

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fludarabin Ebewe 25 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n injektio-pullo sisältää 50 mg fludarabiinifosfaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Fludarabin Ebewe 2 ml injektio-pullo: kirkas, väritön tai melkein väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen lymfaattisen B-soluleukemian (B-KLL) hoito potilailla, joiden luuytimen toiminta on riittävä.

Ensivaiheen Fludarabin Ebewe -hoito tulee aloittaa vain potilailla, joiden sairaus on edennyt R₁n asteelle III/IV (Binet C -vaiheeseen) tai R₁n asteelle I/II (Binet A/B -vaiheeseen), kun potilaalla on sairauteen liittyviä oireita tai näyttöä sairauden etenemisestä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Fludarabin Ebewe -valmisteen suositusannos on 25 mg/m²/vrk laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä (= yksi hoitosykli) 28 päivän välein. Tarvittava annos (potilaan kehon pinta-alan perusteella laskettu) vedetään ruiskuun. Bolusinjektiona laskimoon annettaessa tämä annos laimennetaan edelleen 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta. Vaihtoehtoisesti infuusiona annettaessa tarvittava annos voidaan laimentaa 100 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta ja antaa infuusiona laskimoon noin 30 minuutin aikana (ks. myös kohta 6.6).

Hoidon optimaalista kestoa ei ole selkeästi määritetty. Hoidon kesto riippuu hoidon tehosta sekä potilaan kyvystä sietää lääkettä.

Fludarabin Ebewe -valmistetta suositellaan annettavaksi kunnes hoitovaste saavutetaan (tavallisesti 6 hoitosykliä), minkä jälkeen hoito tulee lopettaa.

Maksan vajaatoiminta

Fludarabiinin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilailla ei ole tietoja. Näille potilailla fludarabiinia on annettava varovaisuutta noudattaen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annos on muutettava potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Jos kreatiniinipuhdistuma on 30 - 70 ml/min., annosta on pienennettävä jopa 50 %:ia ja veriarvoja tulee seurata tarkasti toksisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 4.4). Fludarabin Ebewe -hoito on vasta-aiheinen, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Fludarabin Ebewe -valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, sillä tiedot fludarabiinin turvallisuudesta ja/tai tehosta tälle ikäryhmälle puuttuvat.

Iäkkäät

Fludarabiinifosfaatin käytöstä iäkkäille (> 75-vuotiaat) on vain rajallisesti tietoa. Varovaisuutta tulee siis noudattaa, kun fludarabiinifosfaattia käytetään näille potilaille.

Antotapa

Fludarabin Ebewe -hoito tulee antaa kokeneen, syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Fludarabin Ebewe -valmiste tulisi antaa yksinomaan laskimoon. Fludarabiinin annon laskimon viereen ei ole ilmoitettu johtaneen vaikeisiin paikallisiin haittavaikutuksiin. Tahatonta Fludarabin Ebewe -valmisteen antoa laskimon viereen on kuitenkin vältettävä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle
- munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min
- dekompensoitunut hemolyyttinen anemia
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neurotoksisuus

Annostutkimuksissa suurina annoksina akuuttia leukemiaa sairastaville annettuna IV-fludarabiinifosfaattihoitoon liittyi vaikeita neurologisia vaikutuksia, kuten sokeutuminen, kooma ja kuolema. Oireet ilmenivät 21–60 päivän kuluttua viimeisestä annoksesta. Kun laskimoon annetut annokset olivat noin neljä kertaa suuremmat (96 mg/m²/vrk 5–7 päivän ajan) kuin suositellut annokset, tällaista vaikeaa keskushermostotoksisuutta esiintyi 36 % potilaista. Kroonisen lymfaattisen leukemian annossuositusten mukaisilla annoksilla hoitoa saaneilla potilailla vaikeaa keskushermostotoksisuutta ilmeni harvoin (kooma, kouristukset ja kiihtymys) tai melko harvoin (sekavuus) (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee seurata tarkasti neurologisten vaikutusten merkkien havaitsemiseksi.

Pitkäkestoisen fludarabiinifosfaattilääkityksen vaikutuksia keskushermostoon ei tunneta. Potilaat sietivät kuitenkin annossuositusten mukaista hoitoa joissakin tutkimuksissa suhteellisen pitkiä hoitoaikoja (jopa 26 hoitosykliä). Markkinoille saattamisen jälkeen neurotoksisuutta on raportoitu tapahtuvan aiemmin tai myöhemmin kuin kliinisissä tutkimuksissa.

