

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100679
Разрешение №	67819
BG/MA/MP -	07-02-2025
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - 67819

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флударабин Актавис 50 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Fludarabine Actavis 50 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg флударабинов фосфат (fludarabine phosphate).
В 1 ml от приготвения разтвор се съдържат 25 mg флударабинов фосфат (fludarabine phosphate).

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) при пациенти с достатъчни костномозъчни резерви.

Флударабин трябва да се използва като средство на първи избор само при пациенти с напреднало заболяване, стадий III/IV по Rai (Binet стадий C) или стадий I/II по Rai (Binet стадий A/B), когато пациентите имат симптоми, свързани със заболяването или доказателства за прогресирането му.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 25 mg флударабинов фосфат/m² телесна повърхност дневно в продължение на 5 последователни дни, на всеки 28 дни, приложена интравенозно.

Всеки флакон се разтваря в 2 ml вода за инжекции. Всеки милилитър от получения разтвор съдържа 25 mg флударабинов фосфат.

Необходимата доза (изчислена на базата на телесната повърхност на пациента) от приготвения разтвор се изтегля в спринцовка. За интравенозно болусно инжектиране тази доза се разтваря допълнително в 10 ml 0,9 % натриев хлорид. Алтернативно, за интравенозна инфузия, необходимата доза може да се разрежи в 100 ml 0,9 % натриев хлорид и да се приложи за около 30 минути.



Продължителността на лечението зависи от успеха на лечението и от поносимостта към лекарството.

При пациенти с ХЛЛ флударабин трябва да се прилага до постигане на най-задоволителен отговор (пълна или частична ремисия, обикновено 6 цикъла), след което лечението се преустановява.

Педиатрична популация

Флударабин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Популация на пациенти в старческа възраст

Тъй като данните за употреба на флударабин при пациенти в старческа възраст (> 75 години) са ограничени, при такива пациенти приложението на флударабин трябва да става внимателно (вижте точка 4.4.).

Бъбречно увреждане

При пациенти с понижена бъбречна функция дозата трябва да се коригира. При клирънс на креатинина между 30 и 70 ml/min, дозата трябва да се редуцира до 50% и да се провежда внимателно хематологично мониториране за оценка на токсичността. За допълнителна информация вижте точка 4.4.

Лечението с флударабин е противопоказано при клирънс на креатинина < 30 ml/min (вижте точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Няма налични данни за приложението на флударабинов фосфат при пациенти с чернодробно увреждане. При тази група пациенти Флударабин Актавис трябва да се прилага с повишено внимание само ако очакваната полза от приложението му надвишава потенциалния риск (вж. също точка 4.4).

Начин на приложение

Флударабин прах за инжекционен или инфузионен разтвор трябва да се прилага под наблюдението на квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластична терапия.

Флударабин трябва да се прилага само интравенозно. Не са докладвани случаи, при които паравенозното приложение води до тежки локални реакции. Въпреки това, неволното попадане на продукта в паравенозното пространство, трябва да се избягва.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Увредена бъбречна функция с клирънс на креатинина < 30 ml/min;
- Декомпенсирана хемолитична анемия;
- Кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

При пациенти, лекувани с флударабин се съобщава за тежка супресия на костния мозък, особено анемия, тромбоцитопения и неутропения. В клинични изпитвания Фаза I при възрастни пациенти със солидни тумори след интравенозно прилагане на флударабин средното време до получаване на най-нисък брой клетки е 13 дни (диапазон 3-25 дни) за гранулоцити и 16 дни (диапазон 2-32 дни) за тромбоцити.



тромбоцити. Изходно повечето пациенти имат хематологични увреждания или като резултат от заболяването, или като резултат от предходна миелосупресивна терапия.

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

Флударабин фосфат е мощно антинеопластично средство с потенциално значими токсични странични ефекти. Пациентите, подложени на терапия трябва да бъдат наблюдавани внимателно за симптоми на хематологична и нехематологична токсичност. Препоръчва се периодична оценка на периферната кръвна картина за откриване на анемия, неутропения и тромбоцитопения.

При възрастни пациенти са докладвани редица случаи на предизвикана костномозъчна 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 наблюдавани както при лекувани, така и при нелекувани преди това пациенти.

