**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

# 1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fludara 50 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή για διάλυμα προς έγχυση.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg φωσφορική φλουνταραμπίνη.

1 ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 25 mg φωσφορική φλουνταραμπίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

## Κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή για διάλυμα προς έγχυση

Λευκό λυόφιλο για ανασύσταση.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Αγωγή της β-κυτταρικής χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (CLL) σε ασθενείς με επάρκεια αποθεμάτων μυελού των οστών.

Η θεραπεία πρώτης γραμμής με το Fludara πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, στάδια Rai ΙΙΙ/ΙV (στάδιο C κατά Binet) ή στάδια Rai I/II (στάδιο A/B κατά Binet), κατά τα οποία ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα, σχετιζόμενα με τη νόσο ή ενδείξεις προϊούσας νόσου.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

* Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg φωσφορικής φλουνταραμπίνης/m² επιφάνειας σώματος, που χορηγείται καθημερινά για διάστημα 5 διαδοχικών ημερών και κάθε 28 ημέρες, ενδοφλεβίως. Το περιεχόμενο του κάθε φιαλιδίου πρέπει να ανασυσταθεί με 2 ml ενέσιμο νερό. Το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 25 mg φωσφορικής φλουνταραμπίνης ανά ml (βλ. επίσης παράγραφο 6.6).

Η απαιτούμενη δόση (που υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς) του ανασυσταθέντος διαλύματος αναρροφάται σε μια σύριγγα. Για εφάπαξ (bolus) ενδοφλέβια ένεση, η δόση αυτή αραιώνεται περαιτέρω με 10 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %). Εναλλακτικά, όταν πρόκειται να γίνει έγχυση, η αντλούμενη σε σύριγγα απαιτούμενη δόση μπορεί να αραιωθεί σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και να χορηγηθεί με έγχυση σε διάστημα περίπου 30 λεπτών.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την επιτυχία της θεραπείας και την ανεκτικότητα στο φάρμακο.

Σε ασθενείς με CLL, το Fludara πρέπει να χορηγείται μέχρι την επίτευξη της βέλτιστης ανταπόκρισης (πλήρης ή μερική ύφεση, συνήθως 6 κύκλοι) και στη συνέχεια η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται.

Ειδικές ομάδες ασθενών

• Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εάν η τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης είναι μεταξύ 30 και 70 ml/min, η δόση πρέπει να μειώνεται έως και κατά 50% και θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η αιματολογική εικόνα, ώστε να εκτιμηθεί η τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του Fludara αντενδείκνυται όταν η τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης είναι <30 ml/min (βλ. παράγραφο 4.3).

* Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Fludara σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το Fludara πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών.

• Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fludara σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, η χρήση του Fludara σε παιδιά δεν συνιστάται.

* Ηλικιωμένοι ασθενείς

Επειδή τα στοιχεία για τη χρήση του Fludara σε ηλικιωμένα άτομα (> 75 ετών) είναι περιορισμένα, η χορήγηση του Fludara στους συγκεκριμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, πρέπει να μετράται η κάθαρση κρεατινίνης, βλ. «Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 4.4.

Μέθοδος χορήγησης

Το Fludara πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρό που έχει τα προσόντα και την εμπειρία χορήγησης αντινεοπλασματικών θεραπειών.

Συνιστάται εντόνως ότι το Fludara θα πρέπει να χορηγείται μόνο ενδοφλέβια. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου το Fludara χορηγήθηκε παραφλεβικά και προκάλεσε σοβαρές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλα αυτά, η άσκοπη παραφλεβική χορήγηση του Fludara πρέπει να αποφεύγεται.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν την χορήγηση βλέπε την παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα,
* Νεφρική δυσλειτουργία με τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης < 30 ml/min,
* Μη-αντιρροπούμενη αιμολυτική αναιμία,
* Γαλουχία

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

* Μυελοκαταστολή

Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, ιδίως αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία, αναφέρθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Fludara. Σε μια ενδοφλέβια μελέτη Φάσης Ι που διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με συμπαγείς όγκους, το διάμεσο χρονικό διάστημα για την επίτευξη των ελάχιστων τιμών ήταν 13 ημέρες (από 3 μέχρι 25 ημέρες) όσον αφορά τα κοκκιοκύτταρα και 16 ημέρες (από 2 μέχρι 32 ημέρες) όσον αφορά τα αιμοπετάλια. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνιζαν αιματολογικές διαταραχές κατά την έναρξη της χορήγησης, είτε ως αποτέλεσμα της νόσου, είτε ως αποτέλεσμα προηγούμενης μυελοκατασταλτικής θεραπείας.

Μπορεί να παρατηρηθεί αθροιστική μυελοκαταστολή. Παρόλο που η μυελοκαταστολή που προκαλείται από χημειοθεραπεία είναι συχνά αντιστρεπτή, η χορήγηση της φωσφορικής φλουνταραμπίνης απαιτεί προσεκτική αιματολογική παρακολούθηση.

Η φωσφορική φλουνταραμπίνη είναι ένας ισχυρός αντινεοπλασματικός παράγοντας με ενδεχόμενες σημαντικές τοξικές παρενέργειες. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις αιματολογικής και μη-αιματολογικής τοξικότητας. Συνιστάται η περιοδική αξιολόγηση του περιφερικού αίματος για την ανίχνευση της ανάπτυξης αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας.

Σε ενήλικες ασθενείς αναφέρθηκαν αρκετές περιπτώσεις υποπλασίας τριών σειρών ή απλασίας του μυελού των οστών με αποτέλεσμα πανκυτταροπενία, οι οποίες ορισμένες φορές ήταν μοιραίες. Η διάρκεια της κλινικά σημαντικής κυτταροπενίας στις αναφερθείσες περιπτώσεις κυμαίνεται από περίπου 2 μήνες σε περίπου 1 έτος. Αυτά τα επεισόδια παρουσιάστηκαν τόσο σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία όσο και σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία.

Όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, πρέπει να δίνεται προσοχή με τη φωσφορική φλουνταραμπίνη στην περίπτωση νέας συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

* Αυτοάνοσες διαταραχές

Κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπευτική αγωγή με το Fludara αναφέρθηκαν φαινόμενα αυτοανοσίας (βλ. παράγραφο 4.8), απειλητικά για τη ζωή έως και θανατηφόρα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη αυτοάνοσων διαδικασιών στο ιστορικό του ασθενούς ή από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας Coombs. Η πλειοψηφία των ασθενών που έχουν παρουσιάσει αιμολυτική αναιμία, παρουσίασαν υποτροπή της αιμόλυσης, όταν τους επαναχορηγήθηκε το Fludara. Οι ασθενείς, στους οποίους χορηγείται το Fludara, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση αιμόλυσης.

Σε περίπτωση αιμόλυσης συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με το Fludara. Τα πιο συνηθισμένα μέτρα στην περίπτωση της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας είναι η μετάγγιση αίματος (ακτινοβολημένου, βλέπε πιο κάτω) και η χορήγηση αδρενοκορτικοειδών.

* Νευροτοξικότητα

Η επίδραση της χρόνιας χορήγησης του Fludara στο κεντρικό νευρικό σύστημα δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, οι ασθενείς έχουν ανεχθεί τη συνιστώμενη δόση, στα πλαίσια ορισμένων μελετών για σχετικά μακρόχρονη θεραπεία (για μέχρι και 26 κύκλους θεραπείας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις νευρολογικών ενεργειών.

Όταν χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις σε μελέτες που διεξήχθησαν για την ανεύρεση της πλέον κατάλληλης δόσης σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, το ενδοφλέβιο Fludara σχετίσθηκε με σοβαρές νευρολογικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν τύφλωση, κώμα και θάνατο. Τα συμπτώματα εμφανίστηκαν από 21 έως 60 ημέρες από την τελευταία δόση. Αυτή η σοβαρή τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος παρατηρήθηκε στο 36% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια θεραπεία με δόσεις περίπου τέσσερις φορές υψηλότερες (96 mg/m² ημερησίως για διάστημα 5 – 7 ημερών) από τη δόση που συνιστάται για τη θεραπεία της CLL. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις που κυμάνθηκαν μέσα στα όρια της συνιστώμενης δοσολογίας για τη θεραπεία της CLL, σοβαρή τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος εμφανίστηκε σπάνια (κώμα, επιληπτικές κρίσεις και διέγερση) ή όχι συχνά (σύγχυση) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Στην εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου, η νευροτοξικότητα αναφέρθηκε ότι παρουσιάζεται νωρίτερα ή αργότερα από ότι στις κλινικές δοκιμές.

* Σύνδρομο λύσης όγκου

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί σε ασθενείς με CLL, οι οποίοι παρουσιάζουν εκτεταμένους σε μέγεθος όγκους. Δεδομένου ότι το Fludara μπορεί να προκαλέσει ανταπόκριση ακόμα και μέσα στην πρώτη εβδομάδα της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθούν προληπτικά μέτρα στους ασθενείς που εμφανίζουν κίνδυνο για ανάπτυξη της επιπλοκής αυτής.

* Σχετιζόμενη με μετάγγιση νόσος "μοσχεύματος έναντι ξενιστή"

Μετά από μετάγγιση μη-ακτινοβολημένου αίματος σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή με Fludara παρατηρήθηκε αντίδραση τύπου "μοσχεύματος έναντι ξενιστή" (graft-versus-host, αντίδραση από τα μεταγγισθέντα, ανοσολογικά ενεργά λεμφοκύτταρα έναντι του ξενιστή). Ως συνέπεια της αντίδρασης αυτής αναφέρθηκε με μεγάλη συχνότητα θανατηφόρος έκβαση της νόσου. Συνεπώς, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης της σχετιζόμενης με μετάγγιση νόσου "μοσχεύματος έναντι ξενιστή", σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται μετάγγιση κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπευτική αγωγή με Fludara θα πρέπει να γίνεται χρήση μόνο ακτινοβολημένων προϊόντων αίματος.

* Καρκίνος του δέρματος

Η επιδείνωση ή έξαρση προϋπαρχουσών βλαβών καρκίνου του δέρματος, καθώς και η νέα εμφάνιση καρκίνου του δέρματος αναφέρθηκε σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Fludara.

