

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-1914</u> , <u>07.12.07</u>
Одобрено: <u>7/30.10.07</u>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флудара орал  
Fludara® oral

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg флударабин фосфат (*флударабин фосфат*).

За помощните вещества вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Розово-оранжеви, с форма на капсула таблетки, маркирани с LN в правилен шестоъгълник от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

Fludara oral е показан за начално лечение на пациенти с В-клетъчна хронична лимфоцитна левкоза (ХЛЛ) или след първоначална терапия при пациенти със задоволителни костно-мозъчни резерви.

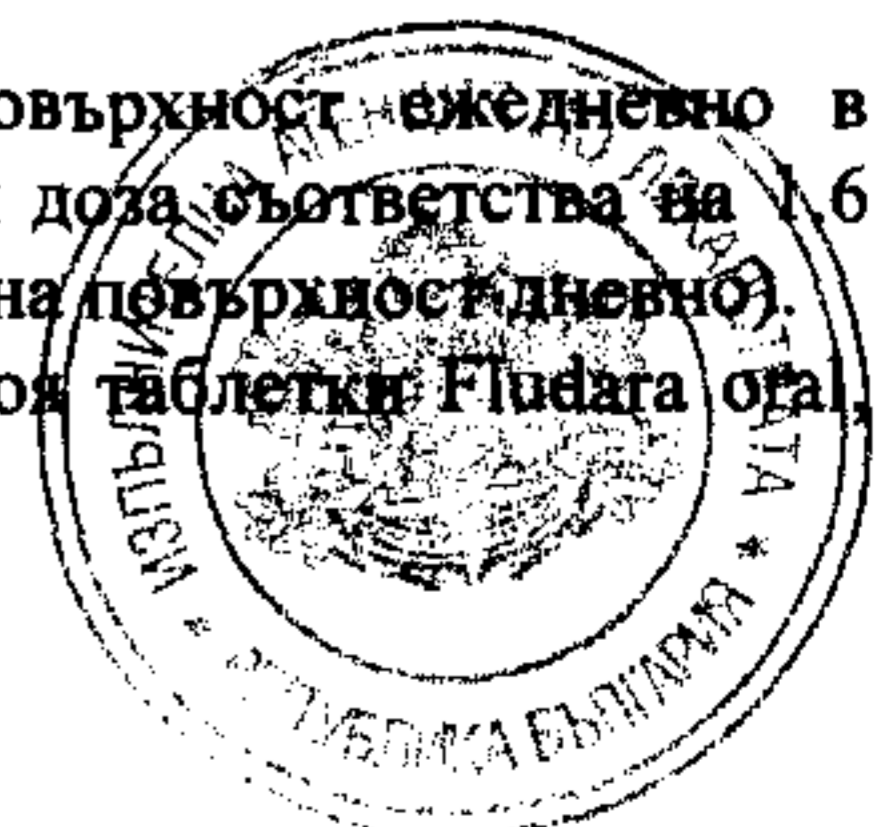
Начално лечение с Fludara oral трябва да се започва само при пациенти с напреднало заболяване, стадии III/IV по Rai (Binet C) или при пациенти в I/II стадии по Rai (Binet A/B), когато са налични свързани със заболяването симптоми (загуба на тегло, извънредна уморяемост, нощни изпотявания или повишена температура), влошаваща се костно-мозъчна недостатъчност, масивна или прогресираща хепатоспленомегалия или лимфаденопатия, повече от 50% увеличение на лимфоцитите в перифирната кръв за двумесечен период или се очаква удвояване на лимфоцитите за по-малко от 12 месеца.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Fludara oral трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в приложението на антинеопластично лечение.