Fludarabiinifosfaatin antoon voi liittyä leukoenkefalopatia (LE), akuutti toksinen leukoenkefalopatia (ATL) tai reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS).

Näitä voi esiintyä:

- suositusannoksella
 - kun fludarabiinifosfaattia ennen on käytetty lääkkeitä, joihin voi liittyä näitä haittoja (LE, ATL tai RPLS), tai kun fludarabiinifosfaattia annetaan samanaikaisesti tällaisten lääkkeiden kanssa
 - tai kun fludarabiinifosfaattia annetaan potilaille, joilla on muita riskitekijöitä, kuten kallon tai koko kehon sädehoito, hematopoeettinen kantasolusiirto, kääntheishyljintä, munuaisten vajaatoiminta tai maksaenkefalopatia.
- suositeltua suuremmilla annoksilla.

LE-, ATL- tai RPLS-oireisiin voi kuulua päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua, kouristuksia, näköhäiriötä, kuten näön heikkeneminen, aistimuutoksia ja fokaalisia neurologisia häiriöitä. Muita seurauksia voivat olla näköhermon tulehdus ja näköhermon nystyn tulehdus, sekavuus, uneliaisuus, kiihtyneisyys, parapareesi/kvadripareesi, lihasjäykkyys ja inkontinenssi.

LE/ATL/RPLS voi olla korjautumaton, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava.

Fludarabiinihoito on keskeytettävä aina, kun epäillään LE-, ATL- tai RPLS-haittoja. Potilaita on seurattava ja aivot on kuvattava mieluiten magneettikuvauksella. Jos diagnoosi varmistuu, fludarabiinihoito on lopetettava pysyvästi.

Heikentynyt terveydentila

Potilaille, joiden terveydentila on heikentynyt, fludarabiinifosfaattihoitoa on annettava varoen ja vasta huolellisen riski/hyöty-arvioinnin jälkeen. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on vaikea luuytimen vajaatoiminta (trombosytopenia, anemia ja/tai granulositytopenia), immuunivaje tai joilla on aiemmin ollut opportunistinen

infektio.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman pääasiallisen metaboliitin 2F-ara-A:n kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, mikä osoittaa munuaisten olevan lääkeaineen tärkeä eliminaatioreitti. Kokonaisaltistuksen (2F-ara-A:n AUC-arvon) on osoitettu suurentuneen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (kreatiniinipuhdistuma < 70 ml/min) on rajoitetusti kliinistä tietoa.

Fludarabiinifosfaattia on annettava varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–70 ml/min), annosta on pienennettävä jopa 50 % ja potilasta tulee seurata tarkasti (ks. kohta 4.2). Fludarabiinifosfaattihoito on vasta-aiheinen, jos kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Myelosuppressio

Fludarabiinifosfaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vaikeaa luuydinsuppressiota, erityisesti anemiamia, trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Faasi I:n IV-tutkimuksessa, jossa aikuispotilailla oli kiinteä kasvain, mediaaniaika granulosityttimäärän pienemiseen minimiin (nadir) oli 13 vuorokautta (vaihteluväli 3 - 25 vrk) ja mediaaniaika verihiutaleiden pienemiseen minimiin oli 16 vuorokautta (vaihteluväli 2 - 32 vrk). Useimpien potilaiden veriarvot olivat matalat lähtötilanteessa joko sairauden tai aiemman myelosuppressiivisen hoidon seurauksena. Kumulatiivista myelosuppressiota saattaa esiintyä. Vaikka kemoterapiasta johtuva myelosuppressio usein korjautuu, fludarabiinifosfaattia saavien potilaiden veriarvoja on seurattava tarkasti.

Fludarabiinifosfaatti on tehokas antineoplastinen lääkeaine, jolla saattaa olla huomattavia toksisia haittavaikutuksia. Hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti hematologisen ja muun toksisuuden havaitsemiseksi. Periferisestä verestä tehtäviä verenkuvamäärityksiä suositellaan anemian, neutropenian ja trombosytopenian kehittymisen havaitsemiseksi.

Aikuisilla potilailla on raportoitu useissa tapauksissa trilineage luuytimen hypoplasiaa tai aplasiaa, joka on johtanut pansytopeniaan, joskus jopa kuolemaan. Kliinisesti merkitsevä sytopenia on kestänyt näissä tapauksissa noin 2 kuukaudesta vuoteen. Tapauksia on todettu sekä aiempaa hoitoa saaneilla potilailla että potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa.