* Κακή κατάσταση υγείας

Σε ασθενείς με κακή κατάσταση υγείας, το Fludara πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική στάθμιση της σχέσης οφέλους/ κινδύνου. Αυτό ισχύει κυρίως για ασθενείς με σοβαρή βλάβη της λειτουργίας του μυελού των οστών (θρομβοπενία, αναιμία και/ή κοκκιοκυτταροπενία), με ανοσολογική ανεπάρκεια ή με ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων.

* Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνολική κάθαρση του κύριου μεταβολίτη του πλάσματος, της 2F-ara-A, από το σώμα δείχνει συσχέτιση με την κάθαρση κρεατινίνης, υποδηλώνοντας έτσι τη σπουδαιότητα της νεφρικής οδού απέκκρισης για την απομάκρυνση της ένωσης. Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία επέδειξαν αυξημένη ολική έκθεση του σώματος (AUC της 2F-ara-A). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά στοιχεία για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 70 ml/min).

Το Fludara πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 70 ml/min), η δόση πρέπει να μειωθεί κατά έως 50 % και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία με Fludara αντενδείκνυται εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι < 30 ml/min (βλ. παράγραφο 4.3).

* Ηλικιωμένοι

Επειδή τα υπάρχοντα στοιχεία από τη χρήση του Fludara σε ηλικιωμένους (> 75 ετών) ασθενείς είναι περιορισμένα, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Fludara σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 4.2).

Η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να μετράται σε ασθενείς άνω των 65 ετών πριν την έναρξη της θεραπείας, βλ. «Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια» και παράγραφο 4.2.

* Κύηση

Το Fludara δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο (π.χ. απειλητική για τη ζωή κατάσταση, μη-διαθέσιμη ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία χωρίς ελάττωση του θεραπευτικού οφέλους, θεραπεία που δεν μπορεί να αποφευχθεί). Το Fludara μπορεί δυνητικά να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη (δείτε παραγράφους 4.6 και 5.3). Οι συνταγογραφούντες θα πρέπει να εξετάζουν τη χρήση του Fludara, μόνο αν τα πιθανά οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες όσο βρίσκονται σε θεραπεία με Fludara.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να πληροφορούνται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο

* Αντισύλληψη

Γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία και οι γόνιμοι άρρενες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια και τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (δείτε παράγραφο 4.6).

* Εμβολιασμός

Κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Fludara, πρέπει να αποφεύγεται εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς οργανισμούς.

* Επιλογές συνέχισης θεραπείας μετά από αρχική θεραπεία με Fludara

Η μεταπήδηση των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία με Fludara σε θεραπεία με χλωραμβουκίλη πρέπει να αποφεύγεται, διότι οι περισσότεροι ασθενείς που κατέστησαν ανθεκτικοί στο Fludara έχουν δείξει ανθεκτικότητα και στη χλωραμβουκίλη.

* Έκδοχα

Κάθε φιαλίδιο με Fludara 50 mg κόνις για παρασκευή διαλύματος για ένεση/έγχυση

περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), ουσιαστικά δηλαδή είναι «ελεύθερο νατρίου».

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία χορηγήθηκε ενδοφλέβια Fludara σε συνδυασμό με πεντοστατίνη (deoxycoformycin) για τη θεραπεία ανθεκτικής χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (CLL), παρατηρήθηκε απαράδεκτα υψηλή συχνότητα εμφανίσεως θανατηφόρας πνευμονικής τοξικότητας. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η χορήγηση του Fludara σε συνδυασμό με πεντοστατίνη.

Η διπυριδαμόλη και άλλοι αναστολείς της πρόσληψης αδενοσίνης ενδέχεται να μειώσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του Fludara.

Κλινικές μελέτες και πειράματα in vitro κατέδειξαν ότι, *κατά τη διάρκεια* της χρήσης του Fludaraσε συνδυασμό με κυταραμπίνη, η μέγιστη ενδοκυτταρική συγκέντρωση και η ενδοκυτταρική έκθεση στην Ara-CTP (ενεργός μεταβολίτης της κυταραμπίνης) *αυξήθηκε* σε λευχαιμικά κύτταρα. Οι συγκεντρώσεις της Αra-C και ο ρυθμός απέκκρισης της Αra-CΤΡ δεν επηρεάστηκαν.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

* Γονιμότητα

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να πληροφορούνται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Οι σεξουαλικά ενεργοί άντρες και γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια (έως και 6 μήνες μετά) τη θεραπεία (δείτε παράγραφο 4.4).

* Κύηση

Προκλινικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν μεταφορά του Fludara και/ή των μεταβολιτών του μέσω του πλακούντα.Τα αποτελέσματα μελετών ενδοφλέβιας εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν εμβρυοθανατηφόρο και τερατογόνο δυναμικό στις θεραπευτικές δόσεις (δείτε παράγραφο 5.3).

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία για τη χρήση του Fludara σε εγκύους γυναίκες κατά το πρώτο τρίμηνο.

