

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fludara oral 10 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fosfat de fludarabină 10 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 74,75 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare roz-portocaliu, în formă de capsulă, marcate pe o față cu „LN” și cu un hexagon pe cealaltă față

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu celule B (LLC) la pacienții cu rezervă medulară suficientă.

Tratamentul de primă linie cu Fludara oral trebuie inițiat numai la pacienții cu boală avansată, stadiile Rai III/IV (stadiul Binet C) sau stadiile Rai I/II (stadiul Binet A/B), și care prezintă simptome ale bolii sau dovezi ale progresiei bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Fludara oral se prescrie de către un medic specialist cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice. Fludara oral poate fi administrat în condiții de repaus alimentar sau împreună cu alimentele. Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, cu apă; nu trebuie mestecate și nici sfărâmate.

Adulți

Doza recomandată este de 40 mg fosfat de fludarabină/m², administrată zilnic timp de 5 zile consecutiv, la fiecare 28 zile, pe cale orală. Această doză corespunde la de 1,6 ori doza recomandată i.v. de fosfat de fludarabină (25 mg/m² și zi).

Următorul tabel este un ghid pentru determinarea numărului de comprimate filmate de Fludara oral ce trebuie administrate:

Suprafața corporală (SC) (m ²)	Doza totală zilnică calculată în funcție de SC (valori medii)	Nr. de comprimate filmate pe zi (doza zilnică)
---	---	---

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)

Durata tratamentului depinde de succesul acestuia și de tolerabilitatea la medicament. Fludara oral trebuie administrat până la obținerea celui mai bun răspuns terapeutic (remisiune completă sau parțială, de obicei 6 cicluri) și apoi administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Pacienții care urmează tratament cu Fludara trebuie atent supravegheați pentru urmărirea efectului și a toxicității. Dozarea individuală trebuie ajustată cu atenție în funcție de toxicitatea hematologică.

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru primul ciclu de tratament (cu excepția pacienților cu insuficiență renală - vezi 4.2).

Dacă la începutul unui alt ciclu, numărul celulelor sanguine este prea scăzut pentru administrarea dozei recomandate și sunt dovezi de mielosupresie asociată tratamentului, ciclul următor de tratament trebuie amânat pentru momentul când numărul de granulocite este peste $1 \times 10^9/l$ și numărul trombocitelor este peste $100 \times 10^9/l$. Tratamentul poate fi amânat până la maximum două săptămâni. Dacă numărul de granulocite și trombocite nu s-a refăcut după o amânare de două săptămâni, doza trebuie redusă conform recomandării de ajustare a dozei din tabelul de mai jos:

Granulocite și/sau trombocite ($10^9/l$)		Doza de fosfat de fludarabină
0,5-1	50-100	30 mg/m ² și zi
<0,5	<50	20 mg/m ² și zi

Nu trebuie redusă doza dacă se constată o trombocitopenie indusă de boală.

Dacă un pacient nu răspunde la tratament după două cicluri și toxicitatea hematologică este absentă sau mică, trebuie avută în vedere o ajustare atentă a dozei de fosfat de fludarabină în ciclurile următoare, în sensul creșterii acesteia.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Doza trebuie ajustată pentru pacienții cu disfuncție renală. Dacă clearance-ul creatininei este între 30 și 70 ml/min, doza trebuie redusă până la 50% și monitorizarea atentă hematologică poate fi folosită la evaluarea toxicității (vezi pct 4.4).

Tratamentul cu Fludara oral este contraindicat dacă clearance-ul creatininei este <30 ml/min. (vezi 4.3)

Nu sunt disponibile date cu privire la folosirea Fludara la pacienții cu insuficiență hepatică. La acest grup de pacienți Fludara trebuie administrat cu precauție și numai dacă beneficiile observate depășesc riscurile potențiale (vezi 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Fludara oral la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Vârstnici

Deoarece datele cu privire la utilizarea Fludara la persoanele în vârstă (>75 ani) sunt limitate, trebuie manifestată precauție în cazul acestor pacienți.