- **Възрастни**

Препоръчаната доза е 40 mg флударабин фосфат/m<sup>2</sup> телесна повърхност ~~вж. приложение 1~~ **вж. приложение 1** ежедневно в продължение на 5 последователни дни, през 28 дни, перорално. Тази доза ~~съответства на 1,6 пъти препоръчаната венозна доза флударабин фосфат (25 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност дневно).~~ **съответства на 1,6 пъти препоръчаната венозна доза флударабин фосфат (25 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност дневно).** На таблицата по-долу са изложени препоръките за определяне на броя ~~таблетки Fludara oral,~~ **таблетки Fludara oral,** които да бъдат приложени:



Телесна повърхност (ТП) [m <sup>2</sup> ]	Изчислена обща дневна доза въз основа на ТП (закръглена нагоре или надолу до получаване на цяло число) [mg/ден]	Брой таблетки дневно (обща дневна доза)
0,75 – 0,88	30 - 35	3 (30 mg)
0,89 – 1,13	36 - 45	4 (40 mg)
1,14 – 1,38	46 - 55	5 (50 mg)
1,39 – 1,63	56 - 65	6 (60 mg)
1,64 – 1,88	66 - 75	7 (70 mg)
1,89 – 2,13	76 - 85	8 (80 mg)
2,14 – 2,38	86 - 95	9 (90 mg)
2,39 – 2,50	96 - 100	10 (100 mg)

Fludara oral може да се приема на гладно или заедно с храна. Таблетките трябва да се приемат цели с вода, не трябва да се дъвчат или раздробяват.

Продължителността на лечението зависи от успеха му и поносимостта към лекарствения продукт. Fludara oral трябва да се прилага до постигане на най-добър отговор (пълна или частична ремисия, обикновено 6 цикъла) и след това лечението се прекратява.

Пациенти, провеждащи лечение с Fludara трябва да бъдат под непрекъснат контрол по отношение на поносимост и токсичност. Индивидуалното дозиране трябва да става внимателно според наблюдаваната хематологична токсичност.

Корекцията на дозата при първия лечебен цикъл (начало на лечение с Fludara) не се препоръчва (освен при пациенти с увредена бъбречна функция - виж 4.2).

Ако в началото на следващите лечебни цикли броят на кръвните клетки е твърде малък, за да позволи прилагането на препоръчваната доза и има данни за причинена от лечението миелосупресия, планираният лечебен цикъл следва да се отложи до като броя на гранулоцитите надвиши  $1.0 \times 10^9/L$  и броят на тромбоцитите надвиши  $100 \times 10^9/L$ . Лечението може да се отложи за не повече от две седмици. Ако за период от две седмици броят на гранулоцитите и тромбоцитите не се възстанови, дозата следва да бъде намалена в съответствие с предложената на следващата таблица схема.

Гранулоцити и/или Тромбоцити [10 <sup>9</sup> /L]	Доза флударабин фосфат
0,5 – 1,0	50 - 100 30 mg/m <sup>2</sup> /ден
< 0,5	< 50 20 mg/m <sup>2</sup> /ден

Дозата не следва да се намалява, ако тромбоцитопенията е във връзка със заболяването.

Ако пациент не отговори на лечението след два цикъла и се наблюдава ниска хематологична токсичност или липсва такава, трябва да се прецени внимателно коригиране на дозата в посока повишаване дозите флударабин фосфат в следващите лечебни цикли.

- Пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция



При пациенти с увредена бъбречна функция дозите трябва да бъдат коригирани. Ако клирънсът на креатинина е между 30 и 70 ml/min, дозата трябва да бъде намалена с до 50% едновременно с непрекъснат контрол на хематологичните показатели за оценка на токсичността. За допълнителна информация, виж раздел 4.4. Лечението с Fludara oral е противопоказано при креатининов клирънс под 30 ml/min (виж 4.3).

Няма данни за приложението на Fludara при пациенти с чернодробно увреждане. При тази група пациенти Fludara следва да се използва внимателно и да се прилага само, ако очакваната полза оправдава възможния риск (виж 4.4).

- **Деца**

Безопасността и ефективността на Fludara oral при деца не е установена.

- **Пациенти в напреднала възраст**

Тъй като данните за използване на Fludara oral при пациенти в напреднала възраст (над 75 години) са ограничени, прилагането на Fludara при тези пациенти следва да става внимателно.