Jos harkitaan myöhempää hematopoieettisten kantasolujen keräämistä, fludarabiinifosfaattihoitoa, samoin kuin muitakin sytotoksisia hoitoja, on syytä harkita tarkoin.

Verensiirtoon liittyvä käänteisihyljintä

Fludarabiinifosfaattihoitoa saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet verensiirrosta sädetämättömiä verivalmisteita, on havaittu verensiirtoon liittyvää käänteisihyljintää (siirrännäislymfosyyttien immunologinen reaktio isäntäelimistöä kohtaan). Tämän reaktion on raportoitu johtaneen usein kuolemaan. Siksi verensiirtoa tarvitseville potilaille, jotka saavat tai ovat saaneet fludarabiinihoitoa, tulee verensiirtoon liittyvän käänteisihyljinnän riskin minimoimiseksi antaa ainoastaan sädetettyjä verivalmisteita.

Ihosityöpä

Joillakin potilailla on fludarabiinihoidon aikana tai sen jälkeen raportoitu aiemmin todettujen ihosityöpäleesioiden ohimenevää etenemistä tai uusien leesioiden ilmaantumista sekä ihosityövän ilmaantumista.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu KLL-potilailla, joiden kasvainsolumassa on suuri. Niiden potilaiden hoidossa, joilla on tällaisen komplikaation kehittymisen vaara, on noudatettava erityisiä varotoimia, koska hoitovaste fludarabiinifosfaatille voidaan saada jo ensimmäisen hoitoviikon aikana. Näille potilaille voidaan suositella sairaalahoitoa ensimmäisen hoitosyklin ajaksi.

Autoimmuunisairaudet

Fludarabiinifosfaattihoitoa aikana ja sen jälkeen on raportoitu ilmenneen henkeä uhkaavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita autoimmuunisairauksia (esim. autoimmuunihemolyyttinen anemia, autoimmuunitrombosytopenia, trombosytopeninen purppura, pemfigus, Evansin oireyhtymä), vaikkei potilaalla aikaisemmin ole ollut autoimmuunisairauksia tai riippumatta Coombsin kokeen tuloksesta. Hemolyyttinen prosessi uusiutui suurimmalla osalla fludarabiinifosfaattia uudelleen saaneista potilaista, jotka olivat saaneet hemolyyttisen anemian. Fludarabiinifosfaattihoitoa saaneita potilaita on seurattava tarkasti hemolyysin oireiden ilmaantumisen varalta.

Jos hemolyysi ilmenee, fludarabiinifosfaattihoito suositellaan keskeytettäväksi. Autoimmuunihemolyyttisen

anemian tavallisimmat hoitomenetelmät ovat verensiirto (sädetetty veri, ks. edellä) sekä kortikosteroidivalmisteet.

Iäkkäät

Fludarabiinifosfaattia tulee antaa varoen iäkkäille henkilöille (yli 75-vuotiaille), koska valmisteiden käytöstä tälle potilasryhmälle on vain rajoitetusti tietoa (ks. myös kohta 4.2).

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden kreatiniinipuhdistuma tulisi mitata ennen hoidon aloittamista, ks. kohta ”Munuaisten vajaatoiminta” ja kohta 4.2.

Raskaus

Fludarabiinia ei tule käyttää raskauden aikana ellei se ole selkeästi tarpeen (esim. henkeä uhkaava tilanne, ei vaihtoehtoista turvallisempaa vaihtoehtoa saatavilla vaarantamatta terapeutista hyötyä, hoitoa ei voida välttää). Valmiste saattaa aiheuttaa sikiölle haittaa (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Lääkkeen määrääjän tulee harkita Fludarabin Ebewen käyttöä vain, jos mahdolliset hyödyt oikeuttavat mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Naisten tulee välttää raskaaksi tulemistä Fludarabin Ebewe -hoidon aikana.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille tulee kertoa mahdollisista riskeistä sikiölle.

Ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tai fertiilien miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana (ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen) (ks. kohta 4.6).

Rokotukset

Fludarabiinifosfaattihoidon aikana ja sen jälkeen on vältettävä elävää rokotetta sisältävien rokotusten ottamista.

Hoitovaihtoehdot alussa annetun fludarabiinihoidon jälkeen

Jos fludarabiinifosfaattihoidolla ei saatu vastetta hoidon alussa, lääkityksen vaihtamista klorambusiiliin tulisi välttää, koska useimmat potilaat, joille on kehittynyt resistenssi fludarabiinifosfaatille, ovat osoittautuneet olevan resistenttejä myös klorambusiilille.

Fludarabin Ebewe sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 45 mg (keskimääräinen annos) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa refraktorista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita hoidettiin IV-fludarabiinin ja pentostatiinin (deoksikoformysiini) yhdistelmällä, esiintyi niin paljon kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, että fludarabiinifosfaattia ei suositella käytettäväksi yhdessä pentostatiinin kanssa.

Dipyramidoli ja muut adenosiinin soluunottoa estävät lääkeaineet voivat heikentää fludarabiinifosfaatin terapeutista tehoa.

Kliiniset tutkimukset ja *in vitro* -kokeet osoittivat solunsisäisen Ara-CTP-pitoisuuden (sytarabiinin aktiivinen metaboliitti) kohonneen leukemiasoluissa solunsisäisten huippupitoisuuksien ja solunsisäisen altistuksen osalta fludarabiinifosfaattihoidon ja sen jälkeen annetun Ara-C:n yhdistelmähoidossa. Ara-C:n pitoisuus plasmassa ja Ara-CTP:n eliminaationopeus säilyivät muuttumattomina.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee kertoa mahdollisista riskeistä sikiölle.

Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Prekliiniset tutkimustulokset rotilla osoittivat, että fludarabiini ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukan. Tulokset laskimonsisäisistä alkiotoksisuuskokeista rotilla ja kaneilla viittaavat valmisteiden sikiötoksisiin ja teratogeenisiin ominaisuuksiin terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Fludarabiinin käytöstä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on hyvin vähän tietoa.

Fludarabiinia ei tule käyttää raskauden aikana ellei se ole selkeästi tarpeen (esim. henkeä uhkaava tilanne, ei vaihtoehtoista turvallisempaa vaihtoehtoa saatavilla vaarantamatta terapeutista hyötyä, hoitoa ei voida välttää). Fludarabiini saattaa aiheuttaa sikiölle haittaa. Lääkkeen määrääjän tulee harkita fludarabiinin käyttöä vain, jos mahdolliset hyödyt oikeuttavat mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Valmisteen tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja.

Prekliinisissä tutkimuksissa fludarabiinifosfaatin ja/tai metaboliittien on kuitenkin havaittu siirtyvän emon verestä maitoon.

Johtuen fludarabiinin mahdollisista vakavista haittavaikutuksista rintaruokittavalle lapselle, imettävät äidit eivät saa käyttää fludarabiinia (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fludarabiinifosfaatti saattaa heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyyn, sillä hoidon aikana on todettu esimerkiksi uupumusta, heikotusta, näköhäiriöitä, sekavuutta, levottomuutta ja kouristuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Fludarabiinin käytöstä saadun kokemuksen mukaan yleisimpiä haittatapahtumia ovat luuydinsuppressio (neutropenia, trombosytopenia ja anemia), infektiot mukaan lukien keuhkokuume, yskä, kuume, uupumus, heikkous, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Muita yleisesti raportoituja haittatapahtumia ovat vilunväristykset, turvotus, huonovointisuus, perifeerinen neuropatia, näköhäiriöt, ruokahaluttomuus, mukosiitti, stomatiitti ja ihottuma.

Fludarabiinihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt vaikeita opportunisti-infektioita. Vakavista haittatapahtumista johtuneita kuolemantapauksia on raportoitu.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto haittavaikutuksista MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin saatuun tietoon riippumatta syy-yhteydestä fludarabiiniin. Tieto harvinaisista haittavaikutuksista on pääasiassa saatu valmisteen kauppaantuonnin jälkeen.

