

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fludarabine Accord 25 mg/ml, süste-/infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 25 mg fludarabiinfosfaati.

2 ml lahust sisaldab 50 mg fludarabiinfosfaati.

INN. *Fludarabinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml sisaldab <1 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse kontsentraat.

Selge värvitu või kergelt pruunikas-kollane lahus, peamiselt osakesteta.

pH: 6,0 kuni 7,1

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

B-rakulise kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) ravi luuüdi piisava reserviga täiskasvanutel.

Esmavaliku ravimina võib fludarabiini kasutada ainult kaugelearenenud haigusega täiskasvanutel 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

Fludarabiinfosfaadi soovituslik annus on 25 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas, manustatuna intravenoosselt 5 järjestikusel päeval iga 28 päeva kohta (vt ka lõik 6.6).

Vajalik annus (arvutatuna patsiendi kehapindala alusel) manustamiskõlblikuks muudetud lahust tõmmatakse süstlasse. Intravenoosse booluse süstimiseks lahjendatakse annus 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Alternatiivse võimalusena võib süstlasse tõmmatud soovitava annuse lahjendada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega ja tilgutada veeni ligikaudu 30 minuti jooksul.

Ravi kestus sõltub ravi edukusest ja ravimitaluvusest.

Fludarabiini manustatakse soovitud ravivastuse saamiseni KLL patsientidel (täieliku või osalise remissioonini, tavaliselt 6 ravitsükli) ning seejärel ravimi manustamine lõpetatakse.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb annuseid 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 < 30 ml/min, on ravi fludarabiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustusega patsiendid

Fludarabiini kasutamisest maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad. Fludarabiini kasutamisel sellel patsientide rühmal tuleb olla ettevaatlik (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Fludarabiini ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Seetõttu ei soovitata fludarabiini lastel kasutada.

Eakad

Eakatel (>75-aastased) on andmed fludarabiini kasutamise kohta piiratud, seetõttu tuleb nendel patsientidel fludarabiini kasutada ettevaatusega.

Üle 65-aastastel patsientidel tuleb määrata kreatiniini kliirensit (vt „Neerukahjustusega patsiendid“ ja lõik 4.4).

Manustamisviis

Fludarabiini tuleb manustada kasvjavastase ravi kogemustega erialaspetsialisti järelevalve all.

Fludarabiini manustatakse ainult veenisiseselt. Ei ole teatatud juhtudest, kus paravenoosne fludarabiini manustamine on põhjustanud raskeid lokaalseid kõrvaltoimeid. Siiski peab tahtmatut paravenoosset manustamist vältima.

Enne ravimi käsitlemist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadi käitlemise ja manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Fludarabiiniga 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 kemoteraapiast tingitud müelosupressioon on sageli pöörduv, peab fludarabiinfosfaadi manustamisel hoolikalt jälgima hematoloogilisi näitajaid.

Fludarabiinfosfaat on tugev kasvjavastane aine, millel võivad esineda olulised toksilised kõrvaltoimed. Ravitavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida hematoloogilisele või 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.

Autoimmuunsed häired

Sõltumata eelnevast autoimmuunsete protsesside esinemisest või Coombs'i testi vastusest, võib fludarabiini kasutamise ajal või selle järgselt esineda eluohtlikke ja vahel letaalse lõppega autoimmuunseid fenomene (vt lõik 4.8). Enamusel patsientidest, kellel esines fludarabiini kasutamise ajal hemolüütiline aneemia, esines hemolüüsi retsiidiv ka uuel kokkupuutel fludarabiiniga. Fludarabiiniga ravitavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida hemolüüsi nähtude suhtes.

Hemolüüsi esinemise korral soovatakse ravi fludarabiiniga katkestada. Tavapärasteks autoimmuunse hemolüütilise aneemia ravivõteteks on vereülekanDED (kiiritatud, vt eespool) ja kortikosteroidide manustamine.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel peab fludarabiinfosfaati kasutama ettevaatlikult, sest see võib põhjustada maksatoksilisust. Fludarabiinfosfaati võib manustada ainult sel juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülemäärase toksilisuse suhtes ja vajadusel muuta annust või katkestada ravi (vt lõik 4.2).