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

Автоимунни нарушения

Независимо от наличие на анамнеза за предхождащи автоимунни процеси или показателите от теста на Кумбс по време на лечение с флударабин или след това са докладвани животозастрашаващи и понякога фатални автоимунни феномени (виж точка 4.8). Повечето пациенти с хемолитична анемия получават рецидив на хемолитичния процес след повторно лечение с флударабин. Пациентите, провеждащи лечение с флударабин, трябва да бъдат наблюдавани постоянно за признаци на хемолиза. При поява на хемолиза се препоръчва прекратяване на лечението с флударабин. Кръвопреливането (на облъчена радиоактивно кръв, вж. по-горе) и прилагането на адреностероиди са най-подходящите терапевтични мерки за лечение на автоимунна хемолитична анемия.

Невротоксичност

Ефектът при хронично прилагане на флударабин върху централната нервна система е неизвестен. Въпреки това, в някои проучвания пациентите понасят препоръчваната доза при относително продължителна терапия (до 26 курса на лечение). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на неврологични ефекти.

Когато е прилаган интравенозно във високи дози по време на клинични изпитвания за определяне на дозата при пациенти с остра левкемия, флударабин фосфат причинява тежки неврологични ефекти, вкл. слепота, кома и смърт. Симптомите се появяват от 21 до 60 дни от последната доза. Тази тежка токсичност върху централната нервна система се наблюдава при 36% от пациентите лекувани интравенозно с дози около 4 пъти по-високи (96 mg/m²/дневно за 5-7 дни) от препоръчаните за лечение на ХЛЛ. При пациенти, лекувани с дози в границите на препоръчаните за ХЛЛ, рядко настъпва тежка централно-нервна токсичност (кома, гърчове или обща възбуда) и нечесто – обърканост (вж. точка 4.8).

При постмаркетинговия опит се съобщава за поява на невротоксичност по-рано или по-късно, отколкото в клиничните проучвания.

Синдром на туморно разпадане

При пациенти с хронична лимфоцитна левкемия с големи размери на тумора се съобщава за синдром на туморно разпадане, свързан с лечение с флударабин. Тъй като флударабин може да индуцира отговор още в първата седмица от лечението, необходимо е да се вземат предпазни мерки при пациенти с риск от поява на такова усложнение.

Свързани с трансфузия реакции на приемника срещу присадката

След трансфузия на необлъчена радиоактивно кръв на пациенти, лекувани с флударабин се наблюдавана свързана с трансфузията реакция на отхвърляне на трансплантата (реакция от



трансфузираните имунокомпетентни лимфоцити към гостоприемника). Честотата на съобщавания летален изход при такива случаи е висока. Поради това, за да се намали риска от свързана с трансфузията реакция на отхвърляне на трансплантата, на пациенти, при които предстои кръвопреливане и които провеждат, или са провеждали лечение с флударабин, трябва да се прелива само облъчена радиоактивно кръв.

Кожен карцином

При някои пациенти по време на или след лечение с флударабин се съобщава за внезапно влошаване или обостряне на съществуващи преди това лезии на кожен карцином, както и появата на нови карциноми на кожата.

Увредено общо здравословно състояние

При пациенти с увредено здравословно състояние, флударабин трябва да се прилага внимателно и след внимателна оценка на съотношението риск/полза. Това се отнася особено за пациенти с тежко увредена костномозъчна функция (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения), имунен дефицит и анамнестични данни за опортюнистични инфекции.

Чернодробно увреждане

Флударабин фосфат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност, поради риск от чернодробна токсичност. Флударабин фосфат трябва да се прилага само, ако очакваната полза надвишава възможния риск. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци на повишена токсичност и ако е необходимо, дозата трябва да се коригира или лечението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Общият телесен клирънс на основния плазмен метаболит 2-F-ara-A корелира с клирънса на креатинина, което потвърждава значението на бъбречния път на екскреция за елиминиране на веществото. Пациентите с намалена бъбречна функция имат повишени стойности на обща телесна експозиция (AUC на 2-F-ara-A). Клиничните данни за пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 70 ml/min) са ограничени.

Флударабин 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 трябва да се понижи до 50% и пациентите да се мониторират (вж. точка 4.2). Лечението с флударабин е противопоказано, ако клирънсът на креатинина е < 30 ml/min (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

Тъй като данните от прилагането на флударабин при пациенти в старческа възраст (> 75 години) са ограничени, при тези пациенти продуктът трябва да се прилага с повишено внимание.

При пациенти на възраст 65 години и повече преди началото на лечението трябва да се определя креатининовия клирънс (вж. точка 4.2).