При пациенти на възраст над 70 години трябва да се определя клирънс на креатинина. Ако той е между 30 и 70 ml/min дозата трябва да бъде намалена с до 50% едновременно с непрекъснат контрол на хематологичните показатели за оценка на токсичността (виж 4.4).

#### **4.3. Противопоказания**

Повишена чувствителност към флударабин фосфат или някое от помощните вещества.

Бъбречно увреждане с клирънс на креатинина под 30 ml/min.

Декомпенсирана хемолитична анемия.

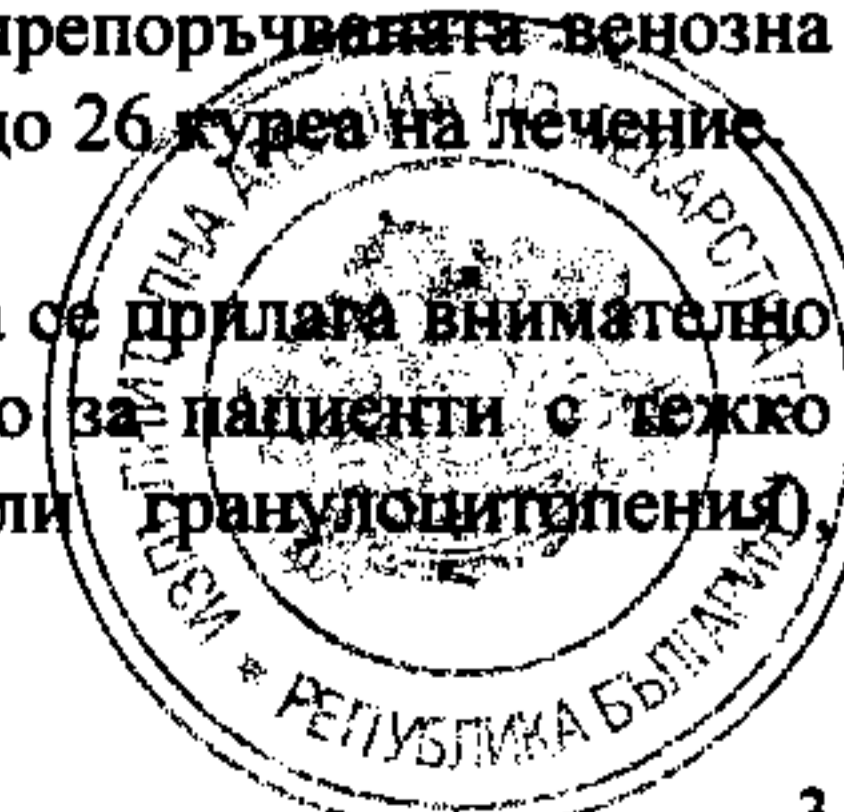
Бременност и кърмене.

#### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Когато е използван във високи дози по време на клинични изпитвания за определяне на доза при пациенти с остра левкоза, венозно прилаганият Fludara причинява появата на тежки неврологични ефекти, включително слепота, кома и смърт. Този тежък токсичен ефект върху централната нервна система се наблюдава при 36% от пациентите, лекувани венозно с дози приблизително четири пъти по-високи (96 mg/m<sup>2</sup>/ден в продължение на 5-7 дни) от дозата препоръчителна за лечение на ХЛЛ. При пациенти, лекувани с дози в препоръчвания диапазон при лечение на ХЛЛ, явления на тежка токсичност на централната нервна система са наблюдавани рядко (кома, гърчове или обща възбуда) или не често (объркване). Пациентите трябва да бъдат под непрекъснат контрол за проява на неврологични нежелани реакции.

Ефектът от продължителното приложение на Fludara върху централната нервна система не е известен. Същевременно при някои проучвания пациентите понасят препоръчаната венозна доза след относително дълъг период на приложение, като са прилагани до 26 курса на лечение.

