

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fludarabin Sandoz 25 mg/ml injekčný alebo infúzny koncentrát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg fludarabínium-fosfátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny koncentrát.

2 ml injekčná liekovka Fludarabínu Sandoz: číry, bezfarebný až takmer bezfarebný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) B-bunkového typu s dostatočnou rezervou kostnej drene.

Liečba prvej línie s Fludarabinom Sandoz sa má začať iba u pacientov s pokročilým ochorením, štádiá III/IV podľa Raia (štádium C podľa Bineta) alebo štádiá I/II podľa Raia (štádiá A/B podľa Bineta), pokiaľ má pacient príznaky spojené s ochorením alebo je dokázaná jeho progresia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

- Dospelí  
Odporúčaná dávka Fludarabínu Sandoz je 25 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu podávaná intravenóznou cestou denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní (= jeden cyklus) každých 28 dní. Potrebná dávka (vypočítaná podľa povrchu tela pacienta) sa natiadne do injekčnej striekačky. Na intravenóznou bolusovú injekciu sa táto dávka ďalej nariedi v 10 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Inou možnosťou je podanie formou infúzie, kedy sa potrebná dávka nariedi v 100 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a podá intravenózne počas približne 30 minút (pozri tiež časť 6.6). Optimálna dĺžka liečby nebola presne stanovená. Trvanie liečby závisí od úspešnosti liečby a od schopnosti pacienta tolerovať liek. Fludarabin Sandoz sa odporúča podávať až do dosiahnutia odpovede na liečbu (zvyčajne 6 cyklov) a potom sa má liečba prerušiť.
- Pacienti s poruchou funkcie pečene  
Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa použitia Fludarabínu Sandoz u pacientov s poruchou funkcie pečene. V tejto skupine pacientov sa má Fludarabin Sandoz používať s opatnosťou.

- **Pacienti s poruchou funkcie obličiek**  
Dávky sa majú upraviť u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Ak sa klírens kreatinínu pohybuje v rozmedzí 30 až 70 ml/min, dávka sa musí znížiť o 50 % a hematologické parametre sa majú starostlivo monitorovať, aby sa mohla posúdiť toxicita (pozri časť 4.4). Liečba Fludarabinom Sandoz je kontraindikovaná, ak je klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min (pozri časť 4.3).
- **Pediatrická populácia**  
Fludarabin Sandoz sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti a/alebo účinnosti.
- **Starší ľudia**  
Keďže sú k dispozícii iba obmedzené údaje týkajúce sa používania fludarabínium-fosfátu u starších ľudí (> 75 rokov) je potrebná opatrnosť, ak sa fludarabínium-fosfát používa u týchto pacientov.

#### Spôsob podávania

Fludarabin Sandoz sa má podávať pod dohľadom kvalifikovaného lekára so skúsenosťami v používaní antineoplastickej liečby.

Dôrazne sa odporúča iba intravenózne podávanie Fludarabinu Sandoz. Nehlásili sa žiadne prípady, pri ktorých by paravenózne podanie Fludarabinu Sandoz viedlo k závažným lokálnym nežiaducim reakciám. Napriek tomu je potrebné sa vyhnúť nechcenému paravenóznemu podaniu.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- Porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min,
- Dekompenzovaná hemolytická anémia,
- Laktácia.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### *Neurotoxicita*

V štúdiách zameraných na stanovenie dávkovania u pacientov s akútnou leukémiou sa intravenózne podávanie fludarabínium-fosfátu vo vysokých dávkach spájalo so závažnými neurologickými účinkami vrátane slepoty, kómy a smrti. Príznaky sa objavili v priebehu 21 až 60 dní od posledného podania dávky. Táto závažná toxicita na centrálny nervový systém sa objavila u 36 % pacientov liečených intravenóznymi dávkami približne štvornásobne vyššími (96 mg/m<sup>2</sup>/deň na 5 – 7 dní) ako sú odporúčané dávky. U pacientov liečených dávkami v rozmedzí odporúčaných dávok na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie sa príznaky závažnej toxicity na centrálny nervový systém objavili zriedkavo (kóma, závraty a nepokoj) alebo menej často (zmätenosť) (pozri časť 4.8). Pacientov treba starostlivo sledovať kvôli možným neurologickým nežiaducim účinkom.

