

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fludarabina Teva 25 mg/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține fosfat de fludarabină 50 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fludarabina Teva este indicată în tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) cu celule B la pacienții cu rezerve suficiente ale măduvei osoase.
Ca tratament de primă linie, Fludarabina Teva trebuie administrată doar pacienților în stadii avansate, Stadiul Rai III/IV (Stadiul C Binet) sau Stadiul Rai III/IV (Stadiul AB Binet) când pacientul prezintă simptomele asociate bolii sau la pacienții la care boala a progresat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Doza de Fludarabina Teva recomandată este de 25 mg/m² zilnic, administrată i.v. timp de 5 zile consecutiv la fiecare 28 de zile. Conținutul fiecărui flacon trebuie dizolvat în 2 ml apă pentru preparate injectabile.

Fiecare ml de soluție reconstituită conține 25 mg fosfat de fludarabină.

Cantitatea necesară de soluție reconstituită (calculată în funcție de suprafața corporală) va fi extrasă în seringă. Pentru administrarea i.v. în bolus această cantitate trebuie diluată în 10 ml de clorură de sodiu 0,9 %. Alternativ doza necesară aspirată în seringă poate fi diluată cu 100 ml soluție clorură de sodiu 0,9 % și perfuzată în aproximativ 30 de minute (vezi pct. 6.6).

Durata optimă a tratamentului nu a fost pe deplin stabilită, ea depinde de eficacitatea tratamentului și tolerabilitatea tratamentului. Se recomandă administrarea fosfatului de fludarabină până la obținerea rezultatului așteptat (remisiune completă sau parțială, de obicei 6 cicluri).

Insuficiență hepatică

Nu există date clinice cu privire la administrarea fosfatului de fludarabină la pacienții cu insuficiență hepatică. La acest grup de pacienți, Fludarabina Teva trebuie administrată cu precauție și numai dacă beneficiul depășește riscul.

Insuficiență renală

Dozele trebuie ajustate pentru pacienții cu funcție renală redusă. Dacă clearance-ul este între 30 și 70 ml/min, doza trebuie redusă la jumătate și trebuie atent monitorizați parametrii hematologici astfel încât să se evalueze toxicitatea. Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.4. Administrarea de Fludarabina Teva este contraindicată (vezi pct. 4.3) la un clearance al creatininei < 30 ml/min (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Fosfatul de fludarabină nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Vârstnici

Deoarece sunt disponibile date limitate privind utilizarea fosfatului de fludarabină la persoanele vârstnice (>75 ani) fosfatul de fludarabină trebuie administrat cu precauție la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4.)

Mod de administrare

Fludarabina Teva trebuie administrată sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei.

Administrarea trebuie făcută strict intravenos. Deși nu au fost raportate reacții locale severe la administrarea paravenoasă, aceasta trebuie evitată.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1 ;
- Insuficiență renală cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min ;
- Anemie hemolitică decompensată ;
- Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neurotoxicitate

În timpul tratamentului cu doze mari de fosfat de fludarabină s-au observat efecte neurologice severe incluzând orbire, comă și deces. Simptomele au apărut după 21-60 de zile de la ultima doză. Această toxicitate la nivelul sistemului nervos central a apărut la 36% dintre pacienții tratați cu doze de 4 ori mai mari (96 mg/m² și zi timp de 5-7 zile) decât doza recomandată în tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC). La pacienții tratați cu dozele recomandate pentru LLC au apărut rar reacții adverse severe la nivelul sistemului nervos central (comă, crize convulsive și agitație) sau mai puțin frecvente (confuzie) (vezi pct. 4.8).

În experiența postcomercializare, apariția neurotoxicității a fost raportată mai devreme sau mai târziu decât în studiile clinice. Nu se cunoaște efectul tratamentului îndelungat cu fosfat de fludarabină asupra sistemului nervos central. Totuși, în anumite studii clinice, pacienții au tolerat dozele recomandate pe durate de tratament relativ lungi, uneori chiar timp de 26 de cicluri.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru semne de reacții adverse neurologice.