<i>Hyvin yleinen</i>	($\geq 1/10$)
<i>Yleinen</i>	($\geq 1/100, < 1/10$)
<i>Melko harvinainen</i>	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
<i>Harvinainen</i>	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
<i>Tunteamaton</i>	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<u>Infektiot</u>	Infektiot/opportunisti-infektiot (kuten latenttien virusten reaktivaatio, esim. progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, vyöruusu, Epstein-Barr-virus (EBV)), keuhkokuume			Lymfoproliferatiivinen sairaus (liittyy EBV-infektioon)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<u>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</u>		Myelodysplastinen syndrooma ja akuutti myeloinen leukemia (liittyy alkyloivien aineiden, topoisomeraasi-inhibiittorien tai sädetyksen käyttöön ennen hoitoa, sen aikana tai sen jälkeen)		
<u>Veri ja imukudos</u>	Neutropenia, anemia, trombosytopenia	Luuydinsuppressio		
<u>Immuunijärjestelmä</u>			Autoimmuunisairaus (esim. autoimmuunihemolyttinen anemia, Evansin oireyhtymä, trombosytopeeninen purppura, hankinnainen hemofilia, pemfigus)	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Ruokahaluttomuus	Tuumorilyysioireyhtymä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta, metabolinen asidoosi, hyperkalemia, hypokalemia, hyperurikemia, hematuria, uraattikristalluria, hyperfosfatemia)	
<u>Hermosto</u>		Perifeerinen neuropatia	Sekavuustila	Kooma, kouristukset, agitaatio
<u>Silmät</u>		Näköhäiriöt		Sokeutuminen, optikusneuriitti, optikusneuropatia
<u>Sydän</u>				Sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Yskä		Pulmonaaliset yliherkkyysoireyhtymät (esim. keuhkofibroosi, pneumoniitti, dyspnea)	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<u>Ruoansulatus-elimistö</u>	Oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Stomatiitti	Maha-suolikanavan verenvuoto, haimaentsyymien muutokset	
<u>Maksa ja sappi</u>			Maksaentsyymien muutokset	
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		Ihottuma		Ihosityöpä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>				
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kuume, uupumus, heikkous	Turvotus, mukosiitti, vilunväristykset, huonovointisuus		

Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta. Synonyymejä tai liittyviä muita tiloja ei ole lueteltu, mutta nekin on otettava huomioon. Käytetyt haittavaikutustermit ovat MedDRA-version 12.0 mukaisia.

Haittavaikutukset esitetään esiintymistiheysryhmittäin alenevan vakavuusasteen mukaisesti.

Markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

- Hermosto
 - Aivoverenvuoto
 - Leukoencefalopatia (ks. kohta 4.4)
 - Akuutti toksinen leukoencefalopatia (ks. kohta 4.4)
 - Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (RPLS) (ks. kohta 4.4)
- Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
 - Keuhkoverenvuoto
- Munuaiset ja virtsatiet
 - Hemorraginen kystiitti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suuriin fludarabiinifosfaattiannoksiin on liittynyt leukoencefalopatiaa, akuuttia toksista leukoencefalopatiaa tai reversiibeliä posteriorista leukoencefalopatiaoireyhtymää (RPLS). Oireisiin voi kuulua päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua, kouristuksia, näköhäiriötä, kuten näön heikkeneminen, aistimuutoksia ja fokaalisia neurologisia häiriöitä. Muita seurauksia voivat olla näköhermon tulehdus ja näköhermon nystyn tulehdus, sekavuus, uneliaisuus, kiihtyneisyys, parapareesi/kvadripareesi, lihasjäykkyys, inkontinenssi, palautumaton keskushermostotoksisuus, jolle on luonteenomaista hidas sokeutuminen, kooma ja kuolema.

Suuret annokset liittyvät myös luuydinsuppression aiheuttamaan vaikeaan trombositopeniaan ja neutropeniaan.

Fludarabiinifosfaattiliannostuksen hoitoon ei tunneta spesifistä vastaläkettä. Hoito käsittää lääkkeen annon lopettamisen ja elintoimintoja tukevan hoidon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, ATC-koodi: L01BB05

Vaikutusmekanismi

Fludarabin Ebewe -valmiste sisältää fludarabiinifosfaattia (2F-ara-AMP), antiviraalisen vidarabiinin (ara-A, 9-β-D-arabinofuranosyladeniini) vesiliukoista fluorattua nukleotidianalogia, joka on suhteellisen resistentti adenosinideaminaasin aiheuttamalle deaminaatiolle.

Fludarabiinifosfaatti defosforyloituu nopeasti 2F-ara-A:ksi ja siirtyy soluihin, missä deoksisytidiinikinaasi solunsisäisesti fosforyloi sen aktiiviseksi trifosfaatiksi, 2F-ara-ATP:ksi. Tämä metaboliitti estää ribonukleotidireduktaasