

Version 7.2, 10/2006
Rev.1 07/2008

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20020574</u>
Разрешение № <u>9418</u> , 21.04.2010
Одобрение № <u>/</u>

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЛУДАРА ОРАЛ 10 mg филмирани таблетки
FLUDARA® ORAL 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg флударабинов фосфат (*fludarabine phosphate*).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечение на пациенти на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкоза ХЛЛ (B-cell chronic lymphocytic leukaemia, CLL) при пациенти със задоволителни костно-мозъчни резерви.

Начално лечение с Флудара Орал 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 или има доказателство за прогресиращо заболяване.

4.2. Дозировка и начин на употреба

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

Флудара Орал 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.

• Възрастни

Препоръчаната доза е 40 mg флударабинов фосфат/m² телесна повърхност ежедневно в продължение на 5 последователни дни, през 28 дни, перорално. Тази доза съответства на 1.6 пъти препоръчаната венозна доза флударабинов фосфат (25 mg/m² телесна повърхност дневно).

На таблицата по-долу са изложени препоръките за определяне на броя таблетки Флудара Орал, които да бъдат приложени:

Телесна повърхност (ТП) [m ²]	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)



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

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

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

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 флударабин фосфат
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 флударабинов фосфат в следващите лечебни цикли.

- Пациенти с нарушена 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 с до 50% едновременно с непрекъснат контрол на хематологичните показатели за оценка на токсичността. За допълнителна информация, виж раздел 4.4. Лечението с Флудара Орал е противопоказано при креатининов клирънс под 30 ml/min (виж 4.3).

- Пациенти с нарушена чернодробна функция

Няма данни за приложението на Флудара при пациенти с чернодробно увреждане. При тази група пациенти Флудара следва да се използва внимателно.

- Деца

Безопасността и ефективността на Флудара Орал при деца не е установена. Ето защо използването на Флудара Орал при деца не се препоръчва.

- Пациенти в напреднала възраст

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

При пациенти на възраст над 70 години трябва да се определя клирънс на креатинина, виж 'Пациенти с нарушена бъбречна функция'.

4.3 Противопоказания

Повишена чувствителност към флударабинов фосфат 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 с венозно приложение на Флудара 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 имат хематологично увреждане от началото в резултат на заболяването или в следствие на миелосупресивната терапия.

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

Флудара е мощен антинеопластичен продукт с потенциално значителни токсични нежелани реакции. Пациентите, които провеждат лечение, трябва да бъдат под непрекъснат контрол за признаци на хематологична и нехематологична токсичност. Препоръчва се периодична оценка на броя на периферните кръвни клетки за откриване 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 цитотоксични продукти, трябва да се внимава с флударабиновия фосфат, когато се обмисля последващо вземане на хематопоеични стволови клетки.

- Автоимунни нарушения

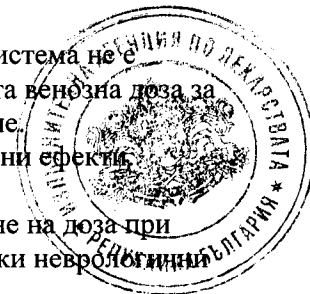
Има съобщения за проява на животозастрашаващи, а понякога и фатални автоимунни нарушения (вж. точка 4.8) по време или след венозно приложение на Флудара, независимо от предхождаща анамнеза за автоимунни процеси или резултатите от теста на Coombs. Повечето от пациентите с хемолитична анемия развиват наново хемолитичен процес при повторно лечение с Флудара.

Пациенти, провеждащи лечение с Флудара Орал, 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, виж по-долу) и кортистероидни 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, като са прилагани 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, венозно прилаганият 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 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).

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 пациенти с голяма туморна маса. 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 подобни усложнения и при тях може да се препоръча хоспитализация при първия курс на лечение.

- Свързани с трансфузия реакции на приемника срещу присадката

След трансфузия на необлъчана 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 прелее кръв и които провеждат, или са провеждали лечение с Флудара, трябва да се прелива само облъчана 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 Орал 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.

- Бъбречно увреждане

Общият телесен клирънс на основния плазмен метаболит 2-F-aga-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-aga-A). Клиничните данни за пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 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 $< 30 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.3).

- Пациенти в напреднала 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.

- 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 (виж 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

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

- Преминаване към Флудара интравенозно

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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Терапевтичният ефект на Флудара може да бъде редуциран от дипиридамол (*dipyridamole*) и други инхибитори на приемането на аденозин.

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.

