

682/27.09.05

11602/12.10.05
Amel**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Fludara® oral

Флудара орал

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg fludarabine phosphate.
За помощни вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Розово-оранжеви, с форма на капсула таблетки с отпечатан '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 уморемост, нощни изпотявания или треска), 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 fludarabine phosphate/m² телесна повърхност ежедневно в продължение на 5 последователни дни, през 28 дни, перорално. Тази доза съответства на 1.6 пъти препоръчаната венозна доза fludarabine phosphate (25 mg/m² телесна повърхност дневно). На таблицата по-долу са изложени препоръките за определяне на броя таблетки Fludara oral, които да бъдат приложени:



Телесна повърхност (ТП) [m ²]	Изчислена обща дневна доза на основата 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 преустановява.

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 препоръчаната 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 ⁹ /L]		Доза fludarabine phosphate
0.5 - 1.0	50 - 100	30 mg/m ² /ден
< 0.5	< 50	20 mg/m ² /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 fludarabine phosphate 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 fludarabine phosphate 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/m²/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 понесат 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. При пациенти с повишен риск от опортюнистични инфекции трябва да бъде обмислена профилактична терапия (виж 4.8. Нежелани 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 fludarabine phosphate 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 fludarabine phosphate 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 трансплантата (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.

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

Синдром на туморен лизис във връзка с венозно лечение с Fludara се наблюдава при пациенти с висока степен на туморен товар. 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 (deoxusofomycin) 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 fludarabine phosphate и Ara-C. Клиничните проучвания и опитите in vitro с ракови клетъчни линии показват, че има повишаване на вътреклетъчните нива на Ara-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 fludarabine phosphate 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 fludarabine phosphate и/или неговите метаболити преминават от кръвообращението на майката в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания на ефектите на продукта върху способността да се шофира или работи с машини.

В същото време лечението с Fludara може да има връзка с появата на умора или зрителни нарушения. Пациентите с подобни нежелани реакции следва да избягват да шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Според 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 основно при пост-маркетинговите проучвания и опит.

- Организмът 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 спадането на броя Т-лимфоцити 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-инфекции/реакции на EBV-асоциирани лимфопролиферативни заболявания.

В редки случаи при пациенти лекувани с Fludara е описана появата на миелодиспластичен синдром (МДС). 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.

Клинично значим автоимунен феномен се наблюдава рядко при пациенти лекувани с Fludara (виж раздел 4.4).

- Метаболитни и хранителни нарушения

При пациенти лекувани с Fludara не често се съобщава за синдром на туморен лизис. 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.

Не често 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 не често се наблюдава кървене от стомашно-чревния тракт, свързано основно 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 fludarabine phosphate, водноразтворим флуориран нуклеотид, който е относително резистентен на дезаминиране с аденозин дезаминаза.

Fludarabine phosphate се дефосфорилира бързо до 2F-ara-A, който се поема в клетките и след това се фосфорилира вътреклетъчно от дезоксицитидин киназа до активен трифосфат – 2F-ara-ATP. 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 (CAP) 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 CAP (съответно 45%, срещу 26% и 13% срещу 6% съответно). Продължителността на отговора и общата преживяемост при Fludara и CAP са сходни. В рамките на определения от протокола на проучването 6-месечен лечебен период броят на смъртните случаи е 9 (Fludara) срещу 4 (CAP).

Последващият анализ с данни само от период до 6 месеца след началото на лечението показва разлика между кривите на преживяемост при Fludara и CAP, по-благоприятни при CAP 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-ara-A)

Фармакокинетичните параметри на fludarabine (2F-ara-A) са проучени след венозно приложение на бърза болусна инжекция и краткотрайна инфузия, както и след продължителна инфузия и след перорално приложение на fludarabine phosphate (Fludara, 2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP е водоразтворимо лекарство просъединение, което в човешкия организъм бързо и пълно се дефосфорилира до нуклеозид флударабин (2F-ara-A). След еднократна инфузия на 25 mg 2F-ara-AMP на m^2 при пациенти с карцином при продължителност на инфузията 30 минути, 2F-ara-A достига средни максимални концентрации в плазмата от 3.5 – 3.7 μM в края на инфузията. Съответните нива на 2F-ara-A след петата доза показват умерено натрупване при средни максимални нива от 4.4 – 4.8 μM в края на инфузията. При 5-дневна схема на лечение междинните плазмени нива на 2F-ara-A се повишават с фактор равен на 2. Акумулирането на 2F-ara-A 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-ara-A 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 fludarabine phosphate плазмените нива на 2F-ara-A 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 fludarabine phosphate максималните нива на 2F-ara-A 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-ara-A 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-ara-AMP при едновременно приемане на храна се наблюдава леко повишение (< 10%) на системната наличност (AUC), леко намаление на максималните плазмени нива (C_{max}) на 2F-ara-A 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 fludarabine phosphate се проявява с потискане на хематопоезата по дозо-зависим тип.

Елиминирането на 2F-ara-A 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-ara-AMP показват пълно възстановяване на радиоактивно маркираното съединение в урината. Друг метаболит, 2F-ara-hypoxanthine, 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-ara-A да осъществява свързване с белтъците.

- Клетъчна фармакокинетика на fludarabine phosphate

2F-ara-A се транспортира активно в левкозните клетки, където се рефосфорилира до монофосфат и след това до би- и трифосфат. Трифосфатът 2F-ara-ATP е основен вътреклетъчен метаболит и единственият метаболит, за който е известно, че притежава цитотоксична активност. Максимални нива на 2F-ara-ATP в левкозни левкоцити при пациенти с ХЛЛ се наблюдават средно след 4 часа, като показват значителни вариации като средната върхова концентрация е приблизително 20 μM . Нивата на 2F-ara-ATP при левкозни клетки са винаги значително по-високи от максималните нива на 2F-ara-A в плазмата, което показва че в таргетните зони има акумулиране. Инкубирането *in vitro* на левкозни лимфоцити показва линейна връзка между екстрацелуларното излагане на 2F-ara-A (което е продукт от концентрацията на 2F-ara-A и продължителността на инкубацията) и вътреклетъчното обогатяване с 2F-ara-ATP. Елиминирането на 2F-ara-ATP 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-ara-A и лечебната ефективност при болни с карцином.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване върху острата токсичност, единични дози fludarabine phosphate 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 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 fludarabine phosphate 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 fludarabine phosphate. 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 fludarabine phosphate 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 fludarabine phosphate 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 fludarabine phosphate, 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 fludarabine phosphate/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 fludarabine phosphate индуцира ентерит като системен ефект.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Сърцевина на таблетката:

Cellulose,microcrystalline	60 mg
Lactose ,monohydrate	74.75 mg
Silica, colloidal anhydrous	0.75 mg
Croscarmellose sodium	3 mg
Magnesium stearate	2 mg

Обвивка:

Hypromellose	2.25 mg
Talc	0.45 mg
Titanium dioxide (E 171)	1.187 mg
Ferric oxide pigment,yellow (E 172)	0.077 mg
Ferric oxide pigment, red (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

Блистерът съдържаща 5 таблетки, представляваща полиамид (алуминий) полипропилен термоформиращо се фолио с покривен фолиев слой от алуминий. Блистерите се опаковат 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

Fludara не бива да се обработва от медицински персонал по време на бременност.

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, Germany

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

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

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

05.03.2004 г.