Neurotoksilisus

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

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neuroloogiliste kõrvaltoimete tekke suhtes.

Fludarabiini suurte annuste intravenoossel manustamisel ägeda leukeemiaga patsientidele annusvahemiku uuringutes, ilmnemise rasked neuroloogilised nähud, sh nägemiskaotus, kooma ja surm. Sümptomid ilmnemise 21...60 päeva pärast viimast annust. See raske kesknärvisüsteemi toksilisus ilmnemise 36% patsientidest, kellele manustati ravimit intravenoosselt soovitatud annusest ligikaudu neli korda suuremas annuses (96 mg/m² ööpäevas, 5...7 ööpäeva). Patsientidel, keda raviti KLL raviks soovitatavate annustega, tekkis raske toksilisus kesknärvisüsteemile harva (kooma, krampid ja agiteeritus) või aeg-ajalt (segasusseisund) (vt lõik 4.8).

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

Fludarabiini manustamist võib seostada leukoentsefalopaatiaga (LE), ägeda toksilise leukoentsefalopaatiaga (*acute toxic leukoencephalopathy*, ATL) või pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatiaga (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS).

Need võivad esineda:

- soovitatava annuse kasutamisel;

- kui fludarabiini manustatakse pärast või koos ravimitega, mida on seostatud LE, ATL või RPLS-iga;
- või kui fludarabiini manustatakse teiste riskifaktoritega patsientidele, nt kraniaalne või üldine irradiatsioon, vereloome rakkude siirdamine, transplantaat-peremehe-vastureaktsioon, neerukahjustus või maksa entsefalopaatia;
- soovitatavast annusest suuremate annuste kasutamisel.

LE, ATL või RPLS-i sümptomiteks võivad olla peavalu, iiveldus ja oksendamine, krambihood, nägemishäired, nt nägemise kaotus, närvisüsteemi muutused ja fokaalne neuroloogiline vaegus. Täiendavad kõrvaltoimed võivad olla nägemisnärvide neuriit ja papilliit, segasus, unisus, agiteeritus, paraparees/kvadriparees, lihaste spastilisus ja uriinipidamatus.

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

LE, ATL või RPLS-i kahtluse korral tuleb fludarabiini ravi lõpetada. Patsiente tuleb jälgida ja teostada ajutegevuse uuring, soovitavalt kasutades MRT-d. Kui diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi fludarabiiniga püsivalt lõpetada.

Tuumorilahustussündroom

Suure kasvujamassiga KLL patsientidel on täheldatud tuumorilahustussündroomi. Kuna fludarabiin võib sellise vastuse esile kutsuda juba esimesel ravinädalal, tuleb patsientide puhul, kellel on risk selle komplikatsiooni tekkeks, võtta kasutusele ettevaatusabinõud ja esmase ravikuuri puhul võib olla soovitatav haiglaravi.

Transfusiooniga seotud transplantaat-peremehe-vastureaktsioon

Kiiritamata vere ülekandmise järgselt fludarabiiniga ravitud patsientidele täheldati vereülekanedega seotud transplantaat-peremehe-vastureaktsiooni (ülekantud immuunokompetentsete lümfotsüütide reaktsioon peremeesorganismi vastu) esinemist. See haigus on väga sageli lõppenud letaalselt. Seega tohib riski minimeerimiseks patsientidele, kes vajavad vereülekanet enne või pärast ravi fludarabiiniga, üle kanda ainult kiiritatud verd.

Nahavähk

Fludarabiiniga ravimise ajal või selle järgselt on täheldatud olemasoleva nahavähi haiguskollete ägenemist või halvenemist või retsidiivi teket.

Halb tervislik seisund

Halvas tervislikus seisundis patsientidele tohib fludarabiini manustada ettevaatusega pärast põhjalikku riskikasu vahekorra analüüsi. Iseäranis kehtib see raske luuüdikahjustusega (trombotsütopeenia, aneemia ja/või granulotsütopeenia), immuunpuudulikkusega või oportunistlike infektsioonide anamneesiga patsientide puhul.