Stare generală alterată

Fludarabina Teva trebuie administrată cu precauție și după o atentă evaluare a raportului beneficiu/risc la pacienții cu stare generală de sănătate alterată. Aceste reguli se aplică mai ales în cazul pacienților care prezintă insuficiență medulară severă (trombocitopenie, anemie și/sau granulocitopenie) la pacienții cu imunodeficiență sau la cei cu infecții ”oportuniste” în antecedente.

Mielosupresie

La pacienții tratați cu fosfat de fludarabină au fost raportate mielosupresie severă, anemie marcantă, trombocitopenie și neutropenie.

Într-un studiu de fază I la pacienții cu tumori solide, perioada medie de atingere a deprimării maxime a funcției hematopoietice a fost de 13 zile (3-25 zile) pentru granulocite, iar pentru trombocite de 16 zile (2-32 zile). Majoritatea pacienților au avut funcția hematologică afectată la includerea în studiu, fie de la o boală asociată, fie de la un tratament anterior mielosupresiv. Se poate produce mielosupresie cumulativă. Chiar dacă mielosupresia indusă de chimioterapie este adeseori reversibilă, administrarea fludarabinei necesită monitorizarea atentă a parametrilor hematologici.

Fludarabina Teva este un antineoplazic puternic cu un potențial mare de inducere a reacțiilor adverse. La pacienții tratați trebuie atent urmărit orice simptom al toxicităților hematologice și non-hematologice. Se recomandă ca hemoleucograma cu formulă leucocitară să fie efectuată periodic pentru a preveni apariția anemiei, neutropeniei și trombocitopeniei.

La pacienții adulți au fost raportate câteva cazuri de hipoplazie medulară sau aplazie ce au dus la pancitopenie și uneori la deces. Durata citopeniei semnificative clinic la cazurile raportate a variat de la 2 luni la aproximativ 1 an. Aceste episoade au apărut atât la pacienții anterior tratați, cât și la cei netratați.

Similar altor citostatice, se impune precauție la administrarea fosfatului de fludarabină, când este necesară prelevarea de celule stem hematopoietice.

Transfuzia sanguină și reacția ”grefă contra gazdă”

O reacție posttransfuzională, grefă contra gazdă (reacție determinată de transfuzia limfocitelor imunocompetente la gazdă) a fost observată după transfuzia de sânge neiradiat la pacienții tratați cu fosfat de fludarabină.

A fost raportată frecvent o evoluție letală a acestui simptom. De aceea, pentru a minimiza acest risc, pacienții care au nevoie de transfuzii de sânge și care au fost tratați sau sunt tratați cu fosfat de fludarabină trebuie să primească doar sânge iradiat.

Leziuni neoplazice cutanate

În timpul și după tratamentul cu fosfat de fludarabină a fost raportată o agravare (înrăutățire) sau extindere a unei leziuni dermatologice canceroase preexistente.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală asociat cu tratamentul cu fosfat de fludarabină a fost raportat la pacienții cu leucemie limfocitară cronică cu masă tumorală mare. Deoarece fosfatul de fludarabină determină apariția răspunsului terapeutic chiar din prima săptămână de tratament, o atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu risc de apariție a acestui sindrom.

Tulburări autoimune

În timpul și după tratamentul cu fosfat de fludarabină au fost raportate fenomene autoimune care pun în pericol viața sau chiar letale (de exemplu: anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia autoimună, purpura trombocitopenică, pemfigusul, sindromul Evans) independente de alte boli autoimune în antecedente sau de rezultatul testului Coombs (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților

cu anemie hemolitică, acesta a recidivat la readministrarea fosfatului de fludarabină. La pacienții tratați cu Fludarabina Teva trebuie urmărit atent orice semn de hemoliză. În caz de hemoliză, tratamentul cu Fludarabina Teva trebuie întrerupt.

Tratamentul uzual al anemiei hemolitice autoimune constă în transfuzie sanguină (cu sânge iradiat, a se vedea mai sus) și administrare de corticosteroizi.