Бременност

Флударабинов фосфат е показал генотоксичност. Флударабинов фосфат показва също ембриотоксичност и фетотоксичност при зайци и плъхове (вж. точка 5.3). Флударабин може да причини фетални увреждания при прилагане на бременни жени. Ето защо флударабин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не надвишава потенциалния риск за фетуса.

Жените с детероден потенциал, приемащи флударабин, трябва да бъдат съветвани да се предпазват от забременяване и своевременно да информират лекуващия лекар, ако настъпи бременност (вж. точки 4.6 и 5.3).



Контрацепция при мъже и жени

Поради риск от генотоксичност на флударабинов фосфат, жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективни контрацептивни мерки по време на терапията и в продължение на най-малко 6 месеца след приключването на терапията. Мъжете трябва да използват ефективни методи на контрацепция и да бъдат съветвани да не зачеват дете докато им се прилага флударабин и в продължение на най-малко 3 месеца след завършване на лечението (вж. точка 4.6).

Ваксинации

По време на и след лечение с флударабин трябва да се избягват ваксинации с живи ваксини.

Възможности за повторно лечение след начално лечение с флударабин

Преминаване от начално лечение с флударабин към лечение с хлорамбуцил при пациенти, които не отговарят на флударабин, трябва да се избягва, поради факта че пациентите, които са резистентни на флударабин, проявяват резистентност и към хлорамбуцил.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинично проучване с интравенозно прилагане на флударабин в комбинация с пентостатин (дезоксикоформицин) за лечение на рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), е наблюдавана неприемливо висока честота на фатална белодробна токсичност. Поради това употребата на флударабин в комбинация с пентостатин не се препоръчва.

Терапевтичната ефективност на флударабин може да се редуцира от дипиридабол и други инхибитори на аденозиновото захващане.

Клинични проучвания и *in vitro* експерименти показват, че при едновременна употреба на флударабин в комбинация с цитарабин вътреклетъчната максимална концентрация и вътреклетъчната експозиция на Ага-СТР (активен метаболит на цитарабин) се увеличават в левкемични клетки. Плазмените концентрации на Ага-С и скоростта на елиминиране на Ага-СТР не са засегнати.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

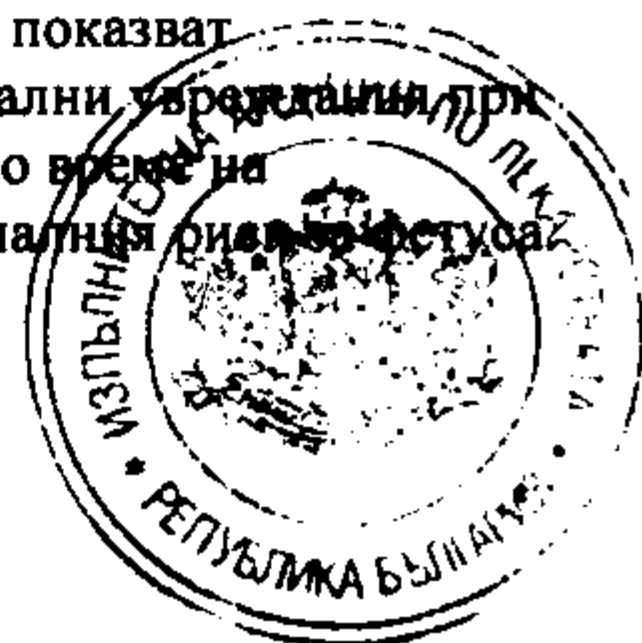
Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат запознати с потенциалните рискове за плода. Поради риск от генотоксичност на флударабинов фосфат, жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективни контрацептивни мерки по време на терапията и в продължение на най-малко 6 месеца след приключването на терапията. Мъжете трябва да използват ефективни методи на контрацепция и да бъдат съветвани да не зачеват дете докато им се прилага флударабин и в продължение на най-малко 3 месеца след завършване на лечението.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на флударабинов фосфат при бременни жени.

Флударабинов фосфат е показал генотоксичност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Флударабин може да причини фетални увреждания при прилагане на бременни жени. Ето защо флударабин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не надвишава потенциала на риска за фетуса.



Жените с детероден потенциал, приемащи флударабин, трябва да бъдат съветвани да се предпазват от забременяване и своевременно да информират лекуващия лекар, ако настъпи бременност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали флударабинов фосфат или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Същевременно данните от предклинични проучвания показват, че флударабин и/или метаболитите му преминават от майчиното кръвообращение в кърмата.

Поради потенциалния риск от поява на сериозни нежелани реакции към флударабин при кърмачета, флударабин е противопоказан за употреба по време на кърмене (виж точка 4.3).

Фертилитет

Флударабин оказва ефект върху фертилитета при мъже и жени. За пациентите, планиращи бременност, е препоръчително да потърсят генетична консултация преди да се започне лечението с флударабин. Мъжете трябва да се посъветват относно начините за съхраняване на фертилитета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флударабин може да наруши способността за шофиране и работа с машини, тъй като са наблюдавани умора, слабост, зрителни нарушения, обърканост, възбуда и гърчове.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

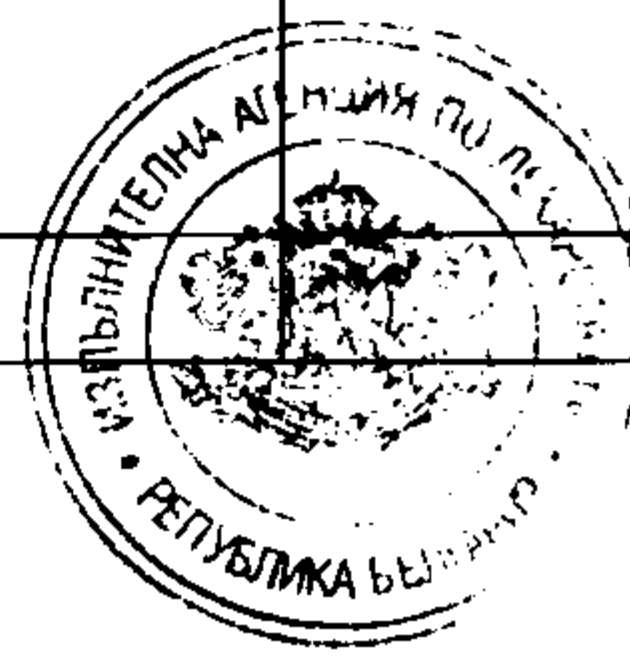
Опитът от употребата с флударабин показва, че най-честите нежелани събития са миелосупресия (неутропения, тромбоцитопения и анемия), инфекции, вкл. пневмония, кашлица, повишена температура, умора, слабост, гадене, повръщане, диария. Други често докладвани събития са втрисане, оток, общо неразположение, периферна невропатия, зрителни нарушения, анорексия, мукозит, стоматит и кожен обрив.

При пациенти, лекувани с флударабин се наблюдават тежки опортюнистични инфекции.

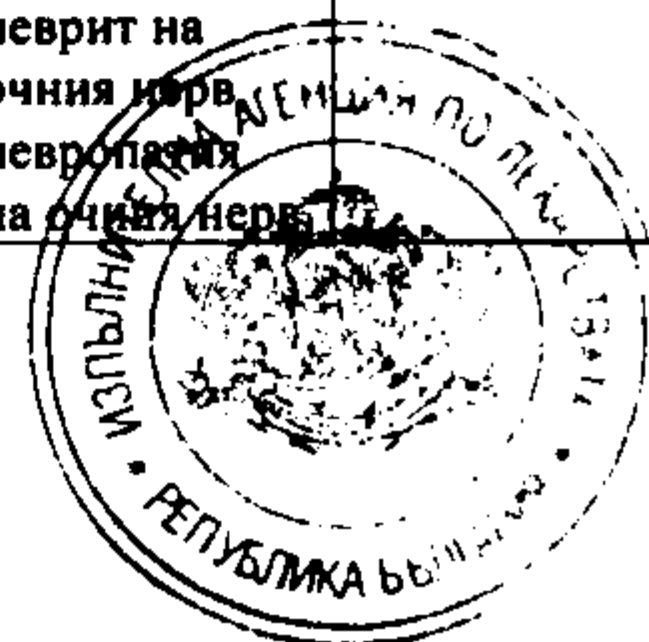
Докладвани са и случаи с летален изход вследствие на сериозни нежелани събития.

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции според системо-органната класификация MedDRA (MedDRA SOCs). Честотата е определена въз основа на данните от клинични проучвания, независимо от причинно-следствената връзка с флударабин. Редките нежелани лекарствени реакции са идентифицирани предимно от постмаркетинговия опит.