Neerukahjustus

Vereplasmas oleva põhimetaboliidi, 2-F-ara-A üldkliirens on korrelatsioonis kreatiini 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 (kreatiini kliirens <70 ml/min) patsientide kohta on piiratud.

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

Eakad

Andmed fludarabiini kasutamise kohta eakatel patsientidel (>75-aastased) on piiratud, mistõttu peab nende patsientide ravimisel fludarabiiniga olema ettevaatlik (vt ka lõik 4.2).

65-aastastel või vanematel patsientidel tuleb enne ravi alustamist määrata kreatiniini kliirens, vt lõigud „Neerukahjustus“ ja 4.2.

Rasedus

Fludarabiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik (nt eluohtlik situatsioon, kui sama efektiivset kuid ohutumalt alternatiivset ravimit ei ole ja ravi on vältimatu). Fludarabiin võib kahjustada loodet (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Ravi fludarabiiniga võib kaaluda ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Naised peavad vältima rasestumist ravi ajal fludarabiiniga.

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

Kontratseptsioon

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

Vaktsineerimine

Enne ja pärast ravi fludarabiiniga tuleb vältida vaktsineerimist elusvaktsiinidega.

Kordusravi võimalused pärast esmast ravi fludarabiiniga

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

Abiained

Fludarabiinfosfaadi 25 mg/ml süste-/infusioonilahuse kontsentratsiooni iga vial sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilises uuringus, kus refraktaarset kroonilist lümfotsüüt leukeemiat raviti intravenoosselt manustatava fludarabiiniga kombinatsioonis pentostatiiniga (deoksükoformütsiin), esines lubamatult palju surmaga lõppenud pulmonaalse toksilisuse juhtumeid. Seetõttu ei soovitata fludarabiini kombinatsioonis pentostatiiniga kasutada.

Fludarabiini terapeutilist toimet võivad vähendada dipüridamool ja teised adenosini tagasihaarde inhibiitorid.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

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

Rasedus

Loomkatsed rottidega näitasid, et fludarabiin 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).

Fludarabiini kasutamise kohta raseduse esimesel trimestril on andmed väga piiratud.

Fludarabiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik (nt eluohtlik situatsioon, kui sama efektiivset kuid ohutumalt alternatiivset ravimit ei ole ja ravi on vältimatu). Fludarabiin võib kahjustada loodet. Ravi fludarabiiniga võib kaaluda ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas see ravim või selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Siiski on prekliinilisi andmeid, mis tõendavad fludarabiinfosfaadi ja/või metaboliitide kandumist ema verest rinnapiima.

Tõsiste kõrvaltoimete ohu tõttu rinnaga toidetavatel imikutel on fludarabiin imetavatele emadele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fludarabiin võib vähendada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest on täheldatud nt väsimust, nõrkust, nägemishäireid, segasust, agiteeritust ja krampihooget.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusproiili 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, turse, 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 tabel

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel, sõltumata põhjuslikust seosest fludarabiiniga. Harvad kõrvaltoimed esinesid peamiselt turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid/ oportunistlikud infektsioonid (nagu latentse viiruse reaktivatsioon, nt progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia, <i>herpes zoster</i> -viirus, Epstein-Barri viirus), kopsupõletik			Lümfo-proliferatiivne häire (seotud EBV-ga)	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia (seostatud peamiselt eelnenud, samaaegse või järgnenud raviga alküülivate ainete, topoisomeraasi inhibiitorite või kiiritusega)			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia	Müelosupressioon			
Immuunsüsteemi häired			Autoimmuunne häire (sh autoimmuunne hemolüütiline aneemia, Evansi sündroom, trombotsütopeeniline purpur, omandatud hemofiilia, pemfigus)		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	Tuumorilahustus sündroom (sh neerupuudulikkus, metaboolne atsidoos, hüperkaleemia, hüpokaltseemia, hüperurikeemia, hematuuria, uraatkristalluuria, hüperfosfateemia)		
Närvisüsteemi häired		Perifeerne neuropaatia	Segasus	Kooma, krambihood, agiteeritus	Ajuverejooks, leukoentsefalopaatia (vt lõik 4.4), äge toksiline leukoentsefalopaatia (vt lõik 4.4), pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Teadmata
					sündroom (vt lõik 4.4)
Silma kahjustused		Nägemishäired		Pimedus, optiline neuriiit, optiline neuropaatia	
Südame häired				Südamepuudulikkus, südame rütmihäired	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha		Pulmonaalne toksilisus (sh kopsufibroos, pneumoniit, düspnoe)		Kopsu verejooks
Seedetrakti häired	Oksendamine, diarröa, iiveldus	Stomatiit	Seedetrakti verejooks, kõhunäärme ensüümide aktiivsuse muutused		
Maksa ja sapiteede häired			Maksa ensüümide aktiivsuse muutus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve		Nahavähk, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli tüüpi), Stevensi-Johnsoni sündroom	
Neerude ja kuseteede häired					Hemorraagiline tsüstiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	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. Kõrvaltoime terminid põhinevad MedDRA 16.1. versioonil.

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Fludarabiini suuri annuseid on seostatud leukoentsefalopaatia, ägeda toksilise leukoentsefalopaatia või pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomiga (RPLS). Sümptomiteks võivad olla peavalu, iiveldus ja oksendamine, krambihood, nägemishäired, nagu nägemise kaotus, muutused närvistest ja fokaalsed neuroloogilised vaegused. Täiendavad kõrvaltoimed võivad olla optiline neuriiit ja papilliit, segasus, unisus, agiteeritus, paraparees/kvadriparees, lihasspastilisus, kusepidamatus, pöördumatu kesknärvistest toksilisus, mida iseloomustab viivitusega kujunev pimedus, kooma ja surm. Ravimi

suured annused võivad olla seotud ka luuüdisupressioonist tuleneva raske trombotsütopeenia ja neutropeeniaga.

Fludarabiini 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, puriini analoogid, ATC-kood L01BB05

Toimemehhanism

Fludarabine Accord 25 mg/ml, süste-/infusioonilahuse kontsentraat sisaldab fludarabiinfosfaati, viirusvastase aine vidarabiini vesilahustuvat fluoreeritud nukleotiidanalooži, 9-beeta-D-arabinofuranosüüladeniini (ara-A), mis on adenosiindeaminaasi deamineerivale toimele suhteliselt vastupidav.

Fludarabiinfosfaat defosforüleeritakse kiiresti 2F-ara-A-ks, mis haaratakse rakkudesse ja intratsellulaarselt fosforüleeritakse desoksütsütidüinkinaasi poolt aktiivseks trifosfaadiks, 2F-ara-ATPks. See metaboliit inhibeerib ribonukleotiidi reduktaasi, DNA polümeraase alfa/beeta ja epsilon, DNA primaasi ja DNA ligaasi, samas inhibeerib DNA sünteesi. Lisaks inhibeeritakse osaliselt RNA polümeraas 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 KLL haigete lümfotsüütide eksponeerimine 2F-ara-A-le indutseerib rakkude apoptoosi ulatusliku DNA fragmenteerumisega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eelnevalt ravimata kroonilise lümfotsütleukeemia B-rakulise vormiga patsientidel läbiviidud III faasi uuringus võrreldi ravi fludarabiin *versus* kloorambutsiil (40 mg/m², mida korrati iga 4-nädalase perioodi jooksul) vastavalt 195 ja 199 patsiendil, mis näitas järgmist tulemust: fludarabiini kasutamisel esmavaliku ravimina võrreldes kloorambutsiiliga olid statistiliselt olulised kõrgemad üldise ja täieliku remissiooni määrad (vastavalt 61,1% vs 37,6 % ja 14,9 % vs 3,4 %); statistiliselt oluline pikem remissiooni kestus (19 kuud vs 12,2 kuud) ja haiguse progresseerumiseni kulunud aeg (17 kuud vs 13,2 kuud) olid fludarabiiniga ravitute grupis. Elulemuse mediaan oli fludarabiiniga 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 võrreldav fludarabiini kasutanute grupis (89,7%) ja kloorambutsiili saanute grupis (89,9%). Erinevus hematoloogilise toksilisuse üldises esinemissageduses ei olnud kahe ravigrupi vahel oluline, kuid leukotsüütide (p=0,0054) ja lümfotsüütide (p=0,0240) toksilisus oli fludarabiiniga ravitute grupis oluliselt suurem kui kloorambutsiiliga ravitute grupis. Iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus esinesid fludarabiiniga ravitute grupis oluliselt harvemini kui kloorambutsiili kasutanute grupis (vastavalt p<0,0001, p<0,0001, p=0,0489). Ka maksatoksilisust täheldati fludarabiiniga ravitute grupis oluliselt harvemini (p=0,0487) kui kloorambutsiiliga ravitute grupis.

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

Randomiseeritud uuringus, milles osales 208 KLL (Binet' staadiumid B ja C) patsienti, võrreldi fludarabiini tsüklofosfamiidi, adriamütsiini ning prednisolooni (CAP) kombinatsioonraviga. 103 eelnevalt ravitud patsiendi alagrupis saadi järgmised tulemused: ravile allunute ja täieliku remissiooni saavutanute arv oli

fludarabiiniga ravitute hulgas suurem kui CAP kombinatsioonravi saanutel (vastavalt 45% vs 26% ja 13% vs 6%). Nii ravivastuse kestus kui üldine elulemus olid fludarabiini ja CAP kombinatsioonravi saanud gruppides sarnased. Kindlaks määratud 6-kuulise raviperioodi jooksul oli fludarabiiniga ravitute grupis surmajuhte 9 ja CAP kombinatsioonteraapiaga ravitute grupis 4.

Ravi alustamisest kuue kuu jooksul kogutud info põhjal tehtud *post-hoc* analüüs tõi esile erinevuse fludarabiiniga 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

Fludarabiini (2F-ara-A) farmakokineetilisi omadusi uuriti pärast intravenoosse lühiajalise booluse süstimist ning lühiajalise infusioonina kui ka järgneva pikaajalise infusioonina ja pärast fludarabiinfosfaadi (fludarabiin, 2F-ara-AMP) suukaudset manustamist.

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

Neutropeenia esinemine ja hematokriti väärtuste muutused osutasid siiski, et fludarabiinfosfaadi tsütotoksilisus pärssib hematopoeesi annusest sõltuval viisil.

Jaotumine ja metabolism

2F-ara-AMP on vesilahustuv fludarabiini (2F-ara-A) eelravim, mis inimorganismis defosforüleeritakse kiiresti ja suures hulgas nukleosiid fludarabiiniks (2F-ara-A).

Teist metaboliiti, 2F-ara-hüpoksantiini, mis on peamine metaboliit koertel, täheldati inimestel vaid väikestes kogustes.

KLL patsientidel, kellele infundeeriti 30 minuti jooksul ühekordse annusena 25 mg 2F-ara-AMP kehapiinna m² 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 ravitsükli jooksul suurenes 2F-ara-A minimaalne plasmataase ligikaudu 2 faktori võrra. 2F-ara-A kumuleerumise mitmete ravitsükli jooksul võib välistada. Maksimumijärgsed tasemed langesid kolmes dispositsioonifaasis: esialgne poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 minutit; vahepealne poolväärtusaeg 1...2 tundi ning lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 20 tundi.

Mitme 2F-ara-A farmakokineetikat käsitletud uuringu andmete võrdlemisel leiti, et keskmine üldine plasmakliirens oli 79±40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) ja keskmine jaotusruumala oli 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Andmetes ilmnes oluline interindividuaalne varieeruvus. Pärast fludarabiinfosfaadi intravenoosset ja suukaudset manustamist suurenesid 2F-ara-A plasmakontsentratsioon ja kontsentratsioonikõvera-alune pindala annuse suurenedes lineaarselt, samas kui poolväärtusajad, plasmakliirens ja jaotusruumala jäid pidevalt annusest sõltumatuks. See viitab annuse lineaarsele käitumisele.

Eritumine

2F-ara-A elimineeritakse peamiselt neerude kaudu. 40...60 % manustatud intravenoosset annusest eritus uriini. Katseloomadel ³H-2F-ara-AMP-ga läbi viidud massi tasakaalu uuringud näitasid, et radioaktiivselt märgistatud ained eritusid täielikult uriini.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni häirega inimestel vähenes totaalne keha kliirens, mis viitab annuse vähendamise vajadusele. *In vitro* uuringutes inimese plasmavalkudega ei ilmnenud olulist 2F-ara-A seostumist valkudega.

Fludarabiintrifosfaadi rakuline farmakokineetika

2F-ara-A haaratakse aktiivselt leukeemiarakkudesse, misjärel see refosforüleeritakse monofosfaadiks ning järgnevalt di- ja trifosfaadiks. Trifosfaat, 2F-ara-ATP, on peamine intratsellulaarne metaboliit ja teadaolevalt ainus metaboliit, millel on tsütotoksiline aktiivsus. KLL patsientide leukeemilistes lümfotsüütides mõõdeti 2F-ara-ATP maksimumtasemed keskmiselt 4 tundi pärast aine lisamist ja keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli ligikaudu 20 mikromooli, kusjuures näitaja varieeruvus oli märkimisväärne. 2F-ara-ATP tasemed leukeemilistes rakkudes olid võrreldes maksimaalsete plasmakontsentratsioonidega alati märkimisväärselt kõrgemad, mis näitab ravimi kumuleerumist sihtrakkudesse. Leukeemiliste lümfotsüütide *in vitro* inkubeerimisel ilmnes lineaarne seos ekstratsellulaarse 2F-ara-A ekspositsiooni (2F-ara-A kontsentratsiooni ja inkubatsiooni kestuse tulemus) ja intratsellulaarse 2F-ara-ATP hulga suurenemise vahel. 2F-ara-ATP eliminatsioon sihtrakkudest toimus keskmiselt poolväärtusajaga 15 kuni 23 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Ägeda toksilisuse uuringutes esines terapeutilisest annusest ligikaudu kaks suurusjärku suurema fludarabiinfosfaadi annuse ühekordsel manustamisel raskeid intoksikatsiooni sümptomeid või surma. Oodatult mõjutas tsütotoksiline ühend nii luuüdi, lümfoidorganeid, seedetrakti limaskesta, neerusid kui ka meeste sugunäärmeid. Patsientidel on täheldatud raskeid kõrvaltoimeid terapeutilistele annustele lähedaste annuste korral (faktor 3 või 4), sealhulgas rasket neurotoksilisust, mis osadel juhtudel oli letaalse lõppega (vt lõik 4.9).

Süsteemse toksilisuse uuringutes ilmnemiseid lävidoosist suurema fludarabiinfosfaadi annuse korduva manustamise järgselt oodatud toimed kiirelt prolifereruvatele kudedele. Morfoloogiliste manifestatsioonide raskusaste suurenes korrelatsioonis annusega ja annustamise kestusega ning täheldatud muutused loeti üldiselt pöörduvateks. Põhimõtteliselt näitab olemasolev fludarabiini terapeutilise kasutamise kogemus võrreldavat toksikoloogilist profiili inimestel, kuigi patsientidel täheldati lisaks ka selliseid kõrvaltoimeid, nagu neurotoksilisus (vt lõik 4.8).

Embrüotoksilisus

Embrüotoksilisuse intravenoosse uuringu tulemused rottidel ja küülikutel näitasid fludarabiinfosfaadi embrüoletaalset ja teratogeenset potentsiaali, mis väljendus luustiku väärengus, loote kehakaalu kaotuses ja implantatsioonijärgses kaotuses. Lähtuvalt inimesel kasutatava terapeutilise annuse ja loomadele teratogeense annuse vahelisest väikesest ohutuspiirist ning analoogselt teistele oletatavalt diferentseerumisprotsessi sekkuvatele antimetaboliitidele, seostatakse fludarabiini kliinilist kasutamist olulise teratogeense riskiga inimesele (vt lõik 4.6).

Genotoksiline potentsiaal, tumorigeensus

Fludarabiinfosfaat põhjustas DNA-kahjustusi paariskromatiidivahetustestis, indutseeris *in vitro* tsütogeneetilises uuringus kromosomaalseid kõrvalekaldeid ning tõstis hiirte *in vivo* mikrotoomade testis mikrotoomade arvu, kuid oli negatiivne geeni mutatsiooni uuringutes ja dominant-letaalsustestis isastel hiirtel. Seega, mutageenset potentsiaali tõestati somaatilistel rakkudel, kuid sama ei ole tõestatud sugurakkudel.

Fludarabiinfosfaadi teadaolev aktiivsus DNA tasemel ja mutageensuse uuringu tulemused on aluseks tumorigeense potentsiaali kahtlusele. Tumorigeensuse küsimust otseselt käsitlevaid loomuringuid ei ole läbi viidud, kuna kahtlust, et fludarabiini ravi tõttu on suurenenud risk teiste tuumorite tekkeks, saab kinnitada vaid epidemioloogiliste andmetega.

Lokaalne taluvus

Loomuuringute tulemused näitasid, et fludarabiinfosfaadi intravenoosne manustamine ei põhjusta olulisi ärritusnähte süstekohal. Isegi ebaõnnestunud süstete korral ei täheldatud 7,5 mg/ml fludarabiinfosfaadi vesilahuse paravenoosete, intraarteriaalsete ja intramuskulaarsete süstete korral tähelepanuväärseid ärritusnähte.

Loomkatsetes intravenoosse või maosisese manustamise järgselt täheldatud seedetrakti kahjustuste sarnasus toetab oletust, et fludarabiinfosfaadi poolt tekitatud enteriit on süsteemne toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakend: 2 aastat.

0,2 mg/ml ja 6,0 mg/ml lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast 0,9 % füsioloogilises lahuses ja 5 % glükoosi süstelahuses lahjendatuna on tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C ja 5 päeva temperatuuril 20...25°C mitte-PVC kottides ja klaaspudelites.

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 ravimi lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ... 8°C).
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml I tüüpi klaasist viaalid fluorotekkmist korgiga ja alumiiniumist *flip-off* kattega.

2 ml viaal sisaldab 50 mg fludarabiinfosfaati ja pakendites on 1, 5 ja 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Lahjendamine

Vajalik annus (arvestamise aluseks on patsiendi kehapindala) tõmmatakse süstlasse.

Intravenoosseks boolussüsteks lahjendatakse see annus edasi 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Teise võimalusena võib infusiooniks vajaliku annuse lahjendada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega ja infundeerida ligikaudu 30 minuti jooksul.

Kliinilistes uuringutes on ravimpreparaati lahjendatud 100 ml või 125 ml 5% dekstroosi süstelahusega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.

- Kasutuseelne kontroll

Lahjendatud lahus on selge, värvitu või kergelt pruunikaskollane. Seda tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida.

Kasutada tohib ainult selget, värvitut või kergelt pruunikaskollast, osakesteta lahust. Juhul kui mahuti on kahjustatud, ei tohi fludarabiinfosfaati kasutada.

- Käsitsemine ja hävitamine

Rasedad töötajad ei tohi fludarabiini käsitseda.

Ravimi käsitsemisel tuleb lähtuda kohalikest tsütotoksiliste ainete käsitsemise eeskirjadest.

Fludarabiinfosfaadi lahuse käsitsemisel ja ettevalmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Soovitatav on kanda latekskindaid ja kaitseprille, et hoiduda kokkupuutest ravimiga viaali purunemisel või juhuslikul mahaloksumisel. Kui lahus satub nahale või limaskestadele, tuleb neid alasid hoolikalt pesta seebi ja veega. Lahuse sattumisel silma loputada silmi hoolikalt rohke veega. Vältida ravimiaurude sissehingamist.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat, mahaloksunud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

855314

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2023