kontratseptsioon

Fertiilses eas naised või fertiilsed mehed peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

### Vaktsineerimine

Enne ja pärast ravi fludarabiinfosfaadiga tuleb vältida vaktsineerimist elusvaktsiinidega.

### Kordusravi võimalused pärast esmast ravi fludarabiiniga

Patsiente, kellel puudub ravivastus fludarabiinfosfaadile, ei tohi üle viia ravile kloorambutsiiliga, sest enamik fludarabiinfosfaadile resistentseid patsiente on resistentseid ka kloorambutsiilile.

Fludarabine „Ebewe“ sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 45 mg (keskmise annus) kohta, mis tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilises uuringus, kus refraktaarset kroonilist lümfoidset leukeemiat raviti intravenoosselt manustatava fludarabiinfosfaadiga kombinatsioonis pentostatiiniga (deoksükoformütsiin), oli lubamatult palju surmaga lõppenud kopsutoksilisuse juhtumeid. Seetõttu ei soovitata fludarabiinfosfaati kombinatsioonis pentostatiiniga kasutada.

Fludarabiinfosfaadi terapeutilist toimet võivad vähendada dipüridamool ja teised adenosini haarde inhibiitorid.

Fludarabiinfosfaadi kasutamisel kombinatsioonis tsütarabiiniga kliinilistes uuringutes ja *in vitro* katsetes suurenesid Ara-CTP (tsütarabiini aktiivne metaboliit) maksimaalne rakisene kontsentratsioon ja saadavus leukeemilistes rakkudes. Ara-C kontsentratsiooni vereplasmas ja Ara-CTP eliminatsiooni kiirust see ei mõjutanud.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilsus

Fertiilses eas naisi tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

Nii seksuaalselt aktiivsed mehed kui ka fertiilses eas naised peavad rakendama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.4).

##### Rasedus

Loomkatsed rottidega näitasid, et Fludarabin „Ebewe“ ja/või selle metaboliidid läbivad platsentat. Intravenoosse embrüotoksilisuse loomkatsed rottide ja küülikutega näitasid embrüoletaalse ja teratogeense potentsiaali olemasolu terapeutiliste annuste korral (vt lõik 5.3).

Fludarabin „Ebewe“ kasutamise kohta raseduse esimesel trimestril on andmed väga piiratud.

Fludarabin „Ebewe“-t ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik (nt eluohlikus situatsioonis, sama efektiivset kuid ohutumalt alternatiivset ravimit ei ole, ravi on vältimatu). Fludarabin „Ebewe“ võib kahjustada loodet. Ravi Fludarabin „Ebewe“-ga võib kaaluda ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada kas fludarabiinfosfaat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Siiski on prekliinilisi andmeid, mis tõendavad fludarabiinfosfaadi ja/või selle metaboliitide eritumist rinnapiima.

Tõsiste kõrvaltoimete ohu tõttu rinnaga toidetavatel imikutel on Fludarabin „Ebewe“ imetavatele emadele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fludarabiinfosfaat võib vähendada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest on täheldatud väsimust, nõrkust, nägemishäireid, segasust, agiteeritust ja krampe.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Fludarabiini kasutuskogemuse põhjal on kõige sagedasemad kõrvaltoimed müelosupressioon (neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia), infektsioonid, sh pneumoonia, köha, palavik, väsimus, nõrkus, iiveldus, oksendamine ja diarröa. Teised sageli teatatud kõrvaltoimed on külmavärinad, tursed, halb enesetunne, perifeerne neuropaatia, nägemishäired, anoreksia, mukosiit, stomatiit ja nahalööve. Fludarabiiniga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid oportunistlikke infektsioone. On teatatud surmaga lõppenud tõsistest kõrvaltoimetest.

##### Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimed esitatud MedDRA-süsteemi organklasside kaupa.

Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel, sõltumata põhjuslikust seosest fludarabiiniga. Harvad kõrvaltoimed esinesid peamiselt turuletulekujärgse kasutamise käigus.

<i>Väga sage</i>	( $\geq 1/10$ )
<i>Sage</i>	( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )
<i>Aeg-ajalt</i>	( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )
<i>Harv</i>	( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )
<i>Teadmata</i>	(esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	Infektsioonid/ oportunistlikud infektsioonid (latentse viiruse reaktivatsioon, nt progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia, <i>herpes zoster</i> -viirus, Epstein-Barri viirus), kopsupõletik			Lümfoproliferatiivne häire (seotud EBV-ga)
<u>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)</u>		Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia (seostatud peamiselt eelnenud, samaaegse või järgnenud raviga alküülivate ainete, topoisomeraasi inhibiitorite või kiiritusega)		
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	Neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia	Müelosupressioon		
<u>Immuunsüsteemi häired</u>			Autoimmuunne häire (sh autoimmuunne hemolüütiline aneemia, Evansi sündroom, trombotsütopeeniline purpur, omandatud hemofiilia, pemfigus)	
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>		Anoreksia	Tuumorilahustus-sündroom (sh neerupuudulikkus, metaboolne atsidoos, hüperkaleemia, hüpokaltseemia, hüperurikeemia, hematuria, uraatkristalluuria, hüperfosfateemia)	
<u>Närvisüsteemi häired</u>		Perifeerne neuropaatia	Segasus	Kooma, krambid, agiteeritus
<u>Silma kahjustused</u>		Nägemishäired		Nägemiskaotus, optiline neuroit, optiline neuropaatia
<u>Südame häired</u>				Südamepuudulikkus, südamerütmihäired
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	Köha		Pulmonaalne toksilisus (sh kopsufibroos, pneumoniit, düspnoe)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<u>Seedetrakti häired</u>	Oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Stomatiit	Seedetrakti veritsus, kõhunäärme ensüümide aktiivsuse muutus	
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>			Maksaensüümide aktiivsuse muutus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Lööve		Nahavähk, toksiline epidermaalne neorolüüs (Lyelli tüüpi), Stevensi-Johnsoni sündroom
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>				
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	Palavik, väsimus, nõrkus	Tursed, mukosiit, külmavärinad, halb enesetunne		

Kõrvaltoime kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit. Sünonüüme ega seotud reaktsioone ei ole ära toodud, kuid ka neid tuleb arvesse võtta. Kõrvaltoimete terminoloogia põhineb MedDRA versioonil 12.0 .

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

#### Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata

- Närvisüsteemi häired
  - ajuverejooks
  - leukoentsefalopaatia (vt lõik 4.4)
  - äge toksiline leukoentsefalopaatia (vt lõik 4.4)
  - pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS) (vt lõik 4.4).
- Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
  - kopsuverejooks.
- Neerude ja kuseteede häired
  - hemorraagiline tsüstiit.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Fludarabiinfosfaadi suuri annuseid on seostatud leukoentsefalopaatia, ägeda toksilise leukoentsefalopaatia või pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomiga (RPLS). Sümptomiteks võivad olla peavalu, iiveldus ja oksendamine, krampid, nägemishäired, nagu nägemise kadu, muutunud tundlikkus ja fokaalne neuroloogiline defitsiit. Lisaks võivad esineda optiline neurii ja papilliit, segasus, unisus, agiteeritus, paraparees/kvadriparees, lihaste spastilisus, pidamatus, pöördumatu toksilisus kesknärvisüsteemile, mida iseloomustab viivitusega kujunev nägemiskaotus, kooma ja surm. Ravimi suured annused võivad olla seotud ka luuüdisupressioonist tuleneva raske trombotsütoopenia ja neutropeeniaga. Fludarabiinfosfaadi üleannustamise puhuks ei ole teada ühtki spetsiifilist antidooti. Seisundit ravitakse ravimi manustamise lõpetamise ja toetavate ravimeetmetega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained,  
ATC-kood: L01BB05

#### Toimemehhanism

Fludarabiinfosfaat sisaldab vesilahustuvat viirusvastase aine vidarabiini (Ara-A, 9-beeta-D-arabino-furanosüüladeniini) fluoreeritud nukleotiidanaloogi fludarabiinfosfaati (2F-Ara-AMP), mis on adenosiindeaminaasi deamineerivale toimele suhteliselt vastupidav.

Fludarabiinfosfaat defosforüleeritakse kiiresti 2F-ara-A-ks, mis haaratakse rakkudesse ja intratsellulaarselt fosforüleeritakse desoksütsütidinukiinasi poolt aktiivseks trifosfaadiks, 2F-ara-ATP-ks. See metaboliit inhibeerib ribonukleotiidi reduktaasi, DNA polümeraase alfa/beeta ja epsilon, DNA primaasi ja DNA ligaasi, samas inhibeerib DNA sünteesi. Lisaks inhibeeritakse osaliselt RNA polümeraasi II ja seeläbi väheneb valgusüntees.

Kuigi mõned 2F-ara-ATP toimemehhanismid on veel ebaselged, arvatakse, et toimed DNA-le, RNA-le ja valgusünteesile osalevad rakkude kasvu pidurdamises ning seejuures on neist olulisim tegur DNA sünteesi inhibeerimine. Lisaks on *in vitro* uuringutes näidatud, et kroonilise lümfoidse leukeemia haigete lümfotsüütide eksponeerimine 2F-ara-A-le indutseerib rakkude apoptoosi ulatusliku DNA fragmenteerumisega.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemia B-rakulise vormiga patsientidel läbiviidud III faasi uuringus raviti 195 patsienti fludarabiiniga ja 199 patsienti kloorambutsiiliga (40 mg/m<sup>2</sup>, mida korrati iga 4-nädalase perioodi jooksul).

Fludarabiini kasutamisel esmavaliku ravimina olid üldise ja täieliku remissiooni määrad vastavalt 61% ja 19%; kloorambutsiili korral olid need vastavalt 37,6% ja 3,4%. Remissiooni kestus (19 kuud *versus* 12,2 kuud) ja haiguse progresseerumiseni kulunud aeg (17 kuud *versus* 13,2 kuud) olid fludarabiiniga ravitute grupis pikemad kui kloorambutsiiliga ravitute grupis. Elulemuse mediaan oli fludarabiinfosfaadiga ravitute grupis 56,1 kuud ja kloorambutsiiliga ravitute grupis 55,1 kuud. Ka ravimite taluvuses olulisi erinevusi ravimite vahel ei esinenud. Toksiliste toimete esinemissagedus oli gruppides võrreldav (89,7% fludarabiinfosfaati kasutanute grupis ja 89,9% kloorambutsiili saanute grupis). Üldist hematoloogilist toksilisust esines mõlemas grupis võrdse sagedusega, kuid leukotsüütide ja lümfotsüütide arvu vähenemine oli fludarabiinfosfaadiga ravitute grupis oluliselt sagedasem kui kloorambutsiiliga ravitute grupis (vastavalt  $p = 0,0054$  ja  $0,0240$ ). Iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus esinesid fludarabiinfosfaadiga ravitute grupis oluliselt harvemini kui kloorambutsiili kasutanute grupis (vastavalt  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0489$ ).

Ka maksatoksilisust täheldati fludarabiinfosfaadiga ravitute grupis oluliselt harvemini kui kloorambutsiiliga ravitute grupis ( $p = 0,0487$ ).

Patsientidel, kes algselt alluvad ravile fludarabiinfosfaadiga, on suur tõenäosus ka edaspidi alluda monoterapiale fludarabiinfosfaadiga.

Randomiseeritud uuringus, milles osales 208 kroonilise lümfoidse leukeemiaga (Binet' staadiumid B ja C) patsienti, võrreldi fludarabiinfosfaati tsüklofosfamiidi, adriamütsiini ning prednisolooni (CAP) kombinatsioonraviga. 103 eelnevalt ravitud patsiendi alagrupis saadi järgmised tulemused: ravile allunute ja täieliku remissiooni saavutanute arv oli fludarabiinfosfaadiga ravitute hulgas suurem kui CAP kombinatsioonravi saanutel (vastavalt 45% vs. 26% ja 13% vs. 6%). Nii ravivastuse kestus kui üldine elulemus olid fludarabiinfosfaati ja CAP kombinatsioonravi saanud gruppides sarnased. Kindlaks määratud 6-kuulise raviperioodi jooksul oli fludarabiinfosfaadiga ravitute grupis surmajuhte 9 ja CAP kombinatsioonravi ravitute grupis 4.



Ravi alustamisest kuue kuu jooksul kogutud info põhjal tehtud *post-hoc* analüüs tõi esile erinevuse fludarabiinfosfaadiga ravitud patsientide ja CAP kombinatsioonravi saanud patsientide elulemuskõverates, mis oli CAP kombinatsioonravi saanud patsientide kasuks Binet' C staadiumi eelnevalt ravi saanud patsientide alagrupis.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Fludarabiini (2F-ara-A) farmakokineetika plasmas ja uriinis

Fludarabiinfosfaadi farmakokineetilisi omadusi uuriti pahaloomulise kasvaja haigusega patsientidel pärast intravenoosse boluse süstimist ning pärast lühi- ja pikaajalist fludarabiinfosfaadi (2F-ara-AMP) manustamist intravenoosse infusioonina.

### Jaotumine ja biotransformatsioon

2F-ara-AMP on vesilahustuv eelravim, mis inimorganismis defosforüleeritakse kiiresti ja suures hulgas nukleosiid fludarabiiniks (2F-ara-A). Vähihaigetel patsientidel, kellele infundeeriti 30 minuti jooksul ühekordse annusena 25 mg 2F-ara-AMP kehapinna m<sup>2</sup> kohta, saabus 2F-ara-A keskmine plasma maksimumkontsentratsioon 3,5...3,7 mikroM infusiooni lõpus. Pärast viiendat annust ilmnes 2F-ara-A tasemetes ravimi mõõduka kuhjumise märke, infusiooni lõpus sedastatav keskmine maksimumkontsentratsioon oli 4,4...4,8 mikroM. 5-päevase ravi jooksul suurenes 2F-ara-A minimaalne plasmataase ligikaudu 2 faktori võrra. F-ara-A kumuleerumise mitmete ravitsükli jooksul võib välistada. Maksimumjärgse 2F-ara-A taseme poolväärtusaeg oli kolmefaasiline: esialgne poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 minutit; vahepealne poolväärtusaeg oli 1...2 tundi ning lõplik poolväärtusaeg oli ligikaudu 20 tundi.

Mitme 2F-ara-A farmakokineetikat käsitletud uuringu andmete võrdlemisel leiti, et keskmine üldine plasmakliirens oli 79 ±40 ml/min/m<sup>2</sup> (2,2 ±1,2 ml/min/kg) ja keskmine jaotusruumala oli 83 ±55 l/m<sup>2</sup> (2,4 ±1,6 l/kg). Andmetes ilmnes oluline interindividuaalne varieeruvus. 2F-ara-A plasmakontsentratsioon ja kontsentratsioonikõvera-alune pindala suurenesid annuse suurenedes lineaarselt, samas kui poolväärtusajad, plasmakliirens ja jaotusruumala jäid pidevalt annusest sõltumatuks. See viitab annuse lineaarsele käitumisele.

Neutropeenia esinemine ja hematokriti väärtuste muutused osutasid, et fludarabiinfosfaadi tsütotoksilisus põhjustab annusest sõltuvat hematopoeesi inhibeerimist.

### Eritumine

2F-ara-A elimineeritakse peamiselt neerude kaudu. 40...60 % manustatud intravenoossest annusest eritus uriini. Katseloomadel 3H-2F-ara-AMP-ga läbi viidud massi balansi uuringud näitasid, et radioaktiivselt märgistatud ained eritusid täielikult uriini. Koerte peamist metaboliiti 2F-ara-hüpoksantiini täheldati inimestel vaid väikestes kogustes. Kuna neerufunktsioonihäirega patsientidel on vähenenud 2F-ara-A totaalne kliirens, on sel juhul vajalik annust vähendada. *In vitro* uuringutes inimese plasmavalkudega ei ilmnunud olulist 2F-ara-A seostumist valkudega.

### Fludarabiintrifosfaadi rakuline farmakokineetika

2F-ara-A haaratakse aktiivselt leukeemiarakkudesse, misjärel see refosforüleeritakse mono- ja difosfaadiks ning järgnevalt trifosfaadiks. Fludarabiinfosfaat, 2F-ara-ATP, on peamine intratsellulaarne metaboliit ja teadaolevalt ainus metaboliit, millel on tsütotoksiline aktiivsus. Kroonilise lümfoidse leukeemia patsientide leukeemilistes lümfotsüütides mõõdeti 2F-ara-ATP maksimumtasemed ligikaudu 4 tundi pärast aine lisamist. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli ligikaudu 20 mikromooli, kusjuures näitaja varieeruvus oli märkimisväärne. 2F-ara-ATP tasemed leukeemiarakkudes olid võrreldes maksimaalsete plasmakontsentratsioonidega märkimisväärselt kõrgemad, mis näitab ravimi kumuleerumist sihtrakkudesse. Leukeemiliste lümfotsüütide *in vitro* inkubeerimisel ilmnes lineaarne seos ekstratsellulaarse 2F-ara-A ekspositsioonimäära (arvestades 2F-ara-A kontsentratsiooni ja inkubatsiooniga) ja intratsellulaarse 2F-ara-ATP hulga suurenemise vahel. 2F-ara-ATP eliminatsioon sihtrakkudest toimus keskmiselt poolväärtusajaga 15 kuni 23 tundi.

Vähihaigetel patsientidel seost 2F-ara-A farmakokineetika ja raviefektiivsuse vahel ei leitud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda ja kroonilise toksilisuse loomakatsed on näidanud toksilisuse peamiste ründepunktidenä lüüdi, lümfinaärmeid, seedetrakti limaskestast, neerusid ja isasloomade reproduktiivsete. Neurotoksilisus ilmnes suurte annuste korral.

Fludarabiinfosfaat oli teratogeenne loomadele ja põhjustas terapeutilisele annusele ligilähedase või sellest madalama annuse manustamisel skeleti malformatsioone ja väliseid deformatsioone.

Fludarabiinfosfaadi genotoksilisuse uuringutes olid geenmutatsioonidest ja dominantne letaalne test isastel hiirtel negatiivsed, kuid ilmnes klastogeenne toime hiina hamstri munasarja (HHM) rakkude mitteaktiivseid kromosoomihälbeid tekitavas uuringus ja hiire mikrotooma *in vivo* uuringus.

Toimemehhanismi ja mutageensuse uuringute põhjal on fludarabiinfosfaadil võimalik kasvajattekita toime.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole teostatud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat  
Naatriumhüdroksiid  
Süstevesi.

### 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### 6.3 Kõlblikusaeg

*Müügipakendis*  
3 aastat

*Pärast lahjendamist*

Ravim on pärast lahjendamist füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne 28 ööpäeva säilitatuna külmkapis (2 °C...8 °C), kaitstuna valguse eest ja säilitatuna toatemperatuuril (20 °C...25 °C) sõltumata valgusest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

*Müügipakendis*  
Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev I tüüpi klaasist kummikorgiga vial on koos plastikust kaitsega (Onco-Safe või Sleeveing) või ilma. „Onco-Safe“ ja „Sleeveing“ ei ole kontaktis ravimiga ja annab lisakaitse transportimisel, mis tõstab meditsiini- ja apteegipersonali ohutust.

Pakendi suurused: 1 x 2 ml vial, 5 x 2 ml vial, 10 x 2 ml vial.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Lahjendamine

Patsiendi kehapiinna alusel arvatud vajalik annus tõmmatakse süstlasse.

Intravenoosseks booluseks lahjendatakse see annus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi 10 ml süstelahusega. Alternatiivselt infusiooniks, võib vajaliku annuse lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi 100 ml süstelahusega ja teostada infusioon 30 minuti jooksul.

### Kasutamiseelne kontroll

Kasutada tohib ainult läbipaistvat ja värvitut lahust, milles ei ole tahkeid osakesi. Vigastatud pakendi korral ei tohi ravimit kasutada.

### Käsitlemine ja hävitamine

Rasedad naised ei tohi fludarabiinfosfaati käsitleda. Tsütotoksiliste ravimite õigeks käsitlemiseks ja hävitamiseks tuleb järgida tsütotoksiliste ravimite käsitlemise ja hävitamise juhendeid. Igasugune maha loksunud või kasutamata materjal tuleb hävitada põletamise teel.

Fludarabiinfosfaadi käsitlemisel ja ettevalmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Vialide võimalikku purunemist või juhuslikku leket silmas pidades, on soovitatav kanda kaitsekindaid ja -prille. Lahuse kokkupuutel naha või limaskestadega tuleb kontaktis olnud pinda hoolikalt puhastada seebi ja veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

592808

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.02.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2021