Системо-органна класификация по MedDRA	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	инфекции/опортюнистични инфекции (като латентно вирусно реактивиране, напр. прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, на вируса на Herpes zoster, на Epstein-Barr вируса (EBV)), пневмония			лимфопролиферативни нарушения (свързани с EBV)	
Неоплазми-доброкачествени		миело-диспластичен			



вени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		синдром и остра миелоидна левкемия (предимно свързани с предишно, едновременно или последващо лечение с алкилиращи средства, топоизомеразни инхибитори или облъчване)			
Нарушения на кръвта и лимфната система	неутропения, анемия, тромбоцитопения	миелосупресия			
Нарушения на имунната система			автоимунни нарушения (вкл. автоимунна хемолитична анемия, синдром на Evan, тромбоцитопенична пурпура, придобита хемофилия, пемфигус)		
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	синдром на туморен лизис (вкл. бъбречна недостатъчност, метаболитна ацидоза, хиперкалиемия, хипокалциемия, хиперурикемия, хематурия, уратна кристалурия, хиперфосфатемия)		
Нарушения на нервната система		периферна невропатия	обърканост	кома, гърчове, възбуда	мозъчен кръвоизлив
Нарушения на очите		зрителни нарушения		слепота, неврит на очния нерв, невропатия на очния нерв	



Сърдечни нарушения				сърдечна недостатъчност, аритмия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица		белодробна токсичност (вкл. белодробна фиброза, пневмонит и диспнея)		белодробен кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	повръщане, диария, гадене	стоматит	гастро-интестинално кървене, абнормни панкреатични ензими		
Хепато-билиарни нарушения			абнормни чернодробни ензими		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив		кожен карцином, Токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), синдром на Stevens-Johnson	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					хеморагичен цистит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	повишена температура, умора, слабост	едем, лигавично възпаление, втрисане, неразположение			

Използвани са най-подходящите термини по MedDRA за описване на определени реакции. Синоними или свързани състояния не са изброени, но също трябва да се имат предвид. Използваните термини за нежелани събития са съгласно MedDRA версия 12.0. При всяко групиране по честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9. Предозиране

Високите дози флударабин се свързват с необратима токсичност върху централната нервна система, характеризираща се със слепота, кома и смърт. Високите дози се свързват също и с тежка тромбоцитопения и неутропения, поради потискане на функцията на костния мозък. Няма специфичен антидот при предозиране с флударабин. Лечението се състои в прекратяване на лечението и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, аналози на пурина, АТС код L01B B05

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Флударабин фосфат е водоразтворим флуориран нуклеотиден аналог на противовирусното средство видарабин, 9- β -D-arabinofuranosyladenine (ara-A), който е относително резистентен на дезаминиране от аденозин дезаминазата.

Флударабин фосфат се дефосфорилира бързо до 2F-ара-A, който се поема от клетките и се фосфорилира вътреклетъчно от дезоксицитидин киназата до активен трифосфат - 2F-ара-АТР. Този метаболит инхибира рибонуклеотид редуктаза, ДНК-полимеразата α/δ и ϵ , ДНК-примазата и ДНК-лигазата, с което потиска и синтезата на ДНК. По-нататък се развива частична инхибиция на РНК-полимераза II с последваща редукция на протеиновата синтеза.

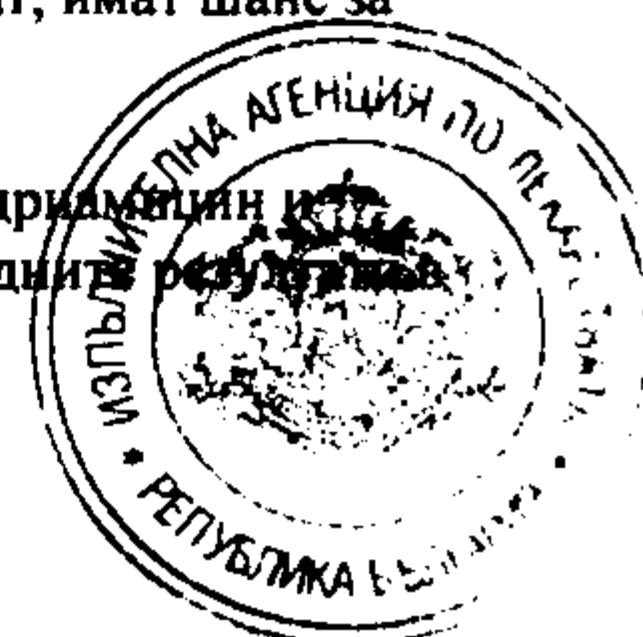
Тъй като някои аспекти на механизма на действие на 2F-ара-АТР засега са неясни, се приема, че инхибирането на ДНК, РНК и протеиновата синтеза допринасят за потискането на клетъчния растеж, като доминиращият фактор е потискането на синтезата на ДНК. Като допълнение, *in vitro* изследвания показват, че експозицията на лимфоцитите при ХЛЛ към 2F-ара-A отключва екстензивна фрагментация на ДНК и клетъчна смърт с характеристика на апоптоза.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинично проучване фаза III при пациенти с предварително нелекувана В-хронична лимфоцитна левкемия, сравняващо лечението с флударабин спрямо хлорамбуцил (40 mg/m² на всеки 4 седмици) при 195 и 199 пациенти съответно, показва следния резултат: статистически значим по-добър общ отговор след начално лечение с флударабин в сравнение с хлорамбуцил (61,1% спрямо 37,6% и 14,9% спрямо 3,4%, съответно); статистически значима по-дълга ремисия (19 спрямо 12,2 месеца) и по-дълъг период от време до прогресиране на заболяването (17 спрямо 13,2 месеца) за пациентите в групата с флударабин фосфат. Средната преживяемост на двете групи пациенти е съответно 56,1 месеца за флударабин фосфат и 55,1 месеца за хлорамбуцил. Съотношението на пациентите с токсичност е сравнимо (89,7% от пациентите с флударабин и 89,9% от пациентите с хлорамбуцил), докато разликата в честотата на хематологична токсичност не е сигнификантна между двете групи, значимо по-висока е честотата с левкоцитна ($p=0,0054$) и лимфоцитна ($p=0,0240$) токсичност при флударабин. Съотношението на пациентите с гадене, повръщане и диария е сигнификантно по-ниско при групата с флударабин фосфат ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,0489$, съответно), отколкото при групата с хлорамбуцил.

Пациенти, които в началото са отговорили на лечението с флударабин фосфат, имат шанс за повторен отговор на монотерапия с флударабин фосфат.

Рандомизирано проучване на флударабин фосфат спрямо циклофосфамид, адримитин и преднизон (CAP) при 208 пациенти с ХЛЛ Binet стадий В или С, показва следните резултати:



подгрупата от 103 предходно лекувани пациенти: общият отговор на терапията е по-висок при флударабин в сравнение с САР (45% спрямо 26% и 13% спрямо 6%, съответно); продължителността на ремисията и общата преживяемост са подобни при флударабин и при САР. През периода на лечение от 6 месеца смъртните случаи в групата с флударабин са 9 спрямо 4 в САР-групата.

Последващ (пост хок) анализ на данните 6 месеца след началото на лечение, показва разлика между кривите на преживяемост на флударабин и САР в полза на САР в подгрупата на предварително лекуваните пациенти с Binet стадий С.

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмена и уринна фармакокинетика на флударабин (2F-ara-A)

Фармакокинетиката на флударабин (2F-ara-A) е изследвана след интравенозно приложение на бърза болусна инжекция и краткотрайна инфузия, както и последваща продължителна инфузия на флударабинов сулфат (fludarabine, 2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP е водоразтворим лекарствен прекурсор, който се дефосфорилира бързо в човешкия организъм до нуклеозида флударабин (2F-ara-A). След инфузия на единична доза от 25 mg 2F-ara-AMP/m² на пациенти с рак за 30 минути, в края на инфузията 2F-ara-A достига максимална концентрация от 3,5-3,7 µM в плазмата. Стойностите на 2F-ara-A след петата доза показват умерено кумулиране със средни максимални стойности от 4,4-4,8 µM в края на инфузията. По време на 5-дневната схема на лечение 2F-ara-A плазмените концентрации се повишават около 2 пъти. Кумулиране на 2F-ara-A повече от няколко цикъла може да бъде изключено. След максимума стойностите се понижават в три фази на диспозиция с начален полуживот от приблизително 5 минути, междинен полуживот от 1-2 часа и терминален полуживот от приблизително 20 часа.