La pacienții peste 70 ani trebuie monitorizat clearance-ul creatininei (vezi 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fosfat de fludarabină sau la oricare dintre excipienți.
Insuficiență renală severă (clearance de creatinină < 30 ml/min).
Anemie hemolitică decompensată.
Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neurotoxicitatea

Când a fost utilizat în doze mari, în cadrul studiilor de determinare a intervalului terapeutic, efectuate la pacienții cu leucemie acută, Fludara administrat intravenos, a fost asociat cu efecte neurologice severe, inclusiv orbire, comă și deces. Această toxicitate severă la nivelul sistemului nervos central s-a manifestat la 21 până la 60 de zile de la ultima administrare și a apărut la 36% dintre pacienții tratați intravenos cu doze de aproximativ patru ori mai mari (96 mg/m² și zi timp de 5-7 zile) decât doza recomandată pentru tratarea LLC. La pacienții tratați cu doze în intervalul de dozaj recomandat pentru LLC, toxicitatea severă la nivelul sistemului nervos central a survenit rar (comă, convulsii și agitație) sau mai puțin frecvent (confuzie). Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția reacțiilor adverse neurologice.

Conform raportărilor după punerea pe piață, neurotoxicitatea a survenit mai devreme sau mai târziu decât în studiile clinice.

Afectarea stării generale

La pacienții cu stare generală alterată, Fludara trebuie administrată cu precauție și după o atentă evaluare a raportului risc/beneficiu. Acest lucru este valabil, în special, pentru pacienții cu afectare severă a funcției medulare (trombocitopenie, anemie și/sau granulocitopenie), imunodeficiență sau cu antecedente de infecții cu germeni oportuniști.

Mielosupresia

La pacienții tratați cu Fludara a fost raportată supresia severă a măduvei osoase, în special anemie, trombocitopenie și neutropenie. Într-un studiu de fază I, la pacienți adulți cu tumori solide, timpul median de înregistrare a celor mai scăzute valori a fost de 13 zile (cu limite cuprinse între 3 și 25 zile) pentru granulocite și de 16 zile (limite 2-32 zile) pentru trombocite. Majoritatea pacienților prezentau afectare hematologică inițială fie ca rezultat al bolii de bază, fie datorită terapiei mielosupresive anterioare. Este posibilă o mielosupresie cumulativă. În timp ce mielosupresia indusă de chimioterapie este frecvent reversibilă, administrarea de fosfat de fludarabină impune o monitorizare hematologică atentă.

Fludara este un antineoplazic puternic, cu posibile reacții adverse toxice semnificative. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru detectarea semnelor de toxicitate hematologică și non-hematologică. Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei pentru detectarea apariției anemiei, neutropeniei și trombocitopeniei. La pacienții adulți, au fost raportate situații de hipoplazie sau aplazie medulară pentru toate cele trei linii celulare, cu pancitopenie, uneori cauzatoare de deces. Durata citopeniei clinic semnificative în cazurile raportate a variat de la aproximativ 2 luni până la aproximativ 1 an. Aceste episoade au survenit atât la pacienți tratați, cât și la cei netratați anterior. Ca în cazul altor citotoxice, trebuie să se manifeste precauție cu fosfatul de fludarabină atunci când se urmărește recoltarea de probe hematopoietice.

Progresia bolii

La pacienții cu LLC, au fost raportate frecvent progresia bolii și transformarea (de exemplu, sindrom Richter).

Reacții greșă-contra-gazdă asociate transfuziilor

După transfuzarea de sânge neiradiat la pacienții tratați cu Fludara au fost observate reacții greșă-contra-gazdă (reacție a limfocitelor imunocompetente transfuzate împotriva gazdei). Letalitatea, ca urmare a acestei reacții, a fost raportată cu o frecvență crescută. Din acest motiv, pentru a reduce la minim riscul de reacții greșă-contra-gazdă asociate transfuziilor, pacienților care necesită transfuzii de sânge și care urmează sau au urmat tratament cu Fludara, trebuie să li se administreze numai sânge iradiat.

Cancere cutanate

La unii pacienți, a fost raportată o agravare sau exacerbare reversibilă a leziunilor neoplazice cutanate preexistente sau debutul unor cancere cutanate, în timpul sau după tratamentul cu Fludara.

Sindromul de liză tumorală

Apariția acestui sindrom a fost raportată la pacienții cu încărcare tumorală mare. Deoarece Fludara poate induce un răspuns chiar în prima săptămână de tratament, sunt necesare precauții eventual spitalizare la pacienții cu risc de apariție a acestei complicații.

Fenomene autoimune

Indiferent de existența sau nu a unor procese autoimune anterioare sau de statusul testului Coombs, în timpul sau după tratamentul cu Fludara au fost raportate fenomene autoimune (de exemplu, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună, pemfigus, sindrom Evans) amenințătoare de viață și, uneori, letale. Majoritatea pacienților la care apare anemie hemolitică dezvoltă recurența procesului hemolitic după reluarea tratamentului cu Fludara.

Pacienții tratați cu Fludara trebuie urmăriți cu atenție pentru detectarea semnelor de hemoliză.

În cazul apariției hemolizei se recomandă întreruperea tratamentului cu Fludara. Cele mai frecvente măsuri terapeutice pentru anemia hemolitică autoimună includ transfuziile de sânge (iradiat, vezi mai sus) și administrarea de corticosteroizi.

Insuficiență renală

Clearance-ul total al principalului metabolit plasmatic, 2F-ara-A, este corelat cu clearance-ul creatininei, ceea ce evidențiază importanța căii renale de excreție pentru eliminarea compusului. La pacienții cu funcție renală redusă s-a înregistrat o expunere totală crescută (ASC pentru 2F-ara-A). Datele clinice la pacienți cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 70 ml/min) sunt insuficiente.

Fludara trebuie administrată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 70 ml/min) doza trebuie redusă cu până la 50%, iar pacienții trebuie urmăriți cu atenție. Tratamentul cu Fludara este contraindicat în cazul în care clearance-ul creatininei este < 30 ml/min.

Vârstnici

Deoarece datele referitoare la utilizarea Fludara la pacienții vârstnici (> 75 ani) sunt insuficiente, sunt necesare precauții în cazul administrării Fludara la acești pacienți.

Contracepție

Femeile aflate în perioada fertilă și bărbații fertili trebuie să utilizeze măsuri contraceptive pe durata tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea acestuia.

Vaccinarea

În timpul și după tratamentul cu Fludara trebuie evitată vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii.

Opțiuni de reluare a tratamentului după terapia inițială cu Fludara.

La pacienții care nu răspund la Fludara, trebuie evitată trecerea de la tratamentul inițial cu Fludara la clorambucil, deoarece majoritatea pacienților rezistenți la Fludara s-au dovedit a fi rezistenți și la clorambucil.

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu clinic care a utilizat Fludara în asociere cu pentostatin (deoxicoformicină) în tratamentul LLC, s-a înregistrat o incidență inacceptabil de mare a toxicității pulmonare. Din acest motiv, nu se recomandă utilizarea Fludara în asociere cu pentostatin.

Dipiridamolul și alți inhibitori ai recaptării adenozei pot reduce eficacitatea terapeutică a Fludara.

Studiile clinice și experimentele *in vitro* au indicat faptul că utilizarea Fludara în asociere cu citarabina poate crește concentrația intracelulară maximă și expunerea intracelulară la Ara-CTP (metabolitul activ al citarabinei) în celulele leucemice. Concentrațiile plasmatice de Ara-C și rata de eliminare a Ara-C nu au fost influențate.

Într-un studiu clinic, parametrii farmacocinetici după administrarea orală nu au fost influențați semnificativ de ingestia concomitentă de alimente.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Fludara nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să prevină apariția unei sarcini și să informeze medicul curant imediat ce acest lucru se întâmplă.

Experiența foarte limitată la om susține datele de embriotoxicitate din studiile efectuate la animale, care demonstrează un potențial embriotoxic și/sau teratogen, la dozele terapeutice. Datele preclinice obținute în urma studiilor la șobolani au demonstrat că fosfatul de fludarabină și/sau metabolii săi trec bariera fetoplacentară.

Alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele matern.

Totuși, există dovezi, din datele preclinice, că fosfatul de fludarabină și/sau metabolii trec din sângele matern în lapte. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Fludara.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fludara poate reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate induce fatigabilitate, stare de slăbiciune, tulburări de vedere, convulsii, agitație.

4.8 Reacții adverse

Pe baza experienței în utilizarea Fludara, cele mai frecvente reacții adverse includ mielosupresie (neutropenie, trombocitopenie și anemie), infecții, inclusiv pneumonii, tuse, febră, astenie fizică, stare de slăbiciune, grețuri, vărsături și diaree. Alte reacții adverse frecvent raportate includ frisoane, edeme, stare generală de rău, neuropatie periferică, tulburări de vedere, anorexie, mucozită, stomatită și erupții cutanate. La pacienții tratați cu Fludara au survenit infecții severe cu germeni oportuniști. Au fost raportate cazuri de deces datorită reacțiilor adverse severe.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele se bazează pe datele obținute din studii clinice, indiferent de legătura cauzală cu Fludara. Reacțiile adverse rare au fost identificate, în principal, în experiența după punerea pe piață.

Clasificare MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100 - < 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000 - < 1/100$	Rare $\geq 1/10000 - < 1/1000$

Clasificare MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥ 1/100 - <1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 - <1/100	Rare ≥1/10000 - <1/1000
Infecții și infestări	Infecții / Infecții oportuniste (cum sunt reactivarea virusurilor latente, de exemplu virusul Herpes zoster, virusul Epstein-Barr, leucoencefalopatia multifocală progresivă) Pneumonie			Afecțiuni limfoproliferative (asociate VEB)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută (asociate tratamentului anterior, concomitent sau ulterior cu agenți alchilanți sau radioterapiei)*		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie, Anemie, Trombocitopenie	Mielosupresie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Tulburări autoimune (incluzând anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică, pemfigus, sindrom Evan, hemofilie dobândită)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	Sindrom de liză tumorală (incluzând insuficiență renală, hiperpotasemie, acidoză metabolică, hematurie, cristalurie cu urați, hiperuricemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie)	
Tulburări ale sistemului nervos		Neuropatie periferică	Confuzie	Agitație, Convulsii, Comă

Clasificare MedDRA pe aparate sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥ 1/100 - <1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 - <1/100	Rare ≥1/10000 - <1/1000
Tulburări oculare		Tulburări de vedere		Nevrită optică, Neuropatie optică, Cecitate
Tulburări cardiace				Insuficiență cardiacă, Aritmii
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse		Toxicitate pulmonară (incluzând dispnee, fibroză pulmonară, pneumonită)	
Tulburări gastro-intestinale	Grețuri, Vărsături, Diaree	Stomatită	Hemoragii gastro-intestinale, valori anormale ale enzimelor pancreatice	
Tulburări hepatobiliare			Valori anormale ale enzimelor hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii		Cancer cutanat, Sindrom Stevens-Johnson, Necroliza epidermică toxică (de tip Lyell)
Tulburări renale și ale căilor urinare				Cistită hemoragică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, Astenie fizică, Stare de slăbiciune	Frisoane, Stare generală de rău, Edeme, Mucozită		
* Monoterapia cu Fludara nu a fost asociată cu un risc crescut de apariție a sindromului mielodisplazic / leucemiei mieloide acute.				

Este utilizat cel mai adecvat termen MedDRA pentru descrierea unei anumite reacții. Nu sunt menționate sinonimele sau afecțiunile asemănătoare, dar acestea trebuie luate de asemenea în considerare.

4.9 Supradozaj

Dozele mari de Fludara administrate intravenos au fost asociate cu toxicitate ireversibilă la nivelul sistemului nervos central, caracterizată prin cecitate tardivă, comă și deces. Dozele mari se asociază, de asemenea, cu trombocitopenie și neutropenie severe, datorate supresiei medulare.

Nu se cunoaște nici un antidot specific pentru supradozajul cu Fludara. Tratamentul constă în întreruperea administrării și terapie de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi ai bazelor purinice, codul ATC: L01BB05

Fludara conține fosfat de fludarabină, un analog nucleotidic fluorurat al substanței antivirale vidarabină, 9-β-D-arabinofuranoziladenină (ara-A), care este relativ rezistent la deaminarea prin adenozin deaminază.

Fosfatul de fludarabina este rapid defosforilat la 2F-ara-A, care este preluată de celule și apoi fosforilată intracelular de către deoxicitidin kinază la compusul activ trifosfat, 2F-ara-ATP. S-a demonstrat că acest metabolit inhibă ribonucleotid reductaza, ADN polimeraza α, δ și ε, ADN primaza și ADN ligaza, inhibând astfel sinteza ADN-ului. În plus, se produce inhibarea parțială a ARN polimerazei II și, în consecință, reducerea sintezei proteice.

În timp ce unele aspecte ale mecanismului de acțiune al 2F-ara-ATP sunt încă necunoscute, se presupune că efectele asupra ADN, ARN și sintezei proteice contribuie împreună la inhibarea creșterii celulare, elementul dominant fiind reprezentat de inhibarea sintezei ADN-ului. În plus, studiile *in vitro* au demonstrat că expunerea limfocitelor din LLC la 2F-ara-A declanșează o fragmentare extensivă a ADN-ului și moarte celulară caracteristică apoptozei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fludarabinei (2F-ara-A) a fost evaluată după administrarea intravenoasă prin injectare rapidă în bolus, perfuzie de scurtă durată și perfuzie continuă, ca și după administrarea orală de fosfat de fludarabină (Fludara, 2F-ara-AMP).

Nu a fost stabilită o corelație clară între farmacocinetica 2F-ara-A și eficacitatea tratamentului la pacienții oncologici. Totuși, apariția neutropeniei și modificările hematocritului indică faptul că citotoxicitatea fludarabinei fosfat inhibă hematopoieza într-o manieră dependentă de doză.

Distribuție și metabolizare

2F-ara-AMP este un pro-medicament hidrosolubil al fludarabinei (2F-ara-A), care este defosforilat rapid și cantitativ în organismul uman, la nucleozidul 2F-ara-A. Un alt metabolit, 2F-ara-hipoxantina, care reprezintă metabolitul principal la câine, a fost observat la om numai într-un procent minor. După perfuzia în 30 minute a unei singure doze de 2F-ara-AMP de 25 mg/m² la pacienții cu LLC, 2F-ara-A a atins o medie a concentrațiilor plasmatice maxime de 3,5-3,7 μM, la sfârșitul perfuziei. Concentrațiile corespunzătoare ale 2F-ara-A după a cincea doză au demonstrat o acumulare moderată, cu o medie a concentrațiilor plasmatice maxime de 4,4-4,8 μM la sfârșitul perfuziei. Pe durata unei scheme de administrare de 5 zile, concentrația plasmatică a 2F-ara-A a crescut de aproximativ 2 ori. Acumularea 2F-ara-A după mai multe cicluri de tratament poate fi exclusă. Concentrațiile plasmatice postmaximale au scăzut în trei etape, cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 5 minute, un timp de înjumătățire plasmatică intermediar de 1-2 ore și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 20 ore.

O comparație între studii a farmacocineticii 2F-ara-A a indicat un clearance (CL) plasmatic total mediu de 79 ± 40 ml/min și m² (2,2 ml/min și kg) și un volum mediu de distribuție (V_{SS}) de 83

$\pm 55 \text{ l/m}^2$ ($2,4 \text{ l/kg}$). Datele au indicat o variabilitate individuală importantă. După administrarea i.v. și orală de fosfat de fludarabină, concentrațiile plasmatice ale 2F-ara-A și ariile de sub curbele concentrație plasmatică în funcție de timp au crescut liniar cu doza, în timp ce timpii de înjumătățire, clearance-ul plasmatic și volumele de distribuție au rămas constante, independent de doză, indicând un comportament liniar cu doza.

După dozele de fosfat de fludarabină administrate pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime de 2F-ara-A au atins aproximativ 20-30% din concentrațiile corespunzătoare injectării intravenoase, la sfârșitul perfuziei, și au apărut la 1-2 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea sistemică a 2F-ara-A a fost între 50-65% după doze unice și repetate și a fost similară după ingerarea unei soluții sau a unui comprimat filmat cu eliberare imediată. După administrarea dozei orale de 2F-ara-AMP concomitent cu ingestia de alimente, s-a observat o ușoară creștere ($<10\%$) a biodisponibilității sistemice (ASC), o scădere ușoară a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{\max}) ale 2F-ara-A și un timp întârziat de apariția a C_{\max} ; timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu au fost afectați.

Eliminare

Eliminarea 2F-ara-A se realizează, în principal, prin excreție renală. 40-60% din doza administrată i.v. a fost excretată urinar. Studiile la animale de laborator cu ^3H -2F-ara-AMP privind echilibrul de masă au demonstrat o recuperare completă a substanțelor radiomarcate în urină.

Grupe speciale de pacienți

Persoanele cu funcție renală afectată au prezentat o reducere a clearance-ului total al substanței din organism, indicând necesitatea reducerii dozei. Studiile *in vitro* cu proteine plasmatice umane nu au indicat o tendință pronunțată a 2F-ara-A privind legarea de proteine.

Farmacocinetica celulară a trifosfatului de fludarabină

2F-ara-A este transportată activ în celulele leucemice, unde este refosforilată la compusul monofosfat și, ulterior, di- și trifosfat. Compusul trifosfat 2F-ara-ATP reprezintă metabolitul intracelular principal și singurul metabolit cunoscut a avea activitate citotoxică. Concentrațiile maxime ale 2F-ara-ATP în limfocitele leucemice ale pacienților cu LLC au fost observate în medie după 4 ore și au prezentat o variație considerabilă, cu o medie a concentrației maxime de aproximativ $20 \mu\text{M}$. Concentrațiile de 2F-ara-ATP în celulele leucemice au fost întotdeauna considerabil mai mari decât concentrațiile maxime de 2F-ara-A în plasmă, indicând o acumulare în zonele-țintă. Incubarea *in vitro* a limfocitelor leucemice a demonstrat o relație liniară între expunerea extracelulară la 2F-ara-A (rezultatul concentrației de 2F-ara-A și a duratei de incubare) și concentrația intracelulară de 2F-ara-ATP. Eliminarea 2F-ara-ATP din celulele țintă a avut timpii de înjumătățire medii de 15 și 23 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică

În studiile de toxicitate acută, dozele unice de fosfat de fludarabină au determinat simptome de intoxicație severă sau deces la doze de aproximativ două ori mai mari decât cele terapeutice. Așa cum era de așteptat pentru un citotoxic, au fost afectate măduva osoasă, organele limfoide, mucoasa gastro-intestinală, rinichii și testiculele. Pacienții au prezentat reacții adverse la doze apropiate de doza terapeutică recomandată (grad 3-4) și au inclus neurotoxicitate severă, parțial cu rezultat letal (vezi pct. 4.9).

Studiile de toxicitate sistemică după administrarea repetată de fosfat de fludarabină au demonstrat, de asemenea, peste o doză prag, efectele anticipate asupra țesuturilor cu proliferare rapidă. Severitatea manifestărilor morfologice a crescut cu doza și cu durata administrării, iar modificările observate au fost considerate, în general, reversibile. În principiu, experiența existentă privind utilizarea terapeutică a Fludara indică un profil toxicologic comparabil la om, deși la pacienți au fost observate reacții adverse suplimentare, cum este neurotoxicitatea (vezi pct. 4.8).

Embriotoxicitate

Rezultatele studiilor de embriotoxicitate prin administrare i.v. la șobolan și iepure au indicat un potențial teratogen al fosfatului de fludarabină manifestat prin malformații scheletice, scăderea greutateii fătului și pierderii post-implant. Având în vedere intervalul de siguranță mic între dozele teratogene la animal și doza terapeutică la om și prin analogie cu alți antimetaboliți care se presupune

că interferează cu procesul de diferențiere, utilizarea terapeutică a Fludara se asociază cu un risc semnificativ de efecte teratogene la om (vezi pct. 4.6).

Potențial genotoxic, tumorigenitate

S-a demonstrat că fosfatul de fludarabina produce leziuni ale ADN-ului printr-un test de transfer al cromatidelor-surori, că induce aberații cromozomiale într-un studiu citogenetic *in vitro* și că amplifică frecvența micronucleilor într-un test *in vivo* asupra micronucleilor la șoarece, dar studiile de mutație genică și testul dominant letal la masculii de șoarece au fost negative. Așadar, potențialul mutagen a fost demonstrat în celule somatice dar nu a putut fi demonstrat în celule germinale.

Activitatea cunoscută a fosfatului de fludarabină la nivelul ADN-ului și rezultatele testului de mutagenicitate reprezintă baza suspiciunii unui potențial tumorigenic al acestui agent. Nu au fost efectuate studii la animal care să fi abordat direct problema tumorigenității deoarece suspiciunea unui risc crescut de tumori secundare datorate terapiei cu Fludara poate fi verificată exclusiv prin date epidemiologice.

Tolerabilitatea locală

Conform rezultatelor obținute din experimentele la animal după administrarea intravenoasă de fosfat de fludarabină, nu este de așteptat un efect iritativ local semnificativ la locul de injectare. Chiar în cazul injectării incorecte, nu au fost observate fenomene iritative locale relevante după administrarea paravenoasă, intraarterială și intramusculară a unei soluții apoase conținând 7,5 mg fosfat de fludarabină/ml.

Similaritatea naturii leziunilor observate la nivelul tractului gastro-intestinal după administrarea intravenoasă sau intragastrică în experimentele la animal susține presupunerea că enterita indusă de fosfatul de fludarabină reprezintă un efect sistemic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din polietilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 3 blistere din Al/Al a câte 5 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din polietilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 4 blistere din Al/Al a câte 5 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Comprimatele nu trebuie manipulate de femeile gravide din personalul medical.

Trebuie respectate procedurile de manipulare și eliminare corectă a medicamentului. Acestea trebuie să se conformeze recomandărilor pentru medicamentele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GENZYME EUROPE B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam, Olanda

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1229/2008/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2020