При пациенти с увредено здравословно състояние Fludara oral 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 анамнеза за опортюнистични инфекции. Профилактична терапия трябва да се обмисли при пациенти с повишен риск от опортюнистични инфекции (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Тежко потискане на костния мозък, особено анемия, тромбоцитопения и неутропения, се наблюдават при пациенти лекувани с Fludara. При проучване I фаза с венозно приложение на Fludara при пациенти със солидни тумори, средния 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 имат хематологично увреждане от началото или в резултат на заболяването или в следствие на миелосупресивната терапия.

Няма данни за приложение на Fludara при пациенти с чернодробно увреждане. При тази група пациенти Fludara трябва да се използва внимателно и да се прилага, ако очакваната полза оправдава възможния риск.

Може да се наблюдава кумулативна миелосупресия. Тъй като индуцираната от химиотерапия миелосупресия често е обратима, прилагането на флударабин фосфат изисква внимателно мониториране на хематологичните показатели.

Fludara е мощен антинеопластичен продукт с потенциално значителни токсични нежелани реакции. Пациентите, които провеждат лечение трябва да бъдат под непрекъснат контрол за белези на хематологична и нехематологична токсичност. Препоръчва се периодична оценка на броя на периферните кръвни клетки за откриване появата на анемия, неутропения и тромбоцитопения.

Подобно на други цитотоксични продукти, приложението на флударабин фосфат изисква повишено внимание когато се преценява по-нататъшно изследване на хематопоезичния ствол.

При пациенти с ХЛЛ често е съобщавано за прогресия на заболяването или трансформация (вкл. Синдром на Richter).

След трансфузия на необлъчена радиоактивно кръв на пациенти, лекувани венозно с Fludara, се наблюдава свързана с трансфузията реакция на отхвърляне на трансплантанта (реакция от трансфузираните имунокомпетентни лимфоцити към гостоприемника). Честотата на съобщаваните летални изходи като следствие от тази реакция е висока. Поради това на пациентите, на които трябва да се прелее кръв и които провеждат, или са провеждали лечение с Fludara, трябва да се прелива само облъчена радиоактивно кръв.

Обратимо влошаване или развитие на съществуващи преди това лезии на кожен карцином се наблюдава при някои пациенти по време на венозно лечение с Fludara или след това.

Синдром на туморен разпад във връзка с венозно лечение с Fludara се наблюдава при пациенти с голяма туморна маса. Тъй като Fludara 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 подобни усложнения и при тях може да се препоръча хоспитализация при първия курс на лечение.

Има съобщения за проява на животозастрашаващи, а понякога и фатални автоимунни феномени (напр. автоимунна хемолитична анемия, автоимунна тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, пемфигус, синдром на Evans) по време или след венозно приложение на Fludara.



независимо от предхождаща анамнеза за автоимунни процеси или резултатите от теста на Coombs.

Пациенти, провеждащи лечение с Fludara трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за поява на белези на автоимунна хемолитична анемия (спадане на хемоглобина, свързано с хемолиза и положителен тест на Coombs). В случай на хемолиза се препоръчва прекратяване на лечението с Fludara. Кръвопреливане (с радиоактивно облъчена кръв, виж по-горе) и кортистероидни продукти са най-подходящото лечение на автоимунна хемолитична анемия.

Общият телесен клирънс на основния плазмен метаболит 2-F-ara-A показва връзка с креатининовия клирънс, което потвърждава значението на бъбречния път на екскреция на съединението. Пациентите с нарушена бъбречна функция имат повишени стойности на обща телесна концентрация (AUC на 2F-ara-A). Клиничните данни за пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 70 ml/min) са ограничени. Поради това ако се подозира в клиничен план бъбречно увреждане, трябва да се определи креатининовия клирънс. Ако стойностите при това са между 30 и 70 ml/min, дозата следва да се намали до 50% и да се прилага непрекъснат контрол на хематологичната функция, за да се оцени токсичността (виж 4.2).