Insuficiență renală

Clearance-ul total al principalului metabolit, 2-F-ara-A este direct proporțional cu clearance-ul creatininei indicând excreția renală ca fiind principala cale de eliminare a produsului. Aria de sub curbă (ASC) a 2-F-ara-A este crescută la pacienții cu funcția renală afectată. Datele clinice la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 70ml/min) sunt limitate. Fludarabina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30 și 70 ml/min), doza trebuie redusă până la 50 %, iar pacientul trebuie atent monitorizat (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu fludarabină este contraindicat dacă clearance-ul creatininei <30 ml/min (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Administrarea fosfatului de fludarabină se va face cu precauție la persoanele în vârstă (>75 ani), datele clinice fiind limitate la această categorie de pacienți. La pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste, clearance-ul creatininei trebuie măsurat înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu există date clinice privind utilizarea fludarabinei, de aceea la aceștia tratamentul cu fludarabină nu este recomandat.

Vaccinare

Trebuie evitată folosirea vaccinurilor vii atenuate în timpul și imediat după oprirea tratamentului cu Fludarabina Teva.

Opțiuni de tratament, după terapie inițială cu fludarabină

Se va evita trecerea pacienților care nu au răspuns la tratamentul cu fludarabină la terapia cu clorambucil, deoarece rezistența la fludarabină, presupune același răspuns și la clorambucil.

Excipienți

Fiecare flacon cu fludarabină 50 mg, pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În timpul unui studiu clinic folosind fludarabină în asociere cu pentostatin (deoxicoformicin) pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice refractare s-a observat o incidență crescută a toxicității pulmonare letale. De aceea, nu se recomandă asocierea fludarabinei cu pentostatin.

Dipiridamol și alți inhibitori ai recaptării adenozei pot scădea eficacitatea fludarabinei.

Studiile clinice și experimentale *in vitro* efectuate pe culturi de celule tumorale au arătat, pe durata utilizării fludarabinei în combinație cu citarabina, creșterea concentrației maxime și a expunerii intracelulare pentru citarabina-trifosfat (metabolitul activ al citarabinei) în celulele leucemice. Concentrațiile plasmatice ale citarabinei și rata de eliminare a citarabin-trifosfat nu au fost modificate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele preclinice la șobolani au demonstrat transferul fludarabinei și/sau metaboliților săi prin placentă. Rezultatele studiilor privind toxicitatea embrionară la administrarea intravenoasă la șobolani și iepuri au indicat un potențial embrionar letal și teratogenic la doze terapeutice (vezi pct. 5.3). Sunt disponibile date foarte limitate privind utilizarea fludarabinei în primul trimestru de sarcină.

Fludarabina Teva nu trebuie utilizată pe durata sarcinii, ci numai dacă este absolut necesară (de exemplu în cazuri în care viața este pusă în pericol, nu este disponibil tratament alternativ mai sigur fără a compromite beneficiul terapeutic, tratamentul nu poate fi evitat). Acest medicament este potențial nociv fătului (vezi pct. 4.6 și 5.3). Medicii pot lua în considerare prescrierea fludarabinei numai dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului.

Contracepția

Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se aducă la cunoștință riscul potențial asupra fătului.

În timpul tratamentului și 6 luni după încetarea acestuia, femeile și bărbații aflați în perioada fertilă, trebuie să folosească metode contraceptive (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se știe dacă medicamentul sau metaboliții săi se excretă în laptele matern. Totuși, studiile preclinice au demonstrat că fludarabina și/sau metaboliții săi trec din sângele matern în lapte.

Datorită riscului potențial de reacții adverse grave la administrarea fludarabinei la copii alăptați la sân, fludarabina este contraindicată la mamele care alăptează.

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

Nu s-au efectuat studii privind capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Fludarabina Teva poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită reacțiilor adverse observate: oboseală, stare de slăbiciune, agitație, confuzie, convulsii și tulburări vizuale.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse includ mielosupresie (neutropenie, trombocitopenie și anemie), infecții, inclusiv pneumonie, tuse, febră, astenie, stare de slăbiciune, grețuri, vărsături și diaree. Alte reacții adverse frecvent raportate includ stomatită, mucozită, stare generală de rău, anorexie, edeme, frisoane, neuropatie periferică, tulburări de vedere, și erupții cutanate.

La pacienții tratați cu fosfat de fludarabină au survenit infecții severe cu germeni oportuniști. Au fost raportate cazuri de deces din cauza reacțiilor adverse severe.

Tabelul de mai jos prezintă reacții adverse conform clasificării MedDRA pe aparate sisteme și organe. Frecvențele se bazează pe datele obținute din studii clinice, indiferent de legătura causală cu fludarabina. Reacțiile adverse rare au fost identificate, în principal, în experiența după punerea pe piață.

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	Frecvență necunoscută
---	---------------------------	---------------------------------	---	-------------------------------	-----------------------

Infecții și infestări	Infecții / Infecții oportuniste (cum sunt reactivarea virusurilor latente, de exemplu leucoencefalopatia multifocală progresivă, virusul Herpes zoster, virusul Epstein-Barr) 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, inhibitori ai topoizomerazei 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, hiperfosfatemi		

			e, hipocalcemie)		
Tulburări ale sistemului nervos		Neuropatie periferică	Confuzie	Agitație, convulsii, comă	Hemoragie cerebrală
Tulburări oculare		Tulburări de vedere		Cecitate, nevrită optică, neuropatie optică	
Tulburări cardiace				Insuficiență cardiacă, aritmii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse		Toxicitate pulmonară (incluzând dispnee, fibroză pulmonară, pneumonită)		Hemoragie pulmonară
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, necroliză epidermică toxică (de tip Lyell)	
Tulburări renale și ale căilor urinare					Cistită hemoragică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, fatigabilitate, stare de slăbiciune	Edeme, mucozită, frisoane, stare generală de rău			

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.

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Doze mari de fosfat de fludarabină au fost asociate cu o toxicitate ireversibilă la nivelul sistemului nervos central caracterizată prin orbire întârziată, comă și deces. De asemenea, dozele mari de fosfat de fludarabină sunt asociate cu trombocitopenie și neutropenie severă determinată de mielosupresie. Nu există nici un antidot specific pentru supradozajul acestui medicament. Tratamentul constă în întreruperea administrării fosfatului de fludarabină și administrarea terapiei de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Fludarabina Teva conține fosfat de fludarabină, un analog nucleotid fluorinat al vidarabinei, 9- β -D-arabinofuranoziladenină (ara-A) care este relativ rezistent la deaminarea de către adenozin-deaminază.

Fosfatul de fludarabină este rapid defosforilat la 2F-ara-A care trece în celule, unde este fosforilat la 2F-ara-ATP (trifosfatul activ) de către deoxicitidinkinază. S-a dovedit că acest metabolit inhibă sinteza ADN prin inhibarea ribonucleotid-reductazei, ADN-polimerazei α/δ și ϵ , ADN primazei și ADN ligazei. În plus, fludarabina inhibă ARN polimeraza II și, în consecință, reduce sinteza proteică.

Deși mecanismul de acțiune al 2F-ara-ATP nu este încă elucidat, se presupune că efectele asupra ADN, ARN și asupra sintezei proteice contribuie la inhibarea creșterii celulare având ca factor dominant inhibarea sintezei ADN. În plus, studiile *in vitro* au arătat că expunerea limfocitelor LLC la 2F-ara-A conduce la fragmentarea extinsă a ADN și la moarte celulară, caracteristice apoptozei.

Într-un studiu clinic de fază III la pacienții cu leucemie limfocitară cronică cu celule B netratată, s-au comparat fosfatul de fludarabină și clorambucilul (40 mg/m² timp de 4 săptămâni) la 195, respectiv 199 pacienți. Au fost obținute rate de răspuns global și rate de răspuns complet statistic semnificativ mai mari după tratamentul de primă linie, pentru fosfatul de fludarabină comparativ cu clorambucil (61,1% comparativ cu 37,6%, respectiv 14,9% comparativ cu 3,4%); s-au obținut o durată de răspuns la tratament și un timp până la progresia bolii semnificativ statistic mai lungi la pacienții tratați cu fosfatul de fludarabină (61,1% comparativ cu 37,6% , respectiv 14,9% comparativ cu 3,4%).

Media de supraviețuire la cele două grupuri a fost de 56,1 luni pentru fosfatul de fludarabină și 55,1 luni pentru clorambucil, iar statusul de performanță a prezentat diferențe nesemnificative.

Toxicitățile celor două medicamente au fost comparabile (89,7% pentru fosfatul de fludarabină și 89,9% pentru clorambucil). Deși nu s-au înregistrat diferențe semnificative în cazul toxicităților hematologice ale celor două produse, totuși efecte toxice asupra leucocitelor ($p=0,0054$) și asupra limfocitelor ($p=0,0240$) au fost raportate la o mare parte dintre pacienții tratați cu fosfatul de

fludarabină. Proporția de pacienți care au prezentat greață, vomă și diaree a fost mai mică în cazul fosfatului de fludarabină decât în cazul clorambucilului ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, respectiv, $p < 0,0489$). De asemenea, efectele hepatotoxice au fost raportate într-o proporție semnificativ mai mică în grupul fosfatului de fludarabină ($p = 0,00487$) decât în grupul clorambucilului.

Pacienții care au răspuns inițial la fosfatul de fludarabină, au șansa de a răspunde din nou la monoterapia cu fosfatul de fludarabină.

Un studiu clinic randomizat fosfatul de fludarabină versus ciclofosfamidă, adriamicină și prednisolon (CAP) efectuat la 208 pacienți cu leucemie limfocitară cronică, stadiul Binet B sau C a arătat următoarele rezultate la un subgrup de 103 pacienți anterior tratați: ratele de răspuns global și ratele de răspuns complet au fost mai mari în cazul fosfatului de fludarabină comparativ cu CAP (45% comparativ cu 26% , respectiv, 13% comparativ cu 6%); durata de răspuns și supraviețuirea totală au fost similare pentru fosfatul de fludarabină și CAP. Pe perioada celor 6 luni de tratament, numărul de decese înregistrat a fost de 9 în cazul fosfatului de fludarabină și 4 în cazul CAP.

Analizele ulterioare, care au utilizat datele din primele 6 luni după începerea tratamentului, au arătat o diferență între curbele de supraviețuire ale fosfatului de fludarabină și CAP, în favoarea CAP în cadrul subgrupului de pacienți cu leucemie limfocitară cronică stadiul Binet C anterior tratați.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

• Farmacocinetica plasmatică și urinară a fludarabinei (2-F-ara-A)

Proprietățile farmacocinetice ale fludarabinei (2F-ara-A) au fost studiate atât după administrarea intravenoasă în bolus și perfuzarea pe durată scurtă, cât și după administrarea în perfuzie continuă a fosfatului de fludarabină (2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP este un promedicament hidrosolubil, care în organismul uman este rapid și complet defosforilat la fludarabină nucleozid (2F-ara-A). După administrarea în perfuzie a unei doze unice de 25 mg/m^2 2F-ara-AMP timp de 30 de minute, 2F-ara-A atinge o concentrație plasmatică maximă de $3,5\text{-}3,7 \mu\text{M}$ la terminarea administrării. După a cincea doză, concentrațiile 2F-ara-A au arătat o acumulare moderată atingând valorile de $4,4\text{-}4,8 \mu\text{M}$ la sfârșitul perfuzării. În timpul tratamentului de 5 zile, concentrațiile plasmatică ale 2F-ara-A au crescut de aproximativ două ori. O acumulare a 2F-ara-A după mai multe cicluri de tratament poate fi exclusă.

După atingerea concentrației plasmatică maxime, concentrațiile descresc trifazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 5 minute, un timp de înjumătățire plasmatică intermediară de 1-2 ore și un timp de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 20 ore.