Účinok dlhodobého podávania fludarabínium-fosfátu na centrálny nervový systém nie je známy. Pacienti však tolerovali odporúčanú dávku v niektorých štúdiách počas pomerne dlhého obdobia liečby (až do 26 liečebných cyklov).

V prieskumoch po uvedení lieku na trh sa neurotoxicita vyskytovala skôr alebo neskôr v porovnaní s klinickými skúšaniami.

Podávanie fludarabínium-fosfátu môže súvisieť s leukoencefalopatiou (LE), akútnou toxickou leukoencefalopatiou (ATL) alebo so syndrómom reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS).

Tieto účinky sa môžu objaviť:

- pri podávaní odporúčaných dávok,
  - ak je fludarabínium-fosfát podávaný po liečbe alebo súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že LE, ATL alebo RPLS zapríčiňujú,

- alebo ak je fludarabínium-fosfát podávaný pacientom s inými rizikovými faktormi, ako je ožiarenie v oblasti hlavy alebo celotelová radiačná liečba, transplantácia hematopoetických kmeňových buniek, reakcia štepu proti hostiteľovi, porucha funkcie obličiek alebo hepatálna encefalopatia.
- pri podávaní vyšších ako odporúčaných dávok.

Príznaky LE, ATL alebo RPLS môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, záchvaty, poruchy zraku ako je strata videnia, zmenený stav vedomia a fokálne neurologické deficity. Ďalšie účinky môžu zahŕňať optickú neuritídu a papilitídu, zmätenosť, somnolenciu, agitovanosť, paraparéziu/kvadraparéziu, svalovú spasticitu a inkontinenciu.

LE/ATL/RPLS môžu byť ireverzibilné, život ohrozujúce alebo fatálne.

Pri akomkoľvek podozrení na LE, ATL alebo RPLS je treba liečbu fludarabínom ukončiť. Pacienti majú byť monitorovaní, vyšetrení zobrazovacími metódami, pokiaľ možno pomocou MRI. Ak sa diagnóza potvrdí, má byť liečba fludarabínom trvalo ukončená.

#### *Zhoršený zdravotný stav*

Pacientom so zhoršeným zdravotným stavom sa má fludarabínium-fosfát podávať s opatrnosťou a po starostlivom zvážení rizika/prínosu liečby. Platí to najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie kostnej drene (trombocytopenia, anémia a/alebo granulocytopenia), imunodeficientných pacientov alebo pacientov s oportúnnou infekciou v anamnéze.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Celkový telesný klírens hlavného metabolitu v plazme 2-F-ara-A koreluje s klírensom kreatinínu, čo poukazuje na význam exkrécie obličkami pre elimináciu tejto látky. U pacientov s poškodením obličiek je zvýšená celková telesná expozícia (AUC) 2F-ara-A. O pacientoch s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 70 ml/min) sú dostupné len obmedzené klinické údaje.

Pacientom s nedostatočnosťou obličiek sa fludarabínium-fosfát musí podávať s opatrnosťou.

U pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 70 ml/min) sa dávka musí znížiť až o 50 % a pacient má byť dôkladne sledovaný (pozri časť 4.2).

Liečba fludarabínium-fosfátom je kontraindikovaná, ak je klírens kreatinínu < 30 ml/min (pozri časť 4.3).

#### *Myelosupresia*

U pacientov liečených fludarabínium-fosfátom sa hlásil závažný útlm kostnej drene, výrazná anémia, trombocytopenia a neutropénia. V intravenózne štúdiu počas fázy I u dospelých pacientov so solídnyimi tumormi, bol medián času potrebného na dosiahnutie najnižšieho počtu granulocytov 13 dní (rozsah: 3 – 25 dní) a medián času na dosiahnutie najnižšieho počtu krvných doštičiek 16 dní (rozsah: 2 – 32 dní). Väčšina pacientov však mala hematologické poškodenie už na začiatku liečby, buď ako následok ochorenia alebo ako následok predchádzajúcej myelosupresívnej liečby. Možno pozorovať kumulatívnu myelosupresiu. Aj keď chemoterapiou indukovaná myelosupresia je často reverzibilná, podávanie fludarabínium-fosfátu si vyžaduje starostlivé hematologické monitorovanie.

Fludarabínium-fosfát je silná antineoplastická látka s potenciálne významnými toxickými nežiaducimi účinkami. Pacienti podstupujúci liečbu majú byť starostlivo sledovaní kvôli hematologickým aj nehematologickým prejavom toxicity. Odporúča sa pravidelné hodnotenie periférneho krvného obrazu, aby sa zachytil vývoj anémie, neutropénie a trombocytopenie.

U dospelých pacientov sa hlásilo niekoľko prípadov trojlíniovej hypoplázie alebo aplázie kostnej drene majúcej za následok pancytopeniu, niekedy s následným úmrtím. Dĺžka klinicky významnej cytopénie v hlásených prípadoch bola od približne 2 mesiacov po približne 1 rok. Tieto epizódy sa prejavili u v minulosti liečených i neliečených pacientov.

Tak ako pri iných cytotoxických liekoch, pri používaní fludarabínium-fosfátu je potrebná opatrnosť, ak sa zvažuje ďalší odber hematopoetických kmeňových buniek.

#### *Reakcia štepu proti hostiteľovi spojená s transfúziou*

Reakcia štepu proti hostiteľovi spojená s transfúziou (reakcia vyvolaná imunokompetentnými lymfocytmi prenesenými hostiteľovi) bola pozorovaná u pacientov liečených fludarabínium-fosfátom,

Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2018/06215-Z1B,

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2020/03341-Z1B

ktorí dostali transfúziu neožiarenej krvi. Ako následok tohto ochorenia sa hlásila vysoká frekvencia úmrtí. Na minimalizáciu rizika reakcie štetu proti hostiteľovi spojenej s transfúziou, preto musia pacienti, ktorí sú liečení alebo boli v minulosti liečení fludarabíniom-fosfátom, a vyžadujú podanie krvnej transfúzie, dostať iba ožiarenú krv.

#### *Rakovina kože*

U pacientov bolo počas liečby alebo po liečbe fludarabíniom-fosfátom hlásené zhoršenie alebo recidíva už existujúcich kožných karcinomatózných lézií, ako aj nové prepuknutie rakoviny kože.

#### *Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome)*

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrom) spojený s liečbou fludarabíniom-fosfátom sa zaznamenal u pacientov s CLL s veľkými nádorovými masami. Keďže fludarabíniom-fosfát môže indukovať odpoveď na liečbu už počas prvého týždňa, je u pacientov s rizikom vzniku tejto komplikácie nutná opatrnosť a je možné odporučiť týmto pacientom pri prvom liečebnom cykle hospitalizáciu.

#### *Autoimunitné ochorenia*

Bez ohľadu na predchádzajúcu anamnézu autoimunitných procesov alebo na hodnoty Coombsovho testu sa počas liečby alebo po liečbe fludarabíniom-fosfátom zaznamenali život ohrozujúce a niekedy fatálne autoimunitné prejavy (napr. autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná trombocytopenia, trombocytopenická purpura, pemfigus, Evansov syndróm). Po opätovnom použití fludarabíniom-fosfátu sa u väčšiny pacientov, u ktorých sa vyvinula hemolytická anémia, objavil hemolytický proces znovu. Pacienti liečení fludarabíniom-fosfátom majú byť starostlivo sledovaní kvôli prejavom hemolýzy.

V prípade hemolýzy sa odporúča prerušenie liečby fludarabíniom-fosfátom. Najbežnejším liečebným opatrením pri autoimunitnej hemolytickej anémii je transfúzia krvi (ožiarenej, pozri vyššie) a adrenokortikoidné lieky.

#### *Starší ľudia*

Nakoľko sú údaje o používaní fludarabíniom-fosfátu u starších osôb (> 75 rokov) iba obmedzené, pri podávaní fludarabíniom-fosfátu týmto pacientom sa odporúča opatrnosť (pozri tiež časť 4.2).

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších je treba pred začiatkom liečby zmerať klírens kreatinínu, pozri „Porucha funkcie obličiek“ a časť 4.2.

#### *Gravidita*

Fludarabín sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné (napríklad život ohrozujúca situácia, nedostupnosť alternatívy bezpečnejšej liečby bez toho, aby nedošlo k zhoršeniu prínosu liečby, nevyhnutnosť liečby). Fludarabín Sandoz môže zapríčiniť poškodenie plodu (pozri časti 4.6 a 5.3).

Predpisujúci lekár môže zvážiť použitie Fludarabínu Sandoz iba v prípade, ak potenciálny prínos prevažuje možné riziko pre plod.

Ženy liečené Fludarabínom Sandoz nesmú otehotnieť.

Ženy v plodnom veku musia byť informované o možnom nebezpečenstve pre plod.

#### *Antikoncepcia*

Ženy alebo muži v plodnom veku musia počas liečby fludarabínom a najmenej 6 mesiacov po jej skončení používať účinné antikoncepcné opatrenia (pozri časť 4.6).

#### *Očkovanie*

Počas liečby a po liečbe fludarabíniom-fosfátom je potrebné sa vyhnúť očkovaniu živými vakcínami.

#### *Možnosti liečby po úvodnej liečbe fludarabínom*

U pacientov neodpovedajúcich na liečbu fludarabíniom-fosfátom sa musí zabrániť prechodu úvodnej liečby z fludarabíniom-fosfátu na chlorambucil, pretože sa ukázalo, že väčšina pacientov rezistentných na fludarabíniom-fosfát je rezistentných aj na chlorambucil.

Fludarabín Sandoz obsahuje sodík

Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2018/06215-Z1B,

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2020/03341-Z1B

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 45 mg (priemerná dávka), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

V klinickom hodnotení kombinácie intravenózne podávaného fludarabínium-fosfátu s pentostatínom (deoxykoformycín) na liečbu refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) bola neprijateľne vysoká incidencia fatálnej pulmonálnej toxicity. Preto sa použitie fludarabínium-fosfátu v kombinácii s pentostatínom neodporúča.

Terapeutická účinnosť fludarabínium-fosfátu môže byť znížená dipyridamolom a inými inhibítormi vychytávania adenozínu.

Klinické štúdie a experimenty *in vitro* ukázali, že použitie fludarabínium-fosfátu v kombinácii s cytarabínom môže zvyšovať intracelulárnu maximálnu koncentráciu a intracelulárnu expozíciu Ara-CTP (aktívny metabolit cytarabínu) v leukemických bunkách. Plazmatické koncentrácie Ara-C a rýchlosť eliminácie Ara-CTP neboli ovplyvnené.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Fertilita

Ženy v plodnom veku musia byť informované o možnom nebezpečenstve pre plod.

Pohlavne aktívni muži a ženy musia počas liečby fludarabínium-fosfátom a do 6 mesiacov po jej ukončení používať účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.4).

##### Gravidita

Predklinické údaje u potkanov dokázali prechod Fludarabínu Sandoz a/alebo metabolitov cez placentu. Výsledky intravenózných štúdií embryotoxicity na potkanoch a králikoch poukázali na embryoletálny a teratogénny potenciál pri terapeutických dávkach (pozri časť 5.3).

O použití Fludarabínu Sandoz u gravidných žien v prvom trimestri sú veľmi obmedzené údaje. Fludarabín Sandoz sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné (napríklad život ohrozujúca situácia, nedostupnosť alternatívy bezpečnejšej liečby bez toho, aby nedošlo k zhoršeniu prínosu liečby, nevyhnutnosť liečby). Fludarabín Sandoz môže zapríčiniť poškodenie plodu. Predpisujúci lekár môže zväziť použitie Fludarabínu Sandoz iba v prípade, ak potenciálny prínos odôvodní možné riziko pre plod.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa toto liečivo alebo jeho metabolity vylučujú u človeka do materského mlieka. Predklinické údaje však ukázali, že fludarabínium-fosfát a/alebo jeho metabolity prechádzajú z krvi matky do materského mlieka.

Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií na Fludarabín Sandoz u dojčených detí, je Fludarabín Sandoz u dojčiacich matiek kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fludarabínium-fosfát však môže znižovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, keďže sa napr. pozorovala únava, slabosť, poruchy zraku, zmätenosť, agitácia a krče.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe skúseností s používaním fludarabínu medzi najčastejšie nežiaduce udalosti patrí myelosupresia (neutropénia, trombocytopenia a anémia), infekcia vrátane pneumónie, kašeľ, horúčka, únava, slabosť, nauzea, vracanie a hnačka. K ostatným často hláseným udalostiam patrí triaška, edémy, malátnosť, periférna neuropatia, poruchy zraku, anorexia, mukozitída, stomatitída a kožná vyrážka.

U pacientov liečených fludarabínom sa pozorovali závažné oportúnne infekcie. Ako následok závažných nežiaducich udalostí boli hlásené prípady úmrtia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka zobrazuje nežiaduce udalosti podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie vychádzajú z údajov z klinických skúšaní bez ohľadu na príčinnú súvislosť s fludarabínom. Zriedkavé nežiaduce reakcie boli identifikované predovšetkým zo skúseností po uvedení lieku na trh.

*Veľmi časté* (≥ 1/10)  
*Časté* (≥ 1/100 až < 1/10)  
*Menej časté* (≥ 1/1 000 až < 1/100)  
*Zriedkavé* (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)  
*Neznáme* (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie/ Oportúnne infekcie (ako je reaktivácia latentného vírusu, napr. progresívna multifokálna leukoencefalopatia, vírus Herpes zoster, Epstein-Barrovej vírus), pneumónia			Lymfoproliferatívna porucha (súvisiaca s EBV)	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia (súvisiaca najmä s predchádzajúcou, súbežnou alebo následnou liečbou alkylačnými látkami, inhibítormi topoizomerázy alebo ožarovaním)			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia, Anémia, Trombocytopenia	Myelosupresia			
Poruchy imunitného systému			Autoimúnna porucha (vrátane autoimúnnej hemolytickej anémie, Evansovho syndrómu, trombocytopenickej purpury, získanej hemofílie, pemfigu)		

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	Syndróm z rozpadu nádoru (vrátane zlyhania obličiek, metabolickej acidózy, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperurikémie, hematurie, urátovej kryštalúrie, hyperfosfatémie)		
Poruchy nervového systému		Periférna neuropatia	Zmätenosť	Kóma, kŕče, agitácia	Cerebrálna hemorágia, leukoencefalopatia (pozri časť 4.4), akútna toxická leukoencefalopatia (pozri časť 4.4), syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) (pozri časť 4.4)
Poruchy oka		Porucha zraku		Slepota, optická neuritída, optická neuropatia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Zlyhanie srdca, arytmia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ		Pulmonálna toxicita (vrátane pulmonálnej fibrózy, pneumonitídy, dyspnoe)		Pľúcna hemorágia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie, hnačka, nauzea	Stomatitída	Gastrointestinálna hemorágia, abnormálne pankreatické enzýmy		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormálne pečňové enzýmy		

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka		Rakovina kože, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellovho typu), Stevensov-Johnsonov syndróm	
Poruchy obličiek a močových ciest					Hemoragická cystitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka, únava, slabosť	Edém, mukozitída, triaška, malátnosť			

Na opis určitej reakcie je uvedený najvhodnejší MedDRA termín. Synonymá alebo príbuzné stavy uvedené nie sú, avšak majú sa tiež zohľadniť. Uvádzanie odborných názvov nežiaducich účinkov je založené na verzii MedDRA 12.0.

V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

#### Postmarketingové skúsenosti s neznámou frekvenciou

- Poruchy nervového systému
  - Cerebrálne krvácanie
  - Leukoencefalopatia (pozri časť 4.4)
  - Akútna toxická leukoencefalopatia (pozri časť 4.4)
  - Syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS) (pozri časť 4.4)
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
  - Pľúcne krvácanie
- Porucha obličiek a močových ciest
  - Hemoragická cystitída

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Podávanie vysokých dávok fludarabínium-fosfátu boli spájané s leukoencefalopatiou, akútnou toxickou leukoencefalopatiou alebo syndrómom reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS). Príznaky môžu zahŕňať bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, záchvaty, poruchy zraku ako je strata videnia, zmenený stav vedomia a fokálne neurologické deficity. Ďalšie účinky môžu zahŕňať optickú neuritídu a papilitídu, zmätenosť, somnolenciu, agitovanosť, paraparéziu/kvadruparéziu, svalovú spasticitu a inkontinenciu, ireverzibilnú toxicitu na centrálny nervový systém, ktorá sa prejavuje neskoršou slepotou, kómou a smrťou.



Liečba vysokými dávkami je tiež spájaná so závažnou trombocytopéniou a neutropéniou v dôsledku útlmu kostnej drene.

Špecifické antidotum pri predávkovaní fludarabíniom-fosfátom nie je známe. Liečba spočíva vo vysadení lieku a podpornej liečbe.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, ATC kód: L01B B05

#### Mechanizmus účinku

Fludarabín obsahuje fludarabíniom-fosfát (2F-Ara-AMP), vo vode rozpustný fluorovaný analóg nukleotidu antivírotika vidarabínu (Ara-A, 9- $\beta$ -D-arabino-furanozyladenínu), ktorý je relatívne rezistentný voči deaminácii adenozyndeaminázou.

Fludarabíniom-fosfát sa rýchlo defosforyluje na 2-F-ara-A, ktorý je vychytávaný bunkami a potom intracelulárne fosforylovaný deoxycytidínkinázou na aktívny trifosfát, 2F-ara-ATP. Tento metabolit inhibuje ribonukleotidreduktázu, DNA polymerázu  $\alpha/\beta$  a  $\epsilon$ , DNA primázu a DNA ligázu, a tým zabraňuje syntéze DNA. Okrem toho dochádza k čiastočnej inhibícii RNA polymerázy II a následnému zníženiu syntézy proteínov.

Aj keď niektoré aspekty mechanizmu účinku 2F-ara-ATP nie sú ešte jasné, predpokladá sa, že vplyv na DNA, RNA a proteosyntézu súhrnne prispieva k inhibícii bunkového rastu, s inhibíciou syntézy DNA ako dominujúcim faktorom. Navyše *in vitro* štúdie preukázali, že pôsobenie 2F-ara-A na lymfocyty CLL, vyvoláva apoptózu s rozsiahlou fragmentáciou DNA.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V III. fáze štúdie zahŕňajúcej pacientov s predtým neliečenou CLL B-bunkového typu, bolo 195 pacientov liečených fludarabínom a 199 pacientov chlorambucilom (40 mg/m<sup>2</sup>, opakovane každé 4 týždne).

Celková miera remisie a miera úplnej remisie bola štatisticky významne vyššia po liečbe fludarabínom v prvej línii v porovnaní s chlorambucilom 61,1 % oproti 37,6 %, resp. 19 % oproti 3,4 %. Trvanie remisie (19 mesiacov oproti 12,2 mesiaca) a čas do progresie (17 mesiacov oproti 13,2 mesiacov) boli štatisticky významne dlhšie po liečbe fludarabínom než chlorambucilom. Medián prežívania bol 56,1 mesiaca s fludarabíniom-fosfátom a 55,1 mesiaca s chlorambucilom, nevýznamný rozdiel sa tiež preukázal pri výkonnosti. Výskyt toxicity bol porovnateľný (89,7 % s fludarabíniom-fosfátom, 89,9 % s chlorambucilom). Celkový výskyt hematologickej toxicity bol rovnako častý, ale zníženie počtu leukocytov a lymfocytov bolo signifikantne častejšie s fludarabíniom-fosfátom ako s chlorambucilom ( $p = 0,0054$  resp.  $p = 0,0240$ ). Nauzea, vracanie a hnačka sa vyskytli významne menej často s fludarabíniom-fosfátom než s chlorambucilom ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ , resp.  $p = 0,0489$ ).

Toxicita pečene sa tiež hlásila významne menej ( $p = 0,0487$ ) u pacientov v skupine s fludarabíniom-fosfátom než v skupine s chlorambucilom.

Pacienti, ktorí na začiatku odpovedajú na fludarabíniom-fosfát, majú dobrú šancu odpovedať znova na monoterapiu fludarabíniom-fosfátom.

Randomizovaná štúdia porovnávajúca fludarabíniom-fosfát s kombináciou cyklofosfamidu s adriamycínom a prednizolónom (CAP) u 208 pacientov s CLL (štádium B alebo C podľa Bineta), ukázala v podskupine s 103 predtým liečenými pacientami nasledovné výsledky: celková miera odpovede a počet úplných remisíi bol vyšší s fludarabíniom-fosfátom v porovnaní s CAP (45 % oproti 26 %, resp. 13 % oproti 6 %), trvanie odpovede a celkové prežívanie boli pri podávaní

Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2018/06215-Z1B,

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2020/03341-ZIB

fludarabínium-fosfátu a CAP podobné. V priebehu dohodnutej 6 mesačnej liečby bol počet úmrtí 9 pre fludarabínium-fosfát a 4 pre CAP.

Následné analýzy využívajúce len údaje do 6 mesiacov po začiatku liečby odhalili rozdiel medzi krivkami prežívania pre fludarabínium-fosfát a CAP, a to v prospech CAP v podskupine predtým liečených pacientov v štádiu C podľa Bineta.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Farmakokinetika fludarabínu (2F-ara-A) v plazme a v moči

Farmakokinetické vlastnosti fludarabínium-fosfátu sa študovali po podaní intravenózne bolusovej injekcie a po krátkodobej a dlhodobej intravenózne infúzii fludarabínium-fosfátu (2F-ara-AMP) u pacientov s malígnym ochorením.

#### Distribúcia a biotransformácia

2F-ara-AMP je vo vode rozpustná „prodrug“ forma, ktorá sa v ľudskom organizme rýchlo a kvantitatívne defosforyluje na nukleozid fludarabínu (2F-ara-A). Po jednorazovom podaní infúzie 2F-ara-AMP v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> počas 30 minút pacientom s nádorovým ochorením dosiahne 2F-ara-A na konci infúzie priemernú maximálnu koncentráciu v plazme 3,5 – 3,7 μmol. Zodpovedajúce hladiny 2F-ara-A po piatej dávke poukazujú na miernu kumuláciu s priemernými maximálnymi hladinami 4,4 – 4,8 μmol na konci infúzie. Počas 5-dňovej liečby sa spodné plazmatické hladiny 2F-ara-A zvyšovali asi dvojnásobne. Kumuláciu 2F-ara-A počas niekoľkých liečebných cyklov možno vylúčiť. Postmaximálne hladiny 2F-ara-A klesajú v troch dispozičných fázach, pričom iniciálny polčas bol približne 5 minút, stredný polčas 1-2 hodiny a terminálny polčas približne 20 hodín.

Porovnanie výsledkov štúdií farmakokinetiky 2F-ara-A preukázalo priemerný celkový plazmatický klírens (CL) 79 ± 40 ml/min/m<sup>2</sup> (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) a priemerný distribučný objem (V<sub>ss</sub>) 83 ± 55 l/m<sup>2</sup> (2,4 ± 1,6 l/kg). Údaje svedčia o vysokej interindividuálnej variabilite. Plazmatické hladiny 2F-ara-A a plochy pod krivkou časovej závislosti plazmatických hladín sa zvyšujú lineárne s dávkou, kým polčasy, plazmatický klírens a distribučné objemy zostávajú konštantné, nezávislé od dávky, čo ukazuje na lineárnu závislosť vzhľadom na dávku.

Výskyt neutropénie a zmeny hematokritu poukazujú na to, že cytotoxicita fludarabínium-fosfátu spôsobuje inhibíciu hematopoézy v závislosti od dávky.

#### Eliminácia

Eliminácia 2F-ara-A sa uskutočňuje hlavne obličkami. 40 – 60 % intravenózne podanej dávky sa vylúči močom. Štúdie hmotnostnej rovnováhy („mass balance studies“) na laboratórnych zvieratách s <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP ukázali úplné vylúčenie rádioaktívne označenej látky do moču. 2F-ara-hypoxantín, čo je hlavný metabolit u psov, sa u ľudí našiel len v malom množstve. Keďže pacienti s poruchou funkcie obličiek majú znížený celkový telesný klírens 2F-ara-A, v týchto prípadoch je potrebná redukcia dávky. Štúdie *in vitro* s ľudskými plazmatickými proteínmi neukázali žiadnu výraznú tendenciu 2F-ara-A viazať sa na bielkoviny.

### Farmakokinetika fludarabíniumtrifosfátu v bunke

2F-ara-A sa aktívne absorbuje do leukemických buniek, kde sa potom refofosforyluje na mono a difosfát a následne na trifosfát. Fludarabíntrifosfát, 2F-ara-ATP, je hlavný vnútrobunkový metabolit a jediný metabolit so známou cytotoxickou aktivitou. Maximálne hladiny 2F-ara-ATP v leukemických lymfocytoch pacientov s CLL sa pozorovali asi 4 hodiny po podaní a vykazovali značné kolísanie okolo strednej hodnoty maximálnej koncentrácie približne 20 μmol. Hodnoty 2F-ara-ATP v leukemických bunkách boli výrazne vyššie ako maximálne hladiny 2F-ara-A v plazme, čo nasvedčuje kumulácii látky v cieľových bunkách. Inkubácia leukemických lymfocytov *in vitro* preukázala lineárny vzťah medzi extracelulárnou expozíciou 2F-ara-A (súčin koncentrácie 2F-ara-A

Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2018/06215-Z1B,  
Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2020/03341-Z1B  
a času inkubácie) a intracelulárnym zmnožením 2F-ara-ATP. Eliminácia 2F-ara-ATP z cieľových buniek má stredné hodnoty polčasu 15 a 23 hodín.

Jednoznačná súvislosť medzi farmakokinetikou 2F-ara-A a účinnosťou liečby u pacientov s rakovinou sa nezistila.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách zamerané na akútnu toxicitu a toxicitu po opakovanom podávaní preukázali, že kostná dreň, lymfoidné orgány, gastrointestinálna sliznica, obličky a mužské reprodukčné orgány sú primárnymi cieľovými orgánmi toxicity. Neurotoxická bola pozorovaná pri vysokých dávkach.

Fludarabínium-fosfát bol teratogénny u zvierat a zapríčinil skeletálne malformácie a vonkajšie deformácie pri dávkach, ktoré sú viac menej podobné terapeutickému dávke.

Štúdie genotoxicity preukázali, že fludarabínium-fosfát bol negatívny v testoch génových mutácií a v teste dominantnej letality u samcov myší, ale indukoval klastogénne účinky pri analýze neaktivovaných chromozomálnych aberácií v bunkách CHO (Chinese Hamster Ovary) a *in vivo* mikronukleovom teste u myší.

Avšak vzhľadom na mechanizmus účinku a výsledky testov mutagenity existuje podozrenie na tumorogénny potenciál fludarabínium-fosfátu.

Nevykonal sa žiadne štúdie karcinogenity.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
hydroxid sodný  
voda na injekciu

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Balenie na predaj:

3 roky

Čas použiteľnosti po nariadení:

Infúzne roztoky podrobne uvedené v časti 6.6 sú fyzikálne a chemicky stabilné minimálne 28 dní, ak sa uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C) chránené pred svetlom a pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) s ochranou pred svetlom alebo bez nej.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa okamžite nepoužije, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Balenie na predaj:

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Podmienky uchovávaní po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I so sivým fluóropolyomérom obalujúcim chlórbutylovú gumenú zátku, s ochranným plastovým obalom (ONKO-SAFE) alebo bez neho.

Veľkosť balenia: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml v injekčnej liekovke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Riedenie

Potrebná dávka (vypočítaná na základe telesného povrchu pacienta) sa natiahne do injekčnej striekačky.

Na intravenóznú bolusovú injekciu sa táto dávka ďalej nariedi v 10 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Inou možnosťou je podanie formou infúzie, kedy sa požadovaná dávka nariedi v 100 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a podá intravenózne počas približne 30 minút.

### Kontrola pred použitím

Použiť sa môže len číry a bezfarebný roztok bez častíc. Ak je obal poškodený, liek sa nesmie použiť.

### Zaobchádzanie a likvidácia

Gravidné ženy nesmú zaobchádzať s fludarabíniom-fosfátom. Nariadenia týkajúce sa správneho zaobchádzania a likvidácie sa musia dodržať so zohľadnením pokynov na správne zaobchádzanie a likvidáciu cytotoxických liekov. Všetok rozliaty alebo nepoužitý materiál sa musí odstrániť spálením.

Pri príprave a zaobchádzaní s roztokom fludarabíniom-fosfátu je potrebná opatrnosť. Aby sa zabránilo možnému kontaktu s liekom pri rozbití injekčnej liekovky alebo inom náhodnom rozliatí, odporúča sa použitie ochranných rukavíc a okuliarov. Ak dôjde ku kontaktu roztoku s kožou alebo sliznicou, postihnutá oblasť sa musí dôkladne umyť mydlom a vodou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0418/08-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. septembra 2008

Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2018/06215-Z1B,  
Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2020/03341-Z1B  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2021