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

Няма данни за приложението на Fludara при деца. Поради това не се препоръчва провеждане на лечение с Fludara при деца.

Жени във фертилна възраст и мъже трябва да вземат контрацептивни мерки по време и не малко от 6 месеца след спиране на лечението.

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

Съобщаваната честота на поява на гадене/повръщане е по-висока при пероралната форма отколкото при венозната. Ако това представлява постоянен клиничен проблем, препоръчва се да се премине към венозно приложение на продукта.

Кръстосано преминаване, след начално лечение с Fludara към chlorambucil при пациенти, които не отговарят на Fludara следва да се избягва, тъй като повечето пациенти, които са резистентни към Fludara показват резистентност и към chlorambucil.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При клинични проучвания върху венозно приложение на Fludara в комбинация с pentostatin (deoxucoformycin) за лечение на рефрактерна хронична лимфоцитна левкоза (ХЛЛ) се наблюдава неприемливо висока честота на фатална белодробна токсичност. Поради това прилагането на Fludara в комбинация с pentostatin не се препоръчва.

Терапевтичният ефект на Fludara може да бъде редуциран от dipyridamole и други инхибитори на приемането на аденозин.

Наблюдава се лекарствено взаимодействие на фармакокинетично ниво при пациенти с ОМЛ при комбинирано лечение с флударабин фосфат и Ага-С. Клиничните проучвания и опитите in



in vitro с ракови клетъчни линии показват, че има повишаване на вътреклетъчните нива на Aра-CTP при комбинирано лечение с Fludara.

Клиничното проучване показва, че фармакокинетичните параметри след перорално приложение не се променят значимо от едновременното приемане на храна (виж 5.2).

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### **▪ Бременност**

Fludara не трябва да се приема по време на бременност.

Жените във фертилна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват бременност и да информират своевременно лекуващия лекар, ако забременеят.

При проучвания върху животни е установена ембриотоксичност, изразяваща се в ембриотоксичен и/или тератоген потенциал на терапевтичната доза. Опитът подкрепящ тези данни при хора е много ограничен.

Предклиничните данни от изследвания на плъхове показват преминаване на флударабин фосфат и/или неговите метаболити през фето-плацентарната бариера.

##### **▪ Кърмене**

По време на лечение с Fludara кърменето трябва да се преустанови.

Не е известно дали медикаментът се екскретира в кърмата при хора.

В същото време данните от предклиничните проучвания показват, че флударабин фосфат и/или неговите метаболити преминават от кръвообращението на майката в кърмата.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са проведени проучвания върху ефектите на продукта върху способността за шофиране или работа с машини.

Лечението с Fludara може да е свързано с появата на слабост или зрителни нарушения. Пациентите с подобни нежелани реакции трябва да избягват да шофират или работят с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Въз основа на опита с венозно приложение на Fludara, най-често срещаните нежелани реакции включват миелосупресия (неутропения, тромбоцитопения и анемия), инфекции, вкл. пневмония, повишена температура, гадене, повръщане и диария. Други често съобщавани нежелани реакции са умора, слабост, стоматит, общо неразположение, анорексия, оток, втрисане, периферна невропатия, зрителни смущения и кожни обриви. При пациенти, лекувания с Fludara, се развиват тежки опортюнистични инфекции. Има съобщения и за летален изход вследствие на тежки нежелани реакции.



Най-често съобщаваните нежелани реакции и тези, които са най-ясно свързани с продукта, са подредени по-долу според засегнатата система на организма, независимо от тежестта им. Честотата им (чести  $\geq 1\%$ , редки  $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ) се определя според резултатите от клиничните изпитвания независимо от причинната връзка с венозно приложение на Fludara. Рядко срещаните нежелани реакции ( $< 0,1\%$ ) са идентифицирани предимно от пост-маркетинговите проучвания.

- **Организъм като цяло**

Инфекция, фебрилност, умора, слабост, общо неразположение и втрисане се съобщават често.

- **Кръвна и лимфна системи**

Хематологичните реакции (неутропения, тромбоцитопения и анемия) се наблюдават при повечето пациенти, лекувани с Fludara. Миелосупресията може да бъде тежка и кумулативна. Продължителният ефект на Fludara върху намаляване на броя Т-лимфоцитите може да повиши риска от опортюнистични инфекции, включително такива причинени от латентно вирусно активиране, напр. Herpes zoster, Epstein-Barr вирус или прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). При имунокомпроментирани пациенти е наблюдавана еволюция на EBV-инфекция/реакция на EBV-асоциирано лимфопролиферативно заболяване.

В редки случаи при пациенти, лекувани с Fludara е описана появата на миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкоза. Повечето от тези пациенти са били подложени преди, по време на лечението с Fludara или след него на терапия с алкилиращи агенти или лъчетерапия. Монотерапията с Fludara не се свързва с повишен риск от развитие на МДС.

- **Имунна система**

Автоимунен феномен, включващ хемолитична анемия, тромбоцитопенична пурпура, пемфигус, синдром на Evan's, придобита хемофилия.

- **Метаболитни и хранителни нарушения**

При пациенти лекувани с Fludara не често се съобщава за синдром на туморен разпад. Това усложнение може да включва хиперурикемия, хиперфосфатемия, хипокалциемия, метаболитна ацидоза, хиперкалиемия, хематурия, уратна кристалурия и бъбречна недостатъчност. Началната проява на този синдром може да бъде хълбочна болка и хематурия.

Често се съобщава за отоци.

Рядко се наблюдават промени в нивата на чернодробните и панкреасни ензими.

- **Нервна система**

Често се наблюдава периферна невропатия.

Нечесто има объркване. Рядко се развива кома, възбудимост и гърчове.



- **Сетивност**

При пациенти лекувани с Fludara често се наблюдават зрителни нарушения. В редки случаи се съобщава за оптичен неврит, оптична невропатия и слепота.

- **Сърдечно-съдова система**

В единични случаи при пациенти лекувани с Fludara се съобщава за сърдечна недостатъчност и аритмия.

- **Дихателна система**

Често във връзка с провеждано лечение с Fludara се развива пневмония. Белодробни реакции на повишена чувствителност към Fludara (белодробни инфилтрати/пневмонит/фиброза) съпроводени с диспнея и кашлица, се наблюдават рядко.

- **Храносмилателна система**

Често се съобщава за стомашно-чревни реакции като гадене и повръщане, диария, стоматит и анорексия. При пациенти лекувани с Fludara нечесто се наблюдава кървене от стомашно-чревния тракт, свързано главно с тромбоцитопения.

- **Кожа и кожни придатъци**

При пациенти лекувани с Fludara често се съобщава за кожни обриви.

В редки случаи може да се развие синдром на Stevens-Johnson или синдром на токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).

- **Урогенитална система**

При пациенти лекувани с Fludara има единични съобщения за хеморагичен цистит.

#### **4.9. Предозиране**

Високите дози Fludara прилагани венозно се свързват с необратими явления на токсичност върху централната нервна система, характеризиращи се с късна слепота, кома и смърт. Високите дози се свързват и с тежка тромбоцитопения и неутропения поради подтискане на костния мозък. Антидот срещу предозиране на Fludara не е известен. Лечението включва преустановяване прилагането на продукта и поддържащо лечение.

## **5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи продукти.

АТС код: L01B B05





Fludara съдържа флударабин фосфат, водноразтворим флуориран нуклеотид, който е относително резистентен на дезаминиране с аденозин дезаминаза.

Флударабин фосфат се дефосфорилира бързо до 2F-ара-А, който се поема в клетките и след това се фосфорилира вътреклетъчно от дезоксицитидин киназа до активен трифосфат – 2F-ара-АТФ. Този метаболит е мощен инхибитор на ДНК синтеза, като редуцира едновременно и синтеза на РНК и протеини.

Подтискането на синтеза на ДНК води до редуциране на клетъчното деление и индуциране на апоптоза. Предполага се, че това е основният механизъм на действие на съединението.

При провеждане на рандомизирано сравнително проучване на Fludara срещу cyclophosphamide, adriamycin и prednisone (САР) с 208 пациента с ХЛЛ стадий В или С по Binet, се наблюдават следните резултати при подгрупата от 103 пациента провели предхождащо лечение: общата честота на отговор и честотата на пълен отговор са по-високи при Fludara в сравнение с САР (съответно 45%, срещу 26% и 13% срещу 6% съответно). Продължителността на отговора и общата преживяемост при Fludara и САР са сходни. В рамките на определения от протокола на проучването 6-месечен лечебен период броят на смъртните случаи е 9 (Fludara) срещу 4 (САР).

Последващият анализ с данни само от период до 6 месеца след началото на лечението показва разлика между кривите на преживяемост при Fludara и САР, по-благоприятни при САР по отношение на подгрупата на предварително лекуваните пациенти в стадий С по Binet.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

- Фармакокинетични параметри в плазма и урина на fludarabine (2F-ара-А)

Фармакокинетичните параметри на fludarabine (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 флударабин фосфат (Fludara, 2F-ара-АМР).

2F-ара-АМР е водоразтворимо лекарствено просъединение, което в човешкия организъм бързо и пълно се дефосфорилира до нуклеозид флударабин (2F-ара-А). След еднократна инфузия на 25 mg 2F-ара-АМР на  $m^2$  при пациенти с карцином при продължителност на инфузията 30 минути, 2F-ара-А достига средни максимални концентрации в плазмата от 3.5 – 3.7  $\mu M$  в края на инфузията. Съответните нива на 2F-ара-А след петата доза показват умерено натрупване при средни максимални нива от 4.4 – 4.8  $\mu M$  в края на инфузията. При 5-дневна схема на лечение междинните плазмени нива на 2F-ара-А се повишават с фактор равен на 2. Акумулирането на 2F-ара-А при няколко лечебни цикъла може да се изключи. Постмаксималните нива спадат в три фази, при начално време на полу-живот от приблизително 5 минути, междинно време на полу-живот 1-2 часа и терминално време на полу-живот от около 20 часа.

Сравнително проучване върху фармакокинетиката на 2F-ара-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 ( $V_{ss}$ ) е  $83 \pm 55 \text{ l/m}^2$  ( $2.4 \pm 1.6 \text{ l/kg}$ ). Данните показват висока степен на вътрешна вариабилност. След венозно и перорално приложение на флударабин фосфат плазмените нива на 2F-ара-А и AUC се повишават линейно с дозата, докато времето на полу-живот, плазменият клирънс и обемите на разпределение остават постоянни, независимо от дозата, което говори за линеен модел на поведение по отношение на дозата.



След перорално приложение на флударабин фосфат максималните нива на 2F-ага-А достигат приблизително 20-30% от съответните нива при венозно приложение в края на инфузията и се получават 1-2 часа след прилагането на дозата. Системната наличност на 2F-ага-А е 50-65% след еднократна и многократни дози и е подобна на получената след приемане на разтвор или таблетка с непосредствено освобождаване. След перорално приложение на 2F-ага-АМР при едновременно приемане на храна се наблюдава леко повишение (< 10%) на системната наличност (AUC), леко намаление на максималните плазмени нива ( $C_{max}$ ) на 2F-ага-А и забавяне на времето на достигане на  $C_{max}$ . Терминалните времена на полу-живот остават непроменени.

Появата на неутропения и промени в хематокрита показват, че цитотоксичността на флударабин фосфат се проявява с потискане на хематопоезата по дозо-зависим тип.

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-АМР показват пълно възстановяване на радиоактивно маркираното съединение в урината. Друг метаболит, 2F-ага-хурохантин, който е основен метаболит при кучета, при хора се наблюдава в малко количество. 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 би- и трифосфат. Трифосфатът 2F-ага-АТР е основен вътреклетъчен метаболит и единственият метаболит, за който е известно, че притежава цитотоксична активност. Максимални нива на 2F-ага-АТР в левкозни левкоцити при пациенти с ХЛЛ се наблюдават средно след 4 часа, като показват значителни вариации като средната върхова концентрация е приблизително 20  $\mu M$ . Нивата на 2F-ага-АТР при левкозни клетки са винаги значително по-високи от максималните нива на 2F-ага-А в плазмата, което показва че в таргетните зони има акумулиране. Инкубирането *in vitro* на левкозни лимфоцити показва линейна връзка между екстрацелуларното излагане на 2F-ага-А (което е продукт от концентрацията на 2F-ага-А и продължителността на инкубацията) и вътреклетъчното обогатяване с 2F-ага-АТР. Елиминирането на 2F-ага-АТР от таргетните клетки показва стойности на средното време на полу-живот в диапазона 15 до 23 часа.

Не се установява ясна връзка между фармакокинетиката на 2F-ага-А и лечебната ефективност при болни с карцином.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване върху острата токсичност, единични дози флударабин 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, лимфондните органи, стомашно-чревната лигавица, бъбреците и мъжките полови органи. При пациенти се наблюдават тежки нежелани реакции и при дози близки до препоръчаните терапевтични дози (фактор 3 до 4), включително и тежка невротоксичност понякога с летален изход (раздел 4.9).



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

Резултатите от проучванията върху ембриотоксичността при животни показват наличие на тератогенен потенциал на флударабин фосфат. Имайки пред вид тясната граница между тератогенната доза при животни и терапевтичната доза при хора, както и аналогията с други метаболити, за които се предполага, че нарушават процеса на диференциация, терапевтичното приложение на Fludara се определя като относително рисково по отношение тератогенни ефекти при хора (раздел 4.6).

Установено е, че флударабин фосфат индуцира хромозомна аберация при *in vitro* цитогенен метод, като причинява увреждане на ДНК в опит за обмяна на хроматид и повишава честотата на микроядрата при миши микроядрен тест *in vivo*, но в същото време е отрицателен при тест за генна мутация и доминантен летален тест при мъжки мишки. На практика мутагенният потенциал се демонстрира при соматични клетки, но не и при зародишни.

Известната активност на флударабин 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 Fludara може да бъде верифицирано изключително с епидемиологични данни.

Според резултатите от опити с животни при венозно приложение на флударабин фосфат, не се очаква значително дразнене в 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 флударабин 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 и техните количества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза	0 mg
Лактоза монохидрат	5 mg
Силициев диоксид, колоиден безводен	0,75 mg
Кроскармелоза натрий	3 mg
Магнезиев стеарат	2 mg

Обвивка:

Хипромелоза	2,25 mg
Талк	0,45 mg



Титанов диоксид (E 171)	1,187 mg
Фериоксид жълт (E 172)	0,077 mg
Фериоксид червен (E 172)	0,036 mg

## **6.2 Несъвместимости**

Няма данни.

## **6.3 Срок на годност**

2 (две) години.

## **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистери, всеки по 5 таблетки, състоящ се от полиамид/алуминий/полипропилен термоформиращо се фолио с покривно фолио от алуминий. Блистерите са опаковани в полиетиленов таблетен контейнер с полипропиленова капачка на винт, обезопасена срещу деца.

Размер на опаковката: 15 или 20 филмирани таблетки в таблетен контейнер.

## **6.6 Препоръки при употреба**

Медицински персонал по време на бременност не трябва да работи с Fludara.

Трябва да се спазват правилата за безопасна работа и унищожаване. Това би следвало да бъдат правилата за работа и унищожаване, отнасящи се за цитотоксични продукти. Методът за унищожаване на тези материали може да бъде чрез изгаряне.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Schering AG  
Muellerstrasse 170-178  
D-13342 Berlin, Германия

## **8. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Schering AG  
Muellerstrasse 170-178  
D-13342 Berlin, Германия

## **9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**



05.03.2004 г.