Το Fludara δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο (π.χ απειλητική για τη ζωή. κατάσταση, μη-διαθέσιμη ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία χωρίς ελάττωση θεραπευτικού οφέλους, θεραπεία που δεν μπορεί να αποφευχθεί). Το Fludara μπορεί δυνητικά να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη. Οι συνταγογραφούντες θα πρέπει να εξετάζουν την χρήση του Fludara, μόνο αν τα πιθανά οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

* Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο αυτό ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις από προκλινικά δεδομένα ότι η φωσφορική φλουνταραμπίνη και οι μεταβολίτες της μεταφέρονται από το μητρικό αίμα στο γάλα.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του Fludara σε βρέφη που θηλάζουν, το Fludara αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες (δείτε παράγραφο 4.3).

**4.7 Eπίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Fludara μπορεί να μειώσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών, καθώς έχουν παρατηρηθεί π.χ. κόπωση, αδυναμία οπτικές διαταραχές, σύγχυση, διέγερση και επιληπτικές κρίσεις.,

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Με βάση την εμπειρία από τη χρήση του Fludara, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία), λοίμωξη συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, βήχα, πυρετό, κόπωση, αδυναμία, ναυτία, έμετο και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συχνά περιλαμβάνουν ρίγη, οίδημα, κακουχία, περιφερική νευροπάθεια, διαταραχές της όρασης, ανορεξία, βλεννογονίτιδα, στοματίτιδα και δερματικό εξάνθημα. Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές περιστασιακές λοιμώξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Fludara. Περιπτώσεις θανάτου σαν συνέπεια σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν αναφερθεί.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (MedDRA SOCs). Οι συχνότητες βασίζονται σε δεδομένα κλινικών μελετών, ανεξάρτητα από την πιθανή συσχέτισή τους με το Fludara. Οι σπάνιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έγιναν γνωστές κυρίως από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

| **Κατηγορία οργάνου συστήματος** | **Πολύ συχνές**  ≥1/10 | **Συχνές**  ≥ 1/100 έως <1/10 | **Όχι συχνές**  ≥ 1/1000 έως <1/100 | **Σπάνιες**  ≥1/10.000 έως <1/1000 | **Όχι γνωστές** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | Λοιμώξεις/ Περιστασιακές λοιμώξεις (όπως επανενεργοποίηση λανθανόντων ιών,  π.χ. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, Ιός του έρπητα ζωστήρα, Ιός Epstein-Barr),  Πνευμονία |  |  | Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (σχετιζόμενη με EBV) |  |
| **Νεοπλάσματα, καλοήθη, κακοήθη και μη-καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)** |  | Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και Οξεία μυελοειδής λευχαιμία  (κυρίως σχετιζόμενη με προηγούμενη, ταυτόχρονη ή επακόλουθη θεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες, αναστολείς τοποϊσομεράσης ή ακτινοβολία) |  |  |  |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | Ουδετεροπενία,  Αναιμία,  Θρομβοπενία | Μυελοκαταστολή |  |  |  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |  |  | Αυτοάνοση διαταραχή  (συμπεριλαμβαν.  Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία,  Σύνδρομο του Evans,  Θρομβοπενική πορφύρα,  Επίκτητη αιμοφιλία, Πέμφιξ) |  |  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** |  | Ανορεξία | Σύνδρομο λύσης όγκου  (συμπεριλαμβαν.  Νεφρική ανεπάρκεια, Μεταβολική οξέωση, Υπερκαλιαιμία, Υποκαλιαιμία, Υπερουριχαιμία, Αιματουρία,  Παρουσία κρυστάλλων ουρικών αλάτων στα ούρα,  Υπερφωσφαταιμία) |  |  |
| **Διαταραχές του νευρικού**  **συστήματος** |  | Περιφερική νευροπάθεια | Σύγχυση | Κώμα,  Επιληπτικές κρίσεις,  Διέγερση | Εγκεφαλική αιμορραγία |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** |  | Διαταραχή της όρασης |  | Τύφλωση,  Οπτική νευρίτιδα,  Οπτική νευροπάθεια |  |
| **Καρδιακές διαταραχές** |  |  |  | Καρδιακή ανεπάρκεια,  Αρρυθμία |  |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | Βήχας |  | Πνευμονική τοξικότητα  (συμπεριλαμβαν. Πνευμονική ίνωση, Πνευμονίτιδα, Δύσπνοια) |  | Πνευμονική αιμορραγία |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | Έμετος,  Διάρροια,  Ναυτία | Στοματίτιδα | Γαστρεντερική αιμορραγία,  Μη-φυσιολογικά παγκρεατικά ένζυμα |  |  |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** |  |  | Μη-φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα |  |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** |  | Εξάνθημα |  | Καρκίνος του δέρματος,  Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (τύπου Lyell), Σύνδρομο Stevens- Johnson |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  |  |  |  | Αιμορραγική κυστίτιδα |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | Πυρετός,  Κόπωση,  Αδυναμία | Οίδημα,  Βλεννογονίτιδα,  Ρίγη,  Κακοδιαθεσία |  |  |  |

Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερο όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας που αναφέρεται. Συνώνυμα ή σχετιζόμενες καταστάσεις δεν παρατίθενται, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη. Η αντιπροσώπευση των όρων των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στο MedDra έκδοση 12.0.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Οι υψηλές δόσεις του Fludara έχουν σχετισθεί με μη-αναστρέψιμη τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος, που χαρακτηρίζονται από όψιμη τύφλωση, κώμα και θάνατο. Οι υψηλές δόσεις σχετίζονται επίσης και με σοβαρή θρομβοκυτοπενία και ουδετεροπενία εξαιτίας της μυελοκαταστολής.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία από Fludara. Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου, καθώς και υποστηρικτική θεραπεία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανάλογα της πουρίνης

Κωδικός ATC: L01B B05

Το Fludara περιέχει φωσφορική φλουνταραμπίνη, ένα υδατοδιαλυτό φθοριούχο ανάλογο νουκλεοτιδίου του αντιικού παράγοντα βινταραμπίνη, 9-β-D-αραβινοφουρανοσυλαδενίνη (ara-A), που είναι σχετικά ανθεκτική στην απαμίνωση από απαμινάση αδενοσίνης.

Η φωσφορική φλουνταραμπίνη αποφωσφορυλιώνεται ταχέως σε 2F-ara-A, η οποία προσλαμβάνεται από τα κύτταρα και στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται ενδοκυτταρικά από τη δεσοξυκυτιδινοκινάση προς το ενεργό τριφωσφορικό άλας, το 2-F-ara-ATP. Ο μεταβολίτης αυτός δείχθηκε ότι αναστέλλει τη ρεδουκτάση των ριβονουκλεοτιδίων, την DNA πολυμεράση α/δ και ε, την DNA πριμάση και την DNA λιγάση, αναστέλλοντας έτσι τη σύνθεση του DNA. Ακόμη λαμβάνει χώρα μερική αναστολή της RNA πολυμεράσης ΙΙ και κατά συνέπεια μείωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης.

Παρόλο που ορισμένα σημεία του μηχανισμού δράσης του 2-F-ara-ATP δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί, υποτίθεται ότι οι επιδράσεις στη σύνθεση DNA, RNA και πρωτεϊνών συνεισφέρουν στην αναστολή της ανάπτυξης των κυττάρων, με κυρίαρχο παράγοντα την αναστολή της σύνθεσης του DNA. Επιπλέον, μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η έκθεση λεμφοκυττάρων χρόνιας λεμφοκυτταρικής αναιμίας (CLL) σε 2F-ara-A πυροδοτεί την εκτεταμένη κατάτμηση του DNA και κυτταρικό θάνατο, χαρακτηριστικό της απόπτωσης.

Σε μια κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ σε ασθενείς με β-κυτταρική χρόνια λεμφοκυτταρική αναιμία, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, έγινε σύγκριση της θεραπείας με Fludara έναντι της χλωραμβουκίλης (40 mg/m2 κάθε 4 εβδομάδες) σε 195 και 199 ασθενείς αντίστοιχα και διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα αποτελέσματα: στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά, συνολικής και πλήρους ανταπόκρισης μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής με Fludara σε σύγκριση με τη χλωραμβουκίλη (61,1% έναντι 37,6% και 14,9% έναντι 3,4% αντίστοιχα). Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης (19 έναντι 12,2 μηνών) και χρόνου εξέλιξης της νόσου (17 έναντι 13,2 μηνών) για τους ασθενείς που έλαβαν το Fludara. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών των δυο ομάδων ήταν 56,1 μήνες για το Fludara και 55,1 μήνες για την χλωραμβουκίλη. Μη-σημαντική επίσης διαφορά παρατηρήθηκε και στη λειτουργική κατάσταση. Το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τοξικότητα ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Fludara (89,7%) και εκείνων που έλαβαν χλωραμβουκίλη (89,9%). Ενώ η διαφορά στη συνολική επίπτωση της αιματολογικής τοξικότητας δεν υπήρξε σημαντική μεταξύ των δυο θεραπευτικών ομάδων, σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά στην ομάδα του Fludara εμφάνισαν τοξικότητα στα λευκά αιμοσφαίρια (p=0,0054) και στα λεμφοκύτταρα (p=0,0240) σε σχέση με την ομάδα της χλωραμβουκίλης. Τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν ναυτία, έμετο και διάρροια ήταν σημαντικά χαμηλότερα για το Fludara (p<0,0001, p<0,0001 και p=0,0489 αντίστοιχα) από ότι για τη χλωραμβουκίλη. Ηπατική τοξικότητα αναφέρθηκε σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών (p=0,0487) στην ομάδα του Fludara από ότι στην ομάδα της χλωραμβουκίλης.

Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται αρχικά στο Fludara έχουν πιθανότητα να ανταποκριθούν εκ νέου σε μονοθεραπεία με Fludara.

Μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη του Fludara έναντι του συνδυασμού CAP (κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη και πρεδνιζόνη), σε 208 ασθενείς με CLL σε στάδιο Β ή C κατά Binet, ανέδειξε τα ακόλουθα αποτελέσματα στην υποομάδα των 103 ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως άλλη θεραπευτική αγωγή: το ποσοστό της ολικής ανταπόκρισης και της πλήρους ανταπόκρισης ήταν υψηλότερο για το Fludara σε σύγκριση με το συνδυασμό CAP (45% έναντι 26% και 13% έναντι 6% αντίστοιχα), η διάρκεια της ανταπόκρισης και το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν παρόμοια και με τις δύο φαρμακευτικές αγωγές (Fludara /CAP). Μέσα στο συμφωνημένο χρονικό διάστημα της θεραπείας των 6 μηνών, ο αριθμός των θανάτων ήταν 9 (Fludara) έναντι 4 (CAP).