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



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 прием 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 приема 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.

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

Поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции към Флудара при кърмачета, 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

Въз основа на опита с венозно приложение на Флудара, най-често срещаните нежелани реакции включват миелосупресия (неутропения, тромбоцитопения и анемия), инфекции, вкл. пневмония, кашлица, повишена температура, умора, слабост, гадене, повръщане и диария. Други често съобщавани нежелани реакции са втрисане, оток, общо неразположение, стоматит, периферна невропатия, зрителни смущения, анорексия, мукозит и кожни обриви. 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 $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ 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)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, Анемия, Тромбоцитопения	Миелосупресия		
Нарушения на имунната система			Автоимунни нарушения (включващи автоимунна хемолитична анемия, синдром на Evans, тромбоцитопенична пурпура, придобита хемофилия, пемфигус)	



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
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 зрителния нерв, невропатия на зрителния 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.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хеморагичен цистит



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
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 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 потискане на костния мозък. Антидот срещу предозиране на Флудара не е известен. Лечението включва преустановяване прилагането на продукта и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични продукти, пуринови аналози

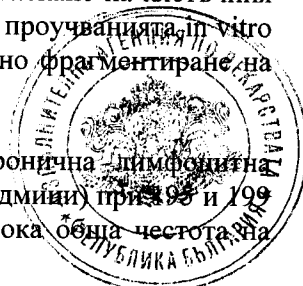
АТС код: L01B B05

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 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-АТР. 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-АТР все още не са известни, предполага 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 *in vitro* показват, че контактът на ХЛЛ лимфоцити с 2F-ara-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/m², 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.

При провеждане на рандомизирано сравнително проучване на Флудара срещу циклофосфамид, адриамицин и преднизон (CAP) (*cyclophosphamide, adriamycin and 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 Флудара в сравнение с CAP (съответно 45%, срещу 26% и 13% срещу 6% съответно). Продължителността на отговора и общата преживяемост при Флудара и CAP са сходни. В рамките на определения от протокола на проучването 6-месечен лечебен период броят на смъртните случаи е 9 (Флудара) срещу 4 (CAP).

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетичните параметри на флударабин (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 флударабинов фосфат (Fludara, 2F-ara-AMP). Няма ясна връзка между фармакокинетиката на 2F-ara-A и лечебната ефикасност при пациенти с карцином.

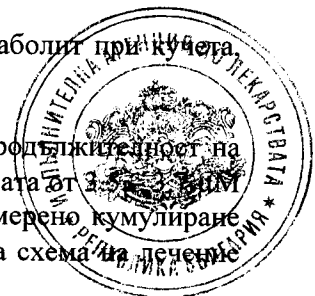
Същевременно, появата на неутропения и промените в хематокрита показват, че цитотоксичността на флударабин фосфат потиска хематопоезата по зависим от дозата начин.

- **Разпределение и метаболизъм**

2F-ara-AMP е водоразтворим прекурсор на флударабин (2F-ara-A), който в човешкия организъм бързо и пълно се дефосфорилира до нуклеозида флударабин (2F-ara-A).

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

След еднократна инфузия на 25 mg/m^2 2F-ara-AMP при пациенти с ХЛЛ, при продължителност на инфузията 30 минути, 2F-ara-A достига средни максимални концентрации в плазмата от $4,4 - 4,8 \text{ } \mu\text{M}$ в края на инфузията. Съответните нива на 2F-ara-A 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 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg), а средният обем на разпределение (Vss) е 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ 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.

След перорално приложение на флударабинов 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. Средната системна 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-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-ага-А и забавяне на времето на достигане на C_{max}. Терминалните времена на полу-живот остават непроменени.

- 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 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-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 μM. 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.

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 костният 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 (вж. точка 4.9).

Проучванията върху системната токсичност след многократно приложение на флударабинов 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 Флудара показва наличието на сравним токсикологичен профил при хора, независимо от това, че при пациенти са наблюдавани някои 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 постимплатационни загуби. 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 Флудара се определя като относително рисково по отношение 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. На практика 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 верифицирано изключително с епидемиологични данни.

- Локална поносимост

Според резултатите от опити с животни при венозно приложение на флударабинов фосфат, не се очаква значително дразнене в мястото на инжектиране. Дори в случай 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 флударабинов фосфат индуцира ентерит като системен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на 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.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

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.

Неизползваният продукт 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

П-1214/07.12.2007

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



Дата на първо разрешаване: 12.07.2002
Дата на последно подновяване: 07.12.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2009