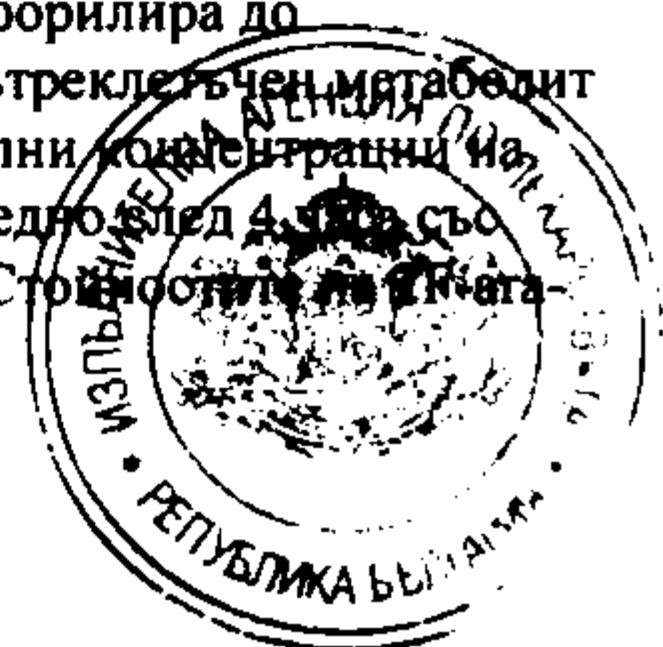
При сравнително проучване вътре в проучването на фармакокинетиката на 2F-ara-A се наблюдава общ плазмен клирънс (CL) от 79±40 ml/min/m² (2,2±1,2 ml/min/kg) и обем на разпределение (Vss) от 83±55 l/m² (2,4±1,6 l/kg). Данните показват висока интериндивидуална вариабилност. Плазмените концентрации на 2F-ara-A и на площта под кривата плазмена концентрация/време се повишават линейно с дозата, докато полуживотът, плазменният клирънс и обемът на разпределение остават постоянни, независимо от дозата, което показва линейност на дозата.

Появата на неутропения и промени в хематокрита показват, че цитотоксичността на флударабин фосфат потиска хемопоезата дозозависимо.

Елиминирането на 2F-ara-A е основно чрез бъбречна екскреция - 40 до 60% от приетата i.v. доза се екскретира в урината. Проучвания с мас баланс върху лабораторни животни с ³H-2F-ara-AMP показват пълно отделяне на радиоактивно-белязаните вещества в урината. Другият метаболит, 2F-ара-хипоксантин, който е основният метаболит при кучета, се наблюдава при хора само в малки количества. При лица с увредена бъбречна функция се наблюдава редуциран общ телесен клирънс, показващ необходимост от понижаване на дозата. При *in vitro* изследвания с човешки плазмен протеин не се наблюдава изразена тенденция за свързване на 2F-ara-A с плазмените протеини.

Клетъчна фармакокинетика на флударабин фосфат

2F-ara-A се транспортира активно в левкемичните клетки, където се рефосфорилира до монофосфат и до ди- и трифосфати. Трифосфатът 2F-ara-ATP е главният вътреклетъчен метаболит и единственият метаболит, притежаващ цитотоксична активност. Максимални концентрации на 2F-ara-ATP в левкемични лимфоцити на пациенти с ХЛЛ се наблюдават средно след 4 часа със значителни вариации и средна максимална концентрация от около 20 µM. Стойностите на 2F-ara-



АТР в левкемични клетки са винаги по-високи от максималните стойности на 2F-ага-А, показвайки натрупване в таргетните зони. *In vitro* инкубация на левкемични лимфоцити показва линейна зависимост между екстрацелуларната експозиция на 2F-ага-А и интрацелуларните стойности на 2F-ага-АТР. Елиминирането на 2F-ага-АТР от таргетните клетки е със среден полуживот от 15 и 23 часа.

Не е открита ясна корелация между фармакокинетиката на 2F-ага-А и ефикасността на лечение при пациенти с карцином.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване за остра токсичност, единични дози флударабинов фосфат причиняват тежка интоксикация или смърт в дози, два пъти по-високи от терапевтичните. Както се очаква от цитотоксична субстанция, се поразяват костния мозък, лимфните органи, стомашно-чревната лигавица, бъбреците и мъжките гонади. При пациенти се наблюдават тежки нежелани реакции близо до терапевтичните дози (фактор 3 до 4), които включват тежка невротоксичност, понякога с летален изход.

Проучвания за системна токсичност след повтарящо се прилагане на флударабинов фосфат са показали очакваните ефекти върху бързо пролифериращи тъкани при дози над определената прагова доза. Тежестта на морфологичните прояви се увеличава с повишаване на дозата и продължителността на приложение, като наблюдаваните промени обикновено са обратими. По принцип, наличният опит от приложението на флударабин показва, че токсикологичният профил при хора е подобен, въпреки че при пациенти се наблюдават допълнителни нежелани реакции, като невротоксичност.

Резултатите от изследвания на ембриотоксичност върху животни показват тератогенен потенциал на флударабинов фосфат. Във връзка с тясната граница за безопасност между тератогенни дози при животни и терапевтични дози при хора, както и по аналогия с други антиметаболити, за които се приема, че се намесват в процесите на диференциране, терапевтичното приложение на флударабин е свързано със съответен риск от тератогенни ефекти при хора.

Флударабиновият фосфат предизвиква хромозомни аберации при *in vitro* цитогенетични изследвания, като уврежда ДНК в теста за обмен на сестрински хроматиди и повишава количеството на микроядра в *in vivo* микронуклеусни тестове върху мишки, но е негативен при изследване за генни мутации и в тест за доминантен леталитет върху мъжки мишки. По този начин е демонстриран мутагенен потенциал при соматични клетки, но не може да бъде наблюдаван при герминативни клетки.

Известната активност на флударабинов фосфат върху ДНК и резултатите от мутагенния тест са в основата на подозрението за туморогенен потенциал. Не са провеждани изследвания върху животни, които директно се отнасят до въпроса за туморогенността, тъй като подозрението за повишен риск от поява на вторичен тумор вследствие лечението с флударабин може да бъде проверено единствено от епидемиологични данни.

Резултатите от експерименти върху животни след интравенозно приложение на флударабинов фосфат показват, че не се очаква значимо локално дразнене на мястото на инжектиране. Дори при неправилно поставяне на инжекцията, не се наблюдава локално дразнене след паравенозно, интраартериално и интрамускулно приложение на воден разтвор, съдържащ 7,5 mg флударабинов фосфат/ml.



Сходството в естеството на наблюдаваните лезии в стомашно-чревния тракт след интравенозно или интрагастрално приложение при опити с животни е в подкрепа на предположението, че предизвиканият от флударабин фосфат ентерит е системен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Натриев хидроксид (за коригиране на pH).

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон:

4 години

Срок на годност след разтваряне:

Химичната и физична стабилност след разтваряне с вода за инжекции е 8 часа при съхранение под 25°C и 7 дни при съхранение от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се прилага незабавно. Ако не се приложи незабавно, всеки друг период и условия на съхранение преди употреба са отговорност на прилагачия. Разтворът трябва да се използва в рамките на 8 часа, ако се съхранява под 25°C или в рамките на 7 дни, ако се съхранява при температура от 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 25°C, в оригиналната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флударабин Актавис прах за инжекционен/инфузионен разтвор се предлага в стъклени, безцветни флакони тип I, с вместимост 5 ml.

По 1 флакон в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

Флударабин Актавис се приготвя за парентерална употреба в асептични условия с добавяне на стерилна вода за инжекции. Когато се разтваря с 2 ml стерилна вода за инжекции, прахът трябва напълно да се разтвори за 15 секунди или по-бързо. Разтворът е бистър, прозрачен до леко опалесцентен, безцветен или почти безцветен. Всеки ml от получения разтвор съдържа 40 mg



флударабинов фосфат, 25 mg манитол и натриев хидроксид (за коригиране на pH). Стойностите на pH за крайния продукт са от 7,2 до 8,2.

Разреждане

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

За интравенозна болусна инжекция тази доза се разрежда в 10 ml 0,9 % натриев хлорид. За инфузия изискваната доза трябва да се разрежи в 100 ml 0,9 % натриев хлорид и да се влее за около 30 минути.

Проверка преди приложение

Приготвеният разтвор е бистър, прозрачен до леко опалесцентен, безцветен или почти безцветен. Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално.

Трябва да се прилагат само бистри и безцветни разтвори без частици. Флударабин Актавис не трябва да се прилага в случай на повредена опаковка.

Работа с продукта и изхвърляне

Бременни жени от медицинския персонал не трябва да работят с продукта.

При подготовката на разтвора трябва да се спазват процедури за работа с цитотоксични лекарствени продукти. Приготвянето на разтвора Флударабин Актавис и работата с него трябва да се извършва с повишено внимание. Препоръчва се използването на латексови ръкавици и предпазни очила за избягване на контакт с продукта в случай на счупване на флакона или разсипването му. Ако разтворът влезе в контакт с кожата или лигавиците, мястото трябва да се измие обилно със сапун и вода. При контакт с очите, те трябва да се изплакнат обилно с голямо количество вода. Инхалация на продукта трябва да се избягва.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100674

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

Дата на първо разрешаване: 22.10.2010 г.
Дата на последно подновяване: 16.05.2016 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