Post-hoc αναλύσεις, κάνοντας χρήση μόνο των δεδομένων μέχρι και 6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας, ανέδειξαν μία διαφοροποίηση στις καμπύλες επιβίωσης του Fludara και του συνδυασμού CAP, προς όφελος του συνδυασμού CAP, στην υποομάδα των ασθενών σε στάδιο C κατά Binet, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως άλλη θεραπευτική αγωγή.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουνταραμπίνης (2F-ara-A) στο πλάσμα και στα ούρα*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουνταραμπίνης (2F-ara-A) μελετήθηκαν μετά από ενδοφλέβια χορήγηση με ταχεία εφάπαξ (bolus) ένεση και βραχεία έγχυση, καθώς και μετά από συνεχή έγχυση και μετά από δοσολογία από του στόματος της φωσφορικής φλουνταραμπίνης (Fludara, 2F-ara-AMP).

Δεν βρέθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ της φαρμακοκινητικής της 2F-ara-A και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής στους καρκινοπαθείς.

Εντούτοις, η εμφάνιση μεταβολών στην ουδετεροπενία και τον αιματοκρίτη έδειξαν ότι η κυτταροτοξικότητα της φωσφορικής φλουνταραμπίνης καταστέλλει δοσοεξαρτώμενα την αιμοποίηση.

1. Κατανομή και μεταβολισμός

Η 2F-ara-AMP είναι ένα υδατοδιαλυτό προφάρμακο της φλουνταραμπίνης (2F-ara-A), το οποίο στον ανθρώπινο οργανισμό μετατρέπεται με αποφωσφορυλίωση ταχέως και καθ’ ολοκληρία στο νουκλεοσίδιο φλουνταραμπίνη(-2F-ara-A).

Ένας άλλος μεταβολίτης, η 2F-ara-υποξανθίνη, η οποία αντιπροσωπεύει τον κύριο μεταβολίτη στον σκύλο, παρατηρήθηκε σε ανθρώπους μόνο σε μικρή έκταση.

Ύστερα από εφάπαξ έγχυση 25 mg 2F-ara-AMP ανά m2 σε ασθενείς με CLL για 30 λεπτά, η συγκέντρωση της 2F-ara-A στο πλάσμα έφτασε σε μέσες τιμές μέγιστης συγκέντρωσης 3,5 - 3,7 μΜ στο τέλος της έγχυσης. Αντίστοιχα επίπεδα της 2F-ara-A μετά την πέμπτη δόση έδειξαν μία μέτρια συσσώρευση με μέση τιμή μέγιστων επιπέδων 4,4 - 4,8 μΜ στο τέλος της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια ενός πενθήμερου θεραπευτικού σχήματος, τα ελάχιστα πριν από την επόμενη χορήγηση επίπεδα της 2F-ara-A στο πλάσμα αυξήθηκαν περίπου κατά 2 φορές. Δεν αναμένεται συσσώρευση της 2F-ara-A μετά από περισσότερους θεραπευτικούς κύκλους. Τα επίπεδα που ακολούθησαν την μέγιστη τιμή μειώθηκαν σε τρείς εκθετικές φάσεις με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 λεπτών, έναν ενδιάμεσο χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1-2 ωρών και έναν τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 20 ωρών.

Η σύγκριση της φαρμακοκινητικής της 2F-ara-A μεταξύ διαφόρων μελετών έδειξε μία μέση συνολική κάθαρση στο πλάσμα (CL) 79±40 ml/min/m2 (2,2±1,2 ml/min/kg) και μέσο όγκο κατανομής (Vss) 83±55 l/m2 (2,4±1,6 l/kg). Τα δεδομένα έδειξαν υψηλή δια-ατομική μεταβλητότητα. Μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση της φωσφορικής φλουνταραμπίνης, τα επίπεδα του 2F-ara-A και οι περιοχές κάτω απο τις χρονικές καμπύλες των επιπέδων στο πλάσμα αυξήθηκαν γραμμικά με τη δόση, ενώ οι χρόνοι ημίσειας ζωής, η κάθαρση στο πλάσμα και οι όγκοι κατανομής παρέμειναν σταθεροί ανεξάρτητα από τη δόση δείχνοντας γραμμική συμπεριφορά της δόσης.

1. Απέκκριση

H 2F-ara-A αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών. Το 40 με 60% της χορηγούμενης ενδοφλέβιας δόσης αποβάλλεται με τα ούρα. Μαζικές μελέτες ισοζυγίου με 3H-2F-ara-AMP σε πειραματόζωα έδειξαν ολοκληρωτική επανάκτηση των ραδιενεργά επισημασμένων ουσιών στα ούρα.

1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία παρουσίασαν μειωμένη σωματική κάθαρση, γεγονός που συνιστά την ανάγκη μείωσης της δόσης. Έρευνες in vitro με ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος δεν ανέδειξαν σαφή τάση σύνδεσης της 2F-ara-A με τις πρωτεΐνες.

*Φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τριφωσφορικής φλουνταραμπίνης στο κύτταρο*

H 2F-ara-A μεταφέρεται ενεργά μέσα σε λευχαιμικά κύτταρα, όπου επαναφωσφορυλιώνεται στην μονοφωσφορική μορφή και ακολούθως στην δι- και τριφωσφορική της μορφή. Η τριφωσφορική 2F-ara-ATP είναι ο κύριος ενδοκυτταρικός μεταβολίτης καθώς και ο μόνος μεταβολίτης, για τον οποίο είναι γνωστό ότι έχει κυτταροτοξική δράση. Τα μέγιστα επίπεδα της 2F-ara-ATP σε λευχαιμικά λεμφοκύτταρα ασθενών με CLL παρατηρήθηκαν σε ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 4 ωρών και παρουσίασαν σημαντική διακύμανση με διάμεση μέγιστη συγκέντρωση περίπου 20 μΜ. Τα επίπεδα της 2F-ara-ATP στα λευχαιμικά κύτταρα ήταν πάντοτε σημαντικά υψηλότερα από τα μέγιστα επίπεδα της 2F-ara-A στο πλάσμα δείχνοντας μία συσσώρευση στις περιοχές στόχου. Η επώαση in vitro λευχαιμικών λεμφοκυττάρων έδειξε γραμμική σχέση μεταξύ της εξωκυττάριας έκθεσης της 2F-ara-A (προϊόν της συγκέντρωσης της 2F-ara-A και της διάρκειας της επώασης) και του ενδοκυττάριου εμπλουτισμού με 2F-ara-AΤΡ. Η αποβολή του 2F-ara-AΤΡ από τα κύτταρα στόχου έδειξε διάμεσους χρόνους ημίσειας ζωής 15 και 23 ωρών.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

1. Συστηματική τοξικότητα

Σε μελέτες οξείας τοξικότητας, οι μεμονωμένες δόσεις της φωσφορικής φλουνταραμπίνης προκάλεσαν συμπτώματα σοβαρής δηλητηρίασης ή θάνατο σε δόσεις δύο τάξεων μεγέθους πάνω από τη θεραπευτική δόση. Όπως αναμενόταν για μία κυτταροτοξική ουσία, προσβλήθηκαν ο μυελός των οστών, τα λεμφικά όργανα, ο βλεννογόνος του γαστρεντερικού συστήματος, οι νεφροί και οι όρχεις. Σε ασθενείς, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σοβαρής μορφής σε δόσεις πιο κοντά στην συνιστώμενη θεραπευτική δόση (παράγοντας 3 έως 4) συμπεριλαμβανομένης και της νευροτοξικότητας σοβαρής μορφής ενίοτε με θανατηφόρο έκβαση (βλ. κεφάλαιο 4.9).

Μελέτες συστηματικής τοξικότητας, με επαναλαμβανόμενη χορήγηση της φωσφορικής φλουνταραμπίνης, έδειξαν επίσης τις αναμενόμενες επιδράσεις σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς, πάνω από μία οριακή δόση. Η σοβαρότητα των μορφολογικών εκδηλώσεων αυξάνεται με τη δόση και την χρονική διάρκεια της χορήγησης και οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν θεωρήθηκαν γενικότερα ως αναστρέψιμες. Κατ' αρχήν, η πείρα που υπάρχει από την θεραπευτική χρήση του Fludara υποδεικνύει ένα συγκρίσιμο τοξικολογικό προφίλ στους ανθρώπους, παρόλο που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως νευροτοξικότητα (βλ. κεφάλαιο 4.8).

1. Εμβρυοτοξικότητα

Τα αποτελέσματα μελετών ενδοφλέβιας εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν εμβρυοθανατηφόρο και τερατογόνο δυναμικό για τη φωσφορική φλουνταραμπίνη όπως εκδηλώθηκε σε σκελετικές δυσπλασίες, απώλεια εμβρυϊκού βάρους και αποβολή μετά την εμφύτευση. Λαμβανομένου υπόψη του μικρού περιθωρίου ασφαλείας μεταξύ των τερατογόνων δόσεων στα ζώα και της θεραπευτικής δόσης για τον άνθρωπο, αλλά και σε αναλογία με άλλους αντιμεταβολίτες που θεωρείται ότι παρεμβαίνουν στη διαδικασία της διαφοροποίησης, η θεραπευτική χρήση του Fludara συνδυάζεται με ένα σχετικό κίνδυνο τερατογόνου επίδρασης στον άνθρωπο (βλ. κεφάλαιο 4.6).

1. Ενδεχόμενη γονοτοξική, ογκογόνος δράση

Έχει αποδειχτεί ότι η φωσφορική φλουνταραμπίνη προκαλεί βλάβη στο DNA σε δοκιμασία ανταλλαγής ομόλογων χρωματίδων, προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε *in vitro* κυτταρογενετική δοκιμασία και ότι αυξάνει το ποσοστό μικροπυρήνων στη δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικών in vivo, ενώ έχει αρνητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία μετάλλαξης γονιδίων και στη δοκιμασία προσδιορισμού της θανατηφόρου δόσης (dominant lethal test) σε ποντίκια. Συνεπώς, το μεταλλαξιογόνο δυναμικό έχει δειχτεί σε σωματικά κύτταρα, αλλά δεν μπορεί να φανεί σε βλαστικά κύτταρα.

Η γνωστή δραστηριότητα της φωσφορικής φλουνταραμπίνης στο επίπεδο του DNA και τα αποτελέσματα της δοκιμασίας μεταλλαξιογένεσης αποτελούν τη βάση για την υποψία καρκινογένεσης. Δεν διεξήχθησαν μελέτες που αφορούσαν άμεσα το ερώτημα της ογκογόνου δράσης γιατί η υποψία αυξημένου κινδύνου δευτέρων όγκων εξαιτίας της θεραπείας με Fludara μπορεί να εξακριβωθεί αποκλειστικά με επιδημιολογικά στοιχεία.

1. Τοπική ανεκτικότητα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πειραμάτων σε ζώα με ενδοφλέβια χορήγηση φωσφορικής φλουνταραμπίνης, δεν πρέπει να αναμένεται σημαντικός τοπικός ερεθισμός στο σημείο της έγχυσης. Ακόμη και σε περίπτωση ένεσης σε λάθος σημείο, δεν παρατηρήθηκε σημαντικός τοπικός ερεθισμός μετά από χορήγηση εκτός φλέβας ή μετά από ενδοαρτηριακή και ενδομυϊκή χορήγηση υδατικού διαλύματος που περιείχε 7,5 mg φωσφορικής φλουνταραμπίνης/ml.

Η ομοιότητα στη φύση των παρατηρούμενων βλαβών στη γαστρεντερική οδό μετά από ενδοφλέβια ή ενδογαστρική δοσολογία σε πειράματα σε ζώα υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι η οφειλόμενη στη φωσφορική φλουνταραμπίνη εντερίτιδα αποτελεί συστηματική δράση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη,

Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH στο 7,7).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

Όπως έχει συσκευαστεί για πώληση: 3 χρόνια.

Έχει αποδειχτεί ότι οι χημικές και φυσικές ιδιότητες κατά τη χρήση του προϊόντος είναι σταθερές για 7 ημέρες στους 4°C.

Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εφόσον το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρήστης φέρει την ευθύνη για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες που προηγούνται της χρήσης. Ο χρόνος διατήρησης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες στους 2 - 8°C ή τις 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου ή διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Άχρωμα φιαλίδια των 10 ml από γυαλί τύπου Ι, τα οποία περιέχουν 50 mg φλουνταραμπίνης.

Κάθε συσκευασία περιέχει 5 φιαλίδια.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

* Ανασύσταση

Το Fludara παρασκευάζεται για παρεντερική χορήγηση με την προσθήκη, κάτω από άσηπτες συνθήκες, αποστειρωμένου ενέσιμου νερού. Μετά την ανασύσταση με 2 ml αποστειρωμένου ενέσιμου νερού, η σκόνη θα πρέπει να διαλυθεί πλήρως μέσα σε διάστημα 15 δευτερολέπτων ή λιγότερο. Κάθε ml από το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 25 mg φωσφορική φλουνταραμπίνη, 25 mg μαννιτόλη και υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH στο 7,7). Τα επιτρεπτά όρια του pH στο έτοιμο προϊόν είναι 7,2 - 8,2.

* Αραίωση

Η απαιτούμενη δόση (που υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς) αναρροφάται σε μια σύριγγα.

Για εφάπαξ (bolus) ενδοφλέβια ένεση, η δόση αυτή αραιώνεται περαιτέρω με 10 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %).Εναλλακτικά, όταν πρόκειται να γίνει έγχυση, η απαιτούμενη δόση μπορεί να αραιωθεί σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και να χορηγηθεί με έγχυση σε διάστημα περίπου 30 λεπτών.

Σε κλινικές μελέτες, το προϊόν έχει αραιωθεί σε 100 ml ή σε 125 ml 5% ενέσιμης δεξτρόζης ή χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %).

* Έλεγχος πριν από τη χρήση

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο και πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή και άχρωμα διαλύματα που δεν περιέχουν σωματίδια. Το Fludara δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν ο περιέκτης είναι ελαττωματικός.

* Χειρισμός και απόρριψη

Ο χειρισμός του Fludara δεν πρέπει να γίνεται από εγκύους.

Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες για σωστό χειρισμό του προϊόντος, σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.

Ο χειρισμός και η ετοιμασία του διαλύματος Fludara θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται η χρήση ελαστικών γαντιών και γυαλιών ασφαλείας για να αποφεύγεται η έκθεση στην περίπτωση που σπάσει το φιαλίδιο ή χυθεί υλικό κατά λάθος. Στην περίπτωση κατά την οποία το διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, η περιοχή θα πρέπει να πλυθεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Στην περίπτωση επαφής με τα μάτια, θα πρέπει αυτά να ξεπλυθούν σχολαστικά με άφθονη ποσότητα νερού. Θα πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση μέσω εισπνοής.

Αυτό το προϊόν προορίζεται για εφάπαξ χορήγηση. Προϊόν που δεν χρησιμοποιείται, που έχει χυθεί, καθώς και τα απόβλητα υλικά, πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ**

GENZYME EUROPE B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden,

Ολλανδία

Τηλ. 003135 699 1200

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**ΕΛΛΑΔΑ:** 42722/6-10-09

**ΚΥΠΡΟΣ:** 18733

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09-03-2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20-12-2005

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**