

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЛУДАРА 50 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Флударабинов фосфат
FLUDARA 50 mg powder for solution for injection/infusion
Fludarabine phosphate

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5661 / 07.09.09
Одобрено:	39 / 22.06.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg флударабинов фосфат (*fludarabine phosphate*). 1 ml приготвен разтвор съдържа 25 mg флударабинов фосфат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.
Бял лиофилизат за разтваряне.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия, ХЛЛ (B-cell chronic lymphocytic leukaemia, CLL) при пациенти с достатъчно запаси от костен мозък.

Начално лечение с флударабин трябва да се започне само при пациенти с напреднало заболяване, стадии III/IV по Rai (Binet C) или при пациенти в I/II стадии по Rai (Binet A/B), когато пациентите имат симптоми, свързани със заболяването или има доказателство за прогресиращо заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Флудара трябва да се прилага само от квалифициран лекар, с опит в приложението на антинеопластично лечение.

Строго се препоръчва Флудара да се прилага само венозно. Няма данни, че прилагането на Флудара паравенозно води до тежки локални нежелани реакции. Независимо от това трябва да се избягва паравенозното приложение на Флудара по невнимание.

• Възрастни

Препоръчаната доза е 25 mg флударабинов фосфат/m² телесна повърхност ежедневно в продължение на 5 последователни дни, през 28 дни, венозно. Всеки флакон следва да бъде разтворен в 2 ml вода за инжекции. Всеки ml от получения разтвор съдържа 25 mg флударабинов фосфат (вж. също точка 6.6).

Необходимата доза (изчислена на базата на телесната повърхност на пациента) от получения разтвор се изтегля в спринцовка. За венозна болусна инжекция тази доза се разтваря допълнително в 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Алтернативно, за инфузия, необходимата доза, изтеглена в спринцовка, може да бъде разреждана в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и инфузирана за около 30 минути.

Продължителността на лечението зависи от успеха му и поносимостта на продукта.



При пациенти с ХЛЛ Флудара трябва да се прилага до постигане на най-добър отговор (пълна или частична ремисия, обикновено 6 цикъла) и след това лечението с продукта да се прекрати.

- Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с намалена бъбречна функция дозите трябва да бъдат коригирани. Ако клирънсът на креатинина е между 30 и 70 ml/min, дозата трябва да бъде намалена до 50% едновременно с непрекъснат контрол на хематологичните показатели за оценка на токсичността (вж. и точка 4.4). Лечението с Флудара е противопоказано, ако клирънса на креатинина е под 30 ml/min (вж. и точка 4.3)

- Пациенти с чернодробно увреждане

Няма налични данни относно приложението на Флудара при пациенти с чернодробно увреждане. В тази група от пациенти Флудара следва да бъде прилагана внимателно.

- Деца

Безопасността и ефикасността на Флудара при деца не са установени. Ето защо използването на Флудара при деца не се препоръчва.

- Пациенти в старческа възраст

Тъй като данните за използване на Флудара при пациенти в старческа възраст (>75 години) са ограничени, приложението на Флудара при такива пациенти трябва да става внимателно. При пациенти над 70 години клирънсът на креатинина трябва да бъде измерван (вж. "Пациенти с бъбречно увреждане" и точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества;
- Бъбречно увреждане с клирънс на креатинина под 30 ml/min,
- Декомпенсирана хемолитична анемия;
- Кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Миелосупресия

Тежко потискане на костния мозък, особено анемия, тромбоцитопения и неутропения, се наблюдават при пациенти лекувани с Флудара. При проучване I фаза венозно при пациенти със солидни тумори, средният период за достигане на най-ниска стойност е 13 дни (диапазон 3 – 25 дни) за гранулоцити и 16 дни (диапазон 2 – 32 дни) за тромбоцити. Повечето пациенти са с хематологични увреждания в началото на изпитването или в резултат на заболяване, или в резултат на предхождащо миелосупресивно лечение.

Може да се наблюдава кумулативна миелосупресия. Тъй като индуцираната от химиотерапия миелосупресия е често обратима, прилагането на флударабинов фосфат изисква непрекъснат хематологичен контрол.

Флударабиновият фосфат е мощно антинеопластично средство с потенциално значителни токсични нежелани реакции. Пациентите, които провеждат лечение, трябва да бъдат под непрекъснат контрол за признаци на проява на хематологична и нехематологична токсичност. Препоръчва се периодична оценка на броя на периферните кръвни клетки за отчитане появата на анемия, неутропения и тромбоцитопения.



При възрастни пациенти са докладвани множество случаи на предизвикана костно-мозъчна хипоплазия или аплазия, която има за резултат панцитопения, понякога водеща до смърт. Продължителността на клинично значимата цитопения при докладваните случаи варира от приблизително 2 месеца до приблизително 1 година. Такива епизоди са се появили както при лекувани, така и при нелекувани преди това пациенти.

Както и при другите цитостатици, трябва да се внимава с флударабиновия фосфат, когато се обмисля последващо вземане на хематопоеични стволови клетки.

- Автоимунни нарушения

Независимо от предхождаща анамнеза за автоимунни процеси или резултатите от теста на Coombs, се съобщава за поява на животозастрашаващи, а понякога и фатални автоимунни нарушения (вж. точка 4.8) по време или след лечение с Флудара. Повечето от пациентите с хемолитична анемия развиват наново хемолитичен процес при повторно лечение с Флудара. Пациенти, провеждащи лечение с Флудара, трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за поява на признаци на хемолиза.

В случай на хемолиза се препоръчва прекратяване на лечението с Флудара. Кръвопреливане (с радиоактивно облъчена кръв, вж. по-долу) и адреностероидни продукти са най-подходящото лечение на автоимунна хемолитична анемия.

- Невротоксичност

Ефектът от продължителното приложение на Флудара върху централната нервна система не е известен. Същевременно при някои проучвания пациентите понасят препоръчаната венозна доза за относително дълъг период на приложение (до 26 курса на лечение).

Пациентите трябва да бъдат под строг контрол за поява на признаци на неврологични ефекти.

Когато е използван във високи дози по време на клинични изпитвания за определяне на доза при пациенти с остра левкоза, Флудара причинява появата на тежки неврологични ефекти, включително слепота, кома и смърт. Симптомите се проявяват от 21 до 60 дни от последната доза. Този тежък токсичен ефект върху централната нервна система се наблюдава при 36% от пациентите лекувани венозно с дози приблизително четири пъти по-високи ($96 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ в продължение на 5-7 дни) от препоръчителната доза за лечение на ХЛЛ. При пациенти, лекувани с дози в препоръчвания диапазон при лечение на ХЛЛ, явления на тежка токсичност на централната нервна система се наблюдават рядко (кома, гърчове или обща възбуда) или не често (объркване).

При постмаркетинговия опит невротоксичност се проявява по-рано или по-късно в сравнение с клиничните проучвания.

- Синдром на туморен лизис

Синдром на туморен лизис се наблюдава при ХЛЛ пациенти с висока степен на туморен товар. Тъй като Флудара може да индуцира отговор още в първата седмица от лечението, следва да се вземат мерки при тези пациенти, които са рискови по отношение развитие на подобно усложнение.

- Свързани с трансфузия реакции на приемника срещу присадката

След трансфузия на необлъчена радиоактивно кръв на пациенти, лекувани с Флудара, се наблюдава свързана с трансфузията реакция на отхвърляне на трансплантанта (реакция от трансфузираните имунокомпетентни лимфоцити към гостоприемника). Честотата на съобщавания летален изход като следствие от тази реакция е висока. Поради това, за да се намали риска от свързана с трансфузията реакция на отхвърляне на трансплантанта, на пациентите, на които трябва да се прелива кръв, трябва



провеждат, или са провеждали лечение с Флудара, трябва да се прелива само облъчена радиоактивно кръв.

- **Кожен карцином**

При някои пациенти по време или след лечение с Флудара се наблюдава влошаване или развитие на съществуващи преди това лезии на кожен карцином, както и поява на нови карциноми на кожата.

- **Увредено общо здравословно състояние**

При пациенти с увредено здравословно състояние Флудара трябва да се прилага внимателно и след оценка на съотношението риск/полза. Това се отнася особено за пациенти с тежко увредена костно-мозъчна функция (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), имунодефицит и анамнестични данни за опортюнистични инфекции.

- **Бъбречно увреждане**

Общият телесен клирънс на основния плазмен метаболит 2-F-ага-A показва връзка с креатининовия клирънс, което потвърждава значението на бъбречния път на екскреция за елиминиране на съединението. Пациентите с намалена бъбречна функция имат повишени стойности на обща телесна концентрация (AUC на 2F-ага-A). Клиничните данни за пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 70 ml/min) са ограничени.

Флудара трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 70 ml/min), дозата следва да се намали до 50% и пациентите да се мониторира (вж. точка 4.2). Лечението с Флудара е противопоказано при креатининов клирънс < 30 ml/min (вж. точка 4.3).

- **Пациенти в старческа възраст**

Тъй като данните за приложение на Флудара при пациенти в напреднала възраст (над 75 години) са ограничени, прилагането на Флудара при тези пациенти следва да става внимателно (вж. също точка 4.2).

- **Бременност**

Флудара не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо (напр. живото-застрашаваща ситуация, липса на алтернативно по-безопасно лечение без излагане на риск на терапевтичните ползи, невъзможност за избягване на лечението). Жените трябва да избягват забременяване по време на терапия с Флудара. Флудара може да увреди плода (виж точка 4.6 и 5.3).

Жените във фертилна възраст трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск за плода. Лекарствени средства отпускани по лекарско предписание трябва да се използват само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

- **Контрацепция**

Жени и мъже във фертилна възраст трябва да вземат контрацептивни мерки по време и не по-малко от 6 месеца след спиране на лечението (вж. и точка 4.6).

- **Ваксинации**

По време и след лечение с Флудара следва да се избягва ваксинирането с живи ваксини.

- **Възможности за повторно лечение след начално лечение с Флудара**



Преминаване след начално лечение с Флудара към хлорамбуцил (*chlorambucil*) при пациенти, които не отговарят на Флудара, трябва да се избягва, тъй като повечето пациенти, които са резистентни към Флудара, показват резистентност и към хлорамбуцил.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При клинични проучвания върху Флудара в комбинация с пентостатин (деоксикоформицин) (*pentostatin (deoxycofomycin)*) за лечение на рефрактерна (неподдаваща се на лечение) хронична лимфоцитна левкоза (ХЛЛ) се наблюдава неприемливо висока честота на фатална белодробна токсичност. Поради това не се препоръчва използването на Флудара в комбинация с пентостатин.

Дипиридабол (*dipyridamole*) и други инхибитори на приемането на аденозин може да редуцират терапевтичната ефикасност на Флудара.

Клинични проучвания и *in vitro* опити показват, че по време на използването на Флудара в комбинация с цитарабин (*cytarabine*) се повишава вътреклетъчната концентрация и вътреклетъчната експозиция на Ага-СТР (активен метаболит на *cytarabine*) в левкемични клетки. Плазмените концентрации на Ага-С и степента на елиминиране на Ага-СТР не се засягат.

4.6 Бременност и кърмене

- Бременност

Предклиничните данни при плъхове показват преминаване на Флудара и/или неговите метаболити през плацентата. Резултатите от проучванията върху ембриотоксичността при интравенозно приложение при плъхове и зайци показват наличие на ембриолетален и тератогенен потенциал при приложение на терапевтични дози (вж. точка 5.3).

Има много ограничени данни за употребата на Флудара при бременни жени през първия триместър.

Флудара не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо (напр. живото-застрашаваща ситуация, липса на алтернативно по-безопасно лечение без излагане на риск на терапевтичните ползи, невъзможност за избягване на лечението). Възможно е да увреди плода.

Жените във фертилна възраст трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск за плода. Лекарствени средства отпускани по лекарско предписание трябва да се използват само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Жени и мъже във фертилна възраст трябва да вземат контрацептивни мерки по време (и не по-малко от 6 месеца след) спиране на лечението (вж. и точка 4.4).

- Кърмене

Не е известно дали лекарството или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора.

Същевременно данните от предклиничните проучвания показват, че флударабиновият фосфат и неговите метаболити преминават от кръвообращението на майката в кърмата.

Поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции към Флудара при кърмещи жени (вж. и точка 4.3) лекарственият продукт е противопоказан при кърмещи жени (вж. и точка 4.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Флудара може да наруши способността за шофиране и работа с машини, тъй като са наблюдавани умора, слабост, объркване, припадъци, възбуда и зрителни нарушения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Според опита с приложение на Флудара, най-често срещаните нежелани реакции включват: миелосупресия (неутропения, тромбоцитопения и анемия), инфекции, вкл. пневмония, кашлица, повишена температура, умора, слабост, гадене, повръщане, диария. Други често съобщавани нежелани реакции включват втрисане, оток, общо неразположение, периферна невропатия, зрителни смущения, анорексия, мукозит, стоматит и кожен обрив. При пациенти, лекувания с Флудара, се развиват тежки опортюнистични инфекции. Има съобщения и за летален изход вследствие на тежки нежелани реакции.

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции според системно-органната класификация MedDRA (MedDRA SOCs). Честотата се базира на данните от клинични проучвания независимо от взаимовръзката с Флудара. Редките нежелани лекарствени реакции са идентифицирани при постмаркетингови условия.

Системо-органна класификация по MedDRA база данни	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки >1/10000 до <1/1000
Инфекции и инфестации	Инфекции/ опортюнистични инфекции (като латентно вирусно реактивиране, напр. прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, херпес зостер вирус, EBV инфекция), пневмония			Лимфопролиферативни нарушения, (свързани с EBV)
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия (свързани с предходно, едновременно или последващо лечение с алкилиращи агенти, инхибитори на топоизомеразата или лъчетерапия)		Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия (свързани с предходно, едновременно или последващо лечение с алкилиращи агенти, инхибитори на топоизомеразата или лъчетерапия)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, Анемия, Тромбоцитопения	Миелосупресия		
Нарушения на имунната система			Автоимунни нарушения (включващи автоимунна	



Системо-органична класификация по MedDRA база данни	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки >1/10000 до <1/1000
			хемолитична анемия, синдром на Evan, тромбоцитопенична пурпура, придобита хемофилия, пемфигус)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Синдром на туморен лизис, (включително бъбречна недостатъчност, метаболитна ацидоза, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперурикемия, хематурия, уратна кристалурия, хиперфосфатемия)	
Нарушения на нервната система		Периферна невропатия	Обърканост	Кома, гърчове, възбуда
Нарушения на окото		Зрителни нарушения		Слепота, неврит на оптичния нерв, невропатия на оптичния нерв
Сърдечни нарушения				Сърдечна недостатъчност, аритмия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица		Белодробна токсичност (включително пулмонална фиброза, пневмонит и диспнея)	
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане, диария, гадене	Стоматит	Гастроинтестинална хеморагия, абнормни панкреасни ензими	
Хепато-билиарни нарушения			Абнормни чернодробни ензими	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив		Рак на кожата, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), синдром на Steven Johnson.



Системо-органична класификация по MedDRA база данни	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки >1/10000 до <1/1000
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хеморагичен цистит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Повишена температура, умора, слабост	Едем, лигавично възпаление, втрисане, неразположение		

Използвана е най-подходящата MedDRA терминологична версия за описване на определени реакции. Синоними или свързани състояния не са изброени, но също трябва да се имат предвид. Термините, с които са представени НЛР, се основават на MedDRA версия 9.1.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

4.9 Предозиране

Високите дози Флудара се свързват с необратими явления на токсичност върху централната нервна система, характеризиращи се с късна слепота, кома и смърт. Високите дози са свързвани също и с тежка тромбоцитопения и неутропения, поради потискане на костния мозък.

Специфичен антидот срещу предозиран Флудара не е известен. Лечението включва преустановяване прилагането на продукта и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични агенти, аналози на пурина

АТС код: L01B B05

Флудара съдържа флударабинов фосфат, водоразтворим флуориран нуклеотиден аналог на антивирусния продукт видарабин, 9-β-D-арабинофуранозиладенин (ара-А) (*9-β-D-arabinofuranosyladenine (ara-A)*), който е относително резистентен на дезаминиране с аденозин дезаминаза.

Флударабиновият фосфат бързо се дефосфорилира до 2F-ara-A, който се поема в клетките и след това се фосфорилира вътреклетъчно от дезоксицитидин киназа до активен трифосфат – 2F-ara-ATP. Доказано е, че този метаболит потиска рибонуклеотид редуктаза, ДНК полимераза α, δ и ε, ДНК примаза и ДНК лигаза, с което потиска синтеза на ДНК. Освен това частично се потиска РНК полимераза II с последващо редуциране на синтеза на белтъци.

Тъй като някои аспекти от механизма на действие на 2F-ara-ATP все още не са известни, предполагат се, че ефектът върху ДНК, РНК и синтеза на белтъците общо допринася за потискане на клетъчния растеж, като потискането на ДНК синтеза е доминантен фактор. В допълнение, проучванията



показват, че контактът на ХЛЛ лимфоцити с 2F-ара-А отключва продължително фрагментиране на ДНК и клетъчна смърт - тип апоптоза.

Клинично проучване фаза III при пациенти с предишна нелекувана В-хронична лимфоцитна левкемия, сравняващо лечението с Флудара срещу хлорамбуцил (40 mg/m^2 , 4 седмици) при 195 и 199 пациента съответно, показва следния резултат: статистически значима по-висока обща честота на отговор и честота на пълен отговор след начално лечение с Флудара, сравнено с хлорамбуцил (61,1% спрямо 37,6% и 14,9% спрямо 3,4%, съответно); статистически значимо по-дълга продължителност на отговора (19 спрямо 12,2 месеца) и време до прогресия (17 спрямо 13,2 месеца) за пациентите във Флудара групата. Средната преживяемост на двете групи пациенти е 56,1 месеца за Флудара и 55,1 месеца за хлорамбуцил, незначима разлика е наблюдавана също така със статуса на представяне. Частта от пациенти, при които е докладвана токсичност, е сравнима между пациентите от Флудара групата (89,7%) и пациентите от хлорамбуцил групата (89,9%). Докато разликата в честотата на хематологичната токсичност е незначима между двете групи на лечение, значително по-голяма част от пациентите от групата на Флудара са имали токсичност на белите кръвни клетки ($p=0,0054$) и лимфоцитите ($p=0,0240$), в сравнение с пациентите от групата на хлорамбуцил. Пациентите, които са имали гадене, повръщане и диария са значимо по-малко при пациентите на Флудара ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,0489$, съответно), отколкото пациентите на хлорамбуцил. Докладвани са също случаи на чернодробна токсичност при значимо ($p=0,0487$) по-малка част от пациентите в групата на Флудара, отколкото в групата на хлорамбуцил.

Пациенти, които първоначално са се повлияли от Флудара, имат шанс да се повлияят отново от Флудара монотерапия.

Рандомизирано проучване на Флудара срещу циклофосфамид, адриамицин и преднизон (САР) (*cyclophosphamide, adriamycin and prednisone (CAP)*) при 208 пациента с ХЛЛ Binet етап В или С показва следните резултати в подгрупата от 103 пациенти с предварително лечение: общата честота на отговор и честотата на пълен отговор са по-високи при Флудара в сравнение с САР (съответно 45% спрямо 26% и 13% спрямо 6%); продължителността на отговор и общата преживяемост са подобни с Флудара и САР. В рамките на определения срок на лечение от 6 месеца броят на смъртните случаи е 9 (Флудара) спрямо 4 (САР). Анализът на данните 6 месеца след началото на лечение, показват разлика между кривите на преживяемост на Флудара и САР в полза на САР в подгрупата на предварително лекуваните преди това пациенти Binet етап С.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на флударабин (2F-ара-А) в плазма и урина

Фармакокинетичните параметри на флударабин (2F-ара-А) са проучени след венозно приложение на бърза болусна инжекция и краткотрайна инфузия, както и след продължителна инфузия и след перорално приложение на флударабинов фосфат (Флудара, 2F-ара-АМР).

Няма ясна връзка между фармакокинетиката на 2F-ара-А и лечебната ефикасност при пациенти с карцином.

Същевременно, появата на неутропения и промените в хематокрита показват, че цитотоксичността на флударабин фосфат потиска хематопоезата по зависим от дозата начин.

- **Разпределение и метаболизъм**

2F-ара-АМР е водоразтворим прекурсор на флударабин (2F-ара-А), който в човешкия организъм бързо и пълно се дефосфорилира до нуклеозида флударабин (2F-ара-А).

Друг метаболит, 2F-ара-хипоксантин (*2F-ara-hypoxanthine*), който е основен метаболит при хора се наблюдава в много малки количества.



След еднократна инфузия на 25 mg/m^2 2F-ага-AMP при пациенти с ХЛЛ, при продължителност на инфузията 30 минути, 2F-ага-А достига средни максимални концентрации в плазмата от $3.5 - 3.7 \text{ }\mu\text{M}$ в края на инфузията. Съответните нива на 2F-ага-А след петата доза показват умерено кумулиране при средни максимални нива от $4.4 - 4.8 \text{ }\mu\text{M}$ в края на инфузията. При 5-дневна схема на лечение междинните плазмени нива на 2F-ага-А се повишават с фактор равен на около 2. Кумулирането на 2F-ага-А при няколко лечебни цикъла може да се изключи. Постмаксималните нива спадат в три фази, при начален полуживот от приблизително 5 минути, междинен полуживот 1-2 часа и терминален полуживот от около 20 часа.

Сравнението между отделните проучвания на фармакокинетиката на 2F-ага-А показва, че средният общ плазмен клирънс (CL) е $79 \pm 40 \text{ ml/min/m}^2$ ($2.2 \pm 1.2 \text{ ml/min/kg}$), а средният обем на разпределение (Vss) е $83 \pm 55 \text{ l/m}^2$ ($2.4 \pm 1.6 \text{ l/kg}$). Данните показват висока степен на вариабилност при отделните пациенти. След венозно и перорално приложение на флударабинов фосфат плазмените нива на 2F-ага-А и стойностите за AUC се повишават линейно с дозата, докато полуживотът, плазменият клирънс и обемите на разпределение остават постоянни, независимо от дозата, което говори за линеен модел на поведение по отношение на дозата.

- Елиминиране

Елиминирането на 2F-ага-А става основно чрез бъбречна екскреция. 40 до 60% от венозно приложената доза се екскретира в урината. Проучванията върху мас баланса при животни с ^3H -2F-ага-AMP показват пълно възстановяване на радиоактивно маркираните съединения в урината.

- Характеристика при пациенти

При индивиди с увредена бъбречна функция общият телесен клирънс е намален, което показва, че е необходимо дозата да се намали. Проучванията *in vitro* с протеини от човешка плазма показват, че няма тенденция 2F-ага-А да осъществява свързване с белтъците.

Клетъчна фармакокинетика на флударабин фосфат

2F-ага-А се транспортира активно в левкозните клетки, където се рефосфорилира до монофосфат и след това до ди- и трифосфат. Трифосфатът 2F-ага-ATP е основен вътреклетъчен метаболит и единственият метаболит, за който е известно, че притежава цитотоксична активност. Максимални нива на 2F-ага-ATP в левкозни лимфоцити при пациенти с ХЛЛ се наблюдават средно след 4 часа, като показват значителни вариации като средната върхова концентрация е приблизително $20 \text{ }\mu\text{M}$. Нивата на 2F-ага-ATP при левкозни клетки са винаги значително по-високи от максималните нива на 2F-ага-А в плазмата, което показва акумулиране в таргетните зони. Инкубирането *in vitro* на левкозни лимфоцити показва линейна връзка между извънклетъчното излагане на 2F-ага-А (продукт от концентрацията на 2F-ага-А и продължителността на инкубацията) и вътреклетъчното обогатяване с 2F-ага-ATP. Елиминирането на 2F-ага-ATP от таргетните клетки показва средни стойности на полуживот от 15 и 23 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

- Системна токсичност

При проучване върху острата токсичност, единични дози флударабинов фосфат причиняват тежки симптоми на интоксикация или смърт при големина на дозата около два пъти по-голяма от терапевтичната доза. Както може да се очаква за цитотоксично съединение, засягат се костния мозък, лимфоидните органи, стомашно-чревната лигавица, бъбреците и мъжките полови органи. При някои пациенти са наблюдавани тежки нежелани реакции и при дози близки до препоръчителните терапевтични дози (фактор 3 до 4), включително тежка невротоксичност, понякога с летален изход (вж. точка 4.9).



Проучванията върху системната токсичност след многократно приложение на флударабинов фосфат показват и наличие на очаквани ефекти върху бързо пролифериращите тъкани над определена прагова доза. Тежестта на морфологичните прояви се повишава с увеличаване на дозата и продължителността на приложение, като наблюдаваните промени обикновено се приемат за обратими. По принцип наличният опит от терапевтичното приложение на Флудара показва наличието на сравним токсикологичен профил при хора, независимо от това, че при пациенти са наблюдавани допълнителни нежелани реакции, като невротоксичност (вж. точка 4.8).

- **Ембриотоксичност**

Резултатите от проучванията върху ембриотоксичността при интравенозно приложение при плъхове и зайци показват наличие на ембриолетален и тератогенен потенциал на флударабинов фосфат, проявяващ се като скелетни малформации, намалено тегло на плода и постимплантационни загуби. Имайки пред вид тясната граница между тератогенната доза при животни и терапевтичната доза при хора, както и аналогията с други антимеритобиотици, за които се предполага, че нарушават процеса на диференциация, терапевтичното приложение на Флудара се определя като относително рисково по отношение на тератогенни ефекти при хора (вж. точка 4.6).

- **Генотоксичен потенциал, туморогенност**

Флударабинов фосфат индуцира увреждане на ДНК установено с теста със сестрински хроматиден обмен, хромозомни аберации при *in vitro* цитогенетични методи и повишава броя на микроядрата при микронуклеус тест *in vivo* на мишки, но в същото време не индуцира генни мутации и доминантни летални мутации при мъжки мишки. По този начин мутагенният потенциал се демонстрира при соматични клетки, но не и при герминативни.

Известната активност на флударабинов фосфат на ДНК ниво и резултатите от мутагенния тест дават основание да се предполага наличие на туморогенен потенциал. Не са провеждани изпитвания върху животни имащи пряко отношение към въпроса за туморогенността, тъй като съмнението за повишен риск от втори тумор, причинен от лечение с Флудара, може да бъде потвърдено изключително с епидемиологични данни.

- **Локална поносимост**

Според резултатите от опити с животни при венозно приложение на флударабин фосфат, не се очаква значително дразнене на мястото на инжектиране. Дори в случаи с поставена на неправилно място инжекция не се наблюдава местно дразнене при паравенозно, интраартериално и мускулно приложение на воден разтвор съдържащ 7,5 mg флударабинов фосфат/ml.

Сходството във вида на наблюдаваните лезии в стомашно-чревния тракт след венозно или интрагастрално приложение при опити с животни е в подкрепа на предположението, че флударабин фосфат индуцира ентерит като системен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол, натриев хидроксид (за коригиране на рН до 7,7).

6.2 Несъвместимости

При липсата на изпитвания за съвместимост, това лекарство не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност



В опаковка за продажба: 3 години.

Химическата и физическата стабилност след разтваряне е доказана за 7 дни при 4 °С.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, условията и времето на съхранение на приготвения разтвор са отговорност на ползвателя и не трябва да бъдат по-дълги от 24 часа при 2 до 8 °С или 8 часа при стайна температура.

6.4 Специални условия на съхранение

Продуктът не изисква никакви специални предпазни мерки при съхранение.

Относно условията на съхранение на приготвения или на разредения разтвор на лекарствения продукт, моля вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

10 ml безцветни тип I стъклени флакони, съдържащи 50 ml флударабинов фосфат.

Всяка опаковка съдържа по 5 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Приготвяне на разтвора

Разтворът Флудара за парентерално приложение следва да се приготвя асептично, като се добавя стерилна вода за инжекции. Когато се добави 2 ml стерилна вода за инжекции, твърдата лиофилизирана маса трябва да се разтваря напълно за по-малко от 15 секунди. Всеки милилитър от получения разтвор съдържа 25 mg флударабинов фосфат, 25 mg манитол и натриев хидроксид (за корегирание на рН до 7,7). рН на крайния продукт е в диапазона 7,2 – 8,2.

- Разреждане на приготвения разтвор

Необходимата доза (изчислена на основата на телесната повърхност на пациента) се изтегля със спринцовка.

За интравенозна болусна инжекция тази доза впоследствие се разрежда в 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). В случай на инфузия необходимата доза може да бъде разрежена в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и инфузирана за около 30 минути.

В клинични проучвания продуктът е бил разреден в 100 ml или 125 ml 5% декстроза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

- Проверка преди употреба

Приготвеният разтвор е бистър и безцветен. Той трябва да бъде проверяван визуално преди употреба.

Трябва да се използват единствено бистри и безцветни разтвори без наличие на частици. Флудара не трябва да се използва в случай на дефектна опаковка.

- Боравене и изхвърляне

Бременни медицински работници не трябва да работят с Флудара.

Процедурите за правилна работа с цитостатици трябва да се спазват според местните изисквания.



Трябва да се подхожда внимателно при боравене и приготвяне на разтвора на Флудара. Препоръчва се използването на латексови ръкавици и предпазни очила, за да се избегне контакт в случай на счупване на флакона или други случайни събития. Ако бъде установен контакт на разтвора с кожата или с лигавици, мястото трябва да бъде измито старателно с вода и сапун. При случай на контакт с очите, да се измият старателно с обилни количества вода. Да се избягва контакт чрез вдишване.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба. Всеки продукт, който е неизползван, разпилян или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
Muellerstrasse 178
D-13353 Berlin, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-3091/07.10.2008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: март 1998
Дата на подновяване на разрешението за употреба: октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.2008