O comparație între studiile de farmacocinetică ale 2F-ara-A au arătat o medie a clearance-ului plasmatic total (CL) de $79 + 40 \text{ ml/min/m}^2$ ($2,2 + 1,2 \text{ ml/min/kg}$) și un volum mediu de distribuție (V_{ss}) de $83 + 55 \text{ l/m}^2$ ($2,4 + 1,6 \text{ l/kg}$). S-a observat o mare variabilitate interindividuală.

Concentrațiile plasmatică ale 2F-ara-A și ariile de sub curbă cresc într-un mod liniar cu doza, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatic, clearance-ul și volumul de distribuție rămân constante independent de doză, indicând o farmacocinetică liniară a dozei.

Apariția neutropeniei și modificările hematocritului indică faptul că toxicitatea fosfatului de fludarabină asupra hematopoezei este dependentă de doză.

Fludarabina se elimină preponderent pe cale renală, 40-60% din doza administrată fiind eliminată prin urină.

Studii la animale efectuate cu fludarabină marcată, $^3\text{H-2F-araAMP}$, au arătat ca substanța marcată radioactiv se excretă total în urină.

Un alt metabolit, 2F-ara-hipoxantina, care este metabolitul principal la câine, a fost găsit în cantități mici la om.

La pacienții cu funcția renală alterată s-a observat o reducere a clearance-ului total, indicând necesitatea reducerii dozei. Studiile *in vitro* nu au evidențiat o legare în proporție mai mare de proteinele plasmatică umane a 2F-ara-A.

- **Farmacocinetica celulară a trifosfatului de fludarabină**

2F-ara-A este transportat activ în celulele leucemice, unde este refosforilată la monofosfat și, apoi, la di- și trifosfat. Trifosfatul 2F-ara-ATP este metabolitul intracelular principal și singurul metabolit care prezintă activitate citotoxică.

Concentrațiile maxime ale 2F-ara-ATP în limfocitele leucemice la pacienții cu leucemie limfocitară cronică au fost observate în medie la 4 ore și au arătat o mare variabilitate, cu o concentrație plasmatică medie de aproximativ 20 μM.

Concentrațiile 2F-ara-ATP la nivelul celulelor leucemice au fost întotdeauna considerabil mai mari decât concentrațiile plasmatică, acest lucru indicând o acumulare la locurile țintă.

Incubarea *in vitro* a limfocitelor leucemice a arătat o relație liniară între expunerea extracelulară la 2F-ara-A (funcție de concentrația 2F-ara-A și perioada de incubare) și creșterea concentrației intracelulare a 2F-ara-A. Eliminarea 2F-ara-ATP din celulele țintă se face cu un timp de înjumătățire de 15 și 23 de ore.

Nu s-a dovedit că există o corelație între farmacocinetica 2F-ara-A și eficacitatea tratamentului.

5.3 Date preclinice de siguranță

În timpul studiilor de toxicitate acută cu doză unică, fosfatul de fludarabină a produs intoxicații severe și deces, la doze de 100 de ori mai mari decât doza terapeutică. Au fost afectate, ca în cazul oricărui compus citotoxic, măduva osoasă, organele limfatice, mucoasa gastro-intestinală, rinichii și organele genitale masculine. Au fost observate reacții adverse severe la doze apropiate de cele terapeutice (de 3-4 ori mai mari), inclusiv neurotoxicitate severă care a avut în unele cazuri o evoluție letală (vezi pct. 4.9).

Studii de toxicitate sistemică cu doze repetate, au arătat aceleași efecte asupra țesuturilor cu proliferare rapidă, la doze mai mari decât doza minimă. Severitatea manifestărilor morfologice crește în funcție de doză și de perioada de expunere la medicament, dar modificările sunt în general reversibile.

Deși experiența terapeutică a fludarabinei a arătat un profil toxicologic la om comparabil cu cel de la animale, totuși la om s-au observat în plus câteva reacții adverse cum ar fi neurotoxicitatea (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiile de embriotoxicitate au arătat că fosfatul de fludarabină are efect teratogen la animale.

Având în vedere atât diferențele mici între dozele teratogene la animale și dozele terapeutice umane cât și analogia cu alți antimetaboliți care se presupune că interferă cu procesul de diferențiere celulară, utilizarea fludarabinei prezintă un risc crescut de efecte teratogene la om (vezi pct. 4.6).

In vitro, fosfatul de fludarabină a produs aberații cromozomiale în timpul testelor citogenetice. De asemenea, fosfatul de fludarabină a determinat modificări ale ADN-ului în timpul testelor de schimb al cromatidei surori.

Testele micronucleilor, *in vivo* la șoarece, au arătat că fosfatul de fludarabină a crescut concentrațiile micronucleilor. Totuși, testele de mutagenitate și testele asupra celulelor germinale testiculare la

șoarece au avut rezultate negative. Deși potențialul mutagenic a fost demonstrat în celulele somatice, în celulele germinative nu a fost demonstrat.

Acțiunea cunoscută a fludarabinei la nivelul ADN-ului precum și rezultatele testelor de mutagenitate stau la baza explicării potențialului tumorigen al fludarabinei. Niciun studiu non-clinic privind potențialul tumorigen al fludarabinei nu a fost efectuat, de aceea riscul de apariție al tumorilor secundare în timpul tratamentului cu fludarabină poate fi exclusiv verificat din datele epidemiologice.

În timpul studiilor non-clinice, la administrarea intravenoasă, nu a apărut nicio iritație locală severă. Chiar în cazuri de injecție accidentală paravenoasă, intraarterial și intramuscular, a unei soluții apoase conținând 7,5 mg fosfat de fludarabină/ml, nu a apărut nici o iritație locală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Hidroxid de sodiu 1N (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 4 ani

Soluția reconstituită: A se utiliza imediat după preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră cu capacitate 5 ml, cu dop de cauciuc bromobutitic și capac metalic (aluminiu), cu disc de polipropilenă.

Fiecare flacon conține 50 mg fosfat de fludarabină sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Reconstituire

Fludarabina Teva trebuie preparată pentru utilizare parenterală prin adăugare în condiții aseptice de apă sterilă pentru preparate injectabile. Când se reconstituie cu 2 ml de apă pentru preparate injectabile, pulberea trebuie să se dizolve complet în 15 secunde sau mai puțin. Fiecare ml de soluție reconstituită va conține 25 mg fosfat de fludarabină, manitol, și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului la 7,7. Pentru produsul finit pH-ul variază de la 7,2 – 8,2.

Diluire

Doza recomandată (calculată în funcție de suprafața corporală a fiecărui pacient) va fi extrasă în seringă.

Pentru administrarea intravenoasă în bolus, această doză va fi apoi diluată cu 10 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%. Pentru administrarea în perfuzie, doza recomandată va fi diluată cu 100 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% și administrată în aproximativ 30 de minute. Fosfatul de fludarabină nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Verificare înainte de utilizare

Soluția reconstituită este limpede și incoloră. Soluția reconstituită trebuie verificată vizual înainte de utilizare. Pot fi utilizate numai soluțiile limpezi, fără particule. Fludarabina Teva nu trebuie utilizată dacă recipientul de ambalare este defect.

Măsuri de protecție

Femeile gravide din personal nu trebuie să manevreze acest medicament.

Procedurile pentru utilizare în siguranță trebuie urmate în concordanță cu cerințele locale pentru medicamente citotoxice. Trebuie prudență în administrarea și prepararea soluției de Fludarabina Teva. Utilizarea mănușilor de latex și ochelarilor de protecție este recomandată pentru a evita expunerea în caz de spargere a flaconului sau alte scurgeri accidentale.

Dacă soluția vine în contact cu pielea sau cu membranele mucoase, zona afectată trebuie bine spălată cu apă și săpun. În eventualitatea contactului cu ochii, clățiți-i atent cu o cantitate mare de apă. Trebuie evitată expunerea prin inhalare.

Acest medicament este pentru o singură administrare.

Orice cantitate de produs neutilizată sau deșeu trebuie distrus conform procedurilor locale pentru medicamentele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11989/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .