

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fludara
Флудара

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Fludarabine phosphate 50 mg на флакон.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стерилно лиофилизирано твърдо вещество за приготвяне на инжекционен разтвор или инфузия след разреждане.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Лечебни показания

Fludara е показан за начално лечение на пациенти с В-клетъчна хронична лимфоцитна левкоза (ХЛЛ) и за пациенти с ХЛЛ, които не са отговорили на проведеното лечение, или чието заболяване е прогресирало в хода на лечението или след лечение със схема включваща поне един алкилиращ продукт.

Начално лечение с fludarabine 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 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. Начин на приложение

4.2.1. Обща информация

- Деца

Безопасността и ефективността на Fludara при деца не е установена.

- Пациенти с редуцирана бъбречна 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 до 50% едновременно с непрекъснат контрол на хематологичните показатели за оценка на токсичността.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 8857/20.07.04	
654/13.04.2007	<i>Менел..</i>



За допълнителна информация, виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при приложение" Лечението с Fludara е противопоказано при кратининов клирънс под 30 ml/min.

4.2.2. Форма за венозно приложение

- Възрастни

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

Препоръчва се Fludara да се прилага само венозно. Няма данни, че прилагането на Fludara паравенозно води до тежки локални нежелани реакции. Независимо от това е желателно да се избягва паравенозното прилагане на Fludara по невнимание.

Препоръчаната доза е 25 mg fludarabine phosphate/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 fludarabine phosphate (виж 6.6 "Инструкции за приложение/боравене").

Необходимата доза (изчислена на базата на телесната повърхност на пациента) се изтегля в спринцовка. За венозна болусна инжекция тази доза се разтваря допълнително в 10 ml от 0.9 % физиологичен разтвор. Алтернативно изтеглената в спринцовка доза може да бъде разредена в 100 ml 0.9 % физиологичен разтвор и инфузирана за около 30 минути.

Продължителността на лечението зависи от успеха му и поносимостта на продукта. При пациенти с ХЛЛ, Fludara 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 преустанови.

4.3. Противопоказания

Fludara е противопоказан при пациенти с повишена чувствителност към продукта или неговите компоненти, при пациенти с бъбречно увреждане с клирънс на креатинина под 30 ml/min и при пациенти с декомпенсирана хемолитична анемия.

Fludara е противопоказан при бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при приложение

- Невротоксичност

Когато е използван във високи дози по време на клинични изпитвания за определяне на доза при пациенти с остра левкоза, 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 се наблюдават рядко (кома, гърчове или обща възбуда) или не често (объркване). Пациентите трябва да бъдат под непрекъснат контрол за проява на белези 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.

- Увредено здравословно състояние

При пациенти с увредено здравословно състояние Fludara 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.

- Увредена чернодробна функция

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.

- Миелосупресия

Тежко потискане на костния мозък, особено анемия, тромбоцитопения и неутропения, се наблюдават при пациенти лекувани с Fludara. При проучване I фаза 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 обратима, прилагането на Fludara изисква непрекъснат хематологичен контрол.

Fludara е мощно антинеопластично средство с потенциално значителни токсични нежелани реакции. Пациентите, които провеждат лечение трябва да бъдат под непрекъснат контрол за белези 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.

- Прогресирание на болестта

Прогресирание на болестта, както и трансформиране (напр. в синдром на Richter) се наблюдава често при пациенти с ХЛЛ.

- Трансфузия на кръвни продукти

След трансфузия на необлъчана 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 съобщавания летален изход като следствие от тази реакция е висока. Поради това на пациентите, на които трябва да се прелие кръв и които провеждат, или са провеждали лечение с Fludara, трябва да се прелива само облъчена радиоактивно кръв.

- Кожни карциномни лезии

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

- Синдром на туморен лизис

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.

- Автоимунен феномен

Независимо от предхождаща анамнеза за автоимунни процеси или резултатите от теста на Coombs, се съобщава за поява на животозастрашаващи, а понякога и фатални автоимунни феномени (напр. автоимунна хемолитична анемия, автоимунна тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, пемфигус, синдром на Evans) по време или след лечение с венозно приложение Fludara. Повечето от пациентите с хемолитична анемия развиват наново хемолитичен процес при повторно лечение с Fludara.

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 адренкортикоидни продукти са най-подходящото лечение на автоимунна хемолитична анемия.

- Намалена бъбречна функция

Общият телесен клирънс на основния плазмен метаболит 2-F-aga-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-aga-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, както и при пациенти на възраст над 70 години, трябва да се определи клирънсът на креатинина. Ако стойностите при това са между 30 и 70 ml/min, дозата следва да се намали с до 50% и да се прилага непрекъснат контрол на хематологичната функция, за да се оцени токсичността. Лечението с Fludara е противопоказано при креатининов клирънс < 30 ml/min.



- Пациенти в напреднала възраст

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.

- Контрацепция

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

- Ваксинации

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

- Възможности за повторно лечение след начално лечение с Fludara

Пациенти, които отговарят на начално лечение с Fludara имат всички шансове да отговорят и на следващи курсове монотерапия с Fludara. 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. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При клинични проучвания върху Fludara в комбинация с pentostatin (deoxycoformycin) за лечение на трудно лечима (неподдаваща се на лечение) 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.

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

4.6. Бременност и кърмене

- Бременност

Ембриотоксичните проучвания върху животни показват наличие на ембриотоксичен и/или тератогенен потенциал носещ относителен риск за хора в предвижданите терапевтични дози. Предклиничните данни от проучвания върху плъхове показват преминаване на fludarabine phosphate и/или неговите метаболити през фето-плацентарната бариера.

Fludara не трябва да се прилага по време на бременност.



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

▪ Кърмене

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.

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

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Според опита с венозно приложение на Fludara, най-често срещаните нежелани реакции включват: миелосупресия (неутропения, тромбоцитопения и анемия), повишена температура, втрисане и инфекции, вкл. пневмония. Други често съобщавани нежелани реакции са оток, общо неразположение, умора, слабост, периферна невропатия, зрителни смущения, анорексия, гадене, повръщане, диария, стоматит и кожни обриви. При пациенти лекувани 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 си. Честотата им (чести $\geq 1\%$, не чести $\geq 0.1\%$ 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.

• Организмът като цяло

Повишена температура, втрисане, инфекция, общо неразположение, слабост и умора 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 активизиране, напр. прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия.

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



миелодиспластичен синдром. 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 миелодиспластичен синдром.

Клинично значим автоимунен феномен се наблюдава рядко при пациенти лекувани с Fludara (виж раздел 4.4. “Специални предупреждения и предпазни мерки при приложение”).

- **Метаболитни и хранителни нарушения**

При пациенти лекувани с Fludara не често се наблюдава 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 оток.

Промени в нивата на чернодробните и панкреатичните ензими се наблюдават не често.

- **Нервна система**

Рядко се развиват кома, обща възбуда и гърчове, а объркване не често. Често се наблюдава периферна невропатия.

- **Специална сетивност**

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

- **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 не често.

- **Храносмилателна система**

Често се съобщава за стомашно-чревни реакции като гадене и повръщане, анорексия, диария и стоматит. При пациенти лекувани с Fludara не често се наблюдава и стомашно-чревно кървене, свързано основно с тромбоцитопения.

- **Сърдечно-съдова система**

Рядко при пациенти лекувани с Fludara се съобщава за сърдечна недостатъчност и аритмия.



- Урогенитална система

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

- Кожа и 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).

4.9. Предозиране

- Симптоми

Високите дози Fludara 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 потискане на костния мозък.

- Лечение

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

4.10. Лекарствено пристрастяване и зависимост

Не са известни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Fludara съдържа fludarabine phosphate, флуориран нуклеотидов аналог на антивирусния продукт vidarabine, 9-β-D-arabinofuranosyladenine (ara-A), който е относително резистентен на дезаминиране с аденозин дезаминаза.

Fludarabine phosphate 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 α, δ и ε, ДНК примаза и ДНК лигаза, с което потиска синтеза на ДНК. Освен това се развива частично потискане на РНК полимераза II и последващо редуциране на синтеза на белтъци.

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



ХЛЛ лимфоцити с 2F-ara-A отключва екстензивно фрагментиране на ДНК и клетъчна смърт -тип апоптоза.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на fludarabine (2F-ara-A) в плазма и урина

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).

Няма ясна връзка между фармакокинетиката на 2F-ara-A и лечебната ефективност при пациенти с карцином. Същевременно, появата на неутропения и промените в хематокрита показват, че цитотоксичността на fludarabine phosphate потиска хематопоезата по дозо-зависим начин.

- **Разпределение и метаболизъм**

2F-ara-AMP е водоразтворим промедикамент на fludarabine(2F-ara-A) който в човешкия организъм бързо и пълно се дефосфорилира до нуклеозид 2F-ara-A. Друг метаболит, 2F-ara-hyroxanthine, който е основен метаболит при кучета, при хора се наблюдава в много малки количества.

След еднократна инфузия на 25 mg 2F-ara-AMP на m^2 при пациенти с ХЛЛ 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 ml/min/ m^2 (2.2 ml/min/kg), а средният обем на разпределение (V_{ss}) е 83 l/ m^2 (2.4 l/kg). Данните показват висока степен на варибилност при отделните пациенти. След венозно и перорално приложение на fludarabine phosphate плазмените нива на 2F-ara-A и стойностите за 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 приложение на разтвор или таблета 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 и времето на достигане на C_{max} . Терминалните времена на полу-живот остават непроменени.

- Елиминиране

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.

- 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-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 ди- 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 лимфоцити 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 мишенните 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 мишенните клетки показва стойности на средното време на полу-живот в диапазона 15 до 23 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

- Системна токсичност

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 някои 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 (виж раздел 4.9 "Предозиране").

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 (виж раздел 4.8 “Нежелани реакции”).

- **Ембриотоксичност**

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 антимаболити, за които се предполага, че нарушават процеса на диференциация, терапевтичното приложение на Fludara се определя като относително рисково по отношение тератогенни ефекти при хора (виж раздел 4.6 “Бременност и кърмене”).

- **Генотоксичен потенциал, туморогенност**

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.

- **Локална поносимост**

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 ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Манитол, натриева основа.



6.2. Несъвместимости

Продуктът не следва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на Fludara в лиофилизирана форма в стъклени флакони е 36 месеца при съхранение при температура до 30°C. Приготвеният разтвор Fludara трябва да се използва до 8 часа след разреждането. Fludara не съдържа антиминобен консервант. Следва да се вземат мерки за осигуряване стерилността на приготвения разтвор.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранявайте на стайна температура (максимална 30°C).

Съхранявайте според указанията и пазете на място недостъпно за деца.

6.5. Описание на опаковката

Флакон за инжектиране: безцветен, стъкло от I тип.
Стопер: бутилова гума
Капачка: алуминиева, с вътрешно и външно лакирана, безцветна
пластмасова запушалка от полипропилен.

Всяка опаковка съдържа по 5 флакона.

6.6. Инструкции за употреба

- Боравене и изхвърляне

С Fludara не следва да се допуска да борави персонал при бременност.

Трябва да се спазват правилата за правилно боравене и изхвърляне. Да се имат пред вид правилата за боравене и изхвърляне приложими за цитотоксични продукти. Разпилян или негоден материал следва да се унищожава чрез изгаряне.

- Специални инструкции

Разтворът Fludara 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 се разтваря напълно за по-малко от 15 секунди. Всеки милилитър от получения разтвор съдържа 25 mg fludarabine phosphate, 25 mg mannitol и натриева основа за коригиране на рН до 7.7. рН на крайния продукт е в диапазона 7.2-8.2. При клинични изпитвания продуктът е разреждан в 100 ml или 125 ml 5% глюкозен разтвор за инжектиране или 0.9% физиологичен разтвор.

Приготвянето и боравенето с разтвора Fludara следва да става внимателно. Препоръчва се използване на гумени ръкавици и безопасни стъклени съдове, за да се избегне



контакт при счупване на флакона или разсипване по невнимание. Ако разтворът влезе в контакт с кожа или лигавица, участъкът следва да се измие старателно със сапун и вода. В случай на контакт с очите, старателно да се изплакнат обилно с вода. Да се избягва контакт чрез вдишване.

7.Производител

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

8.Носител на разрешителното за употреба

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

9. Дата на последна редакция на текста

17.12.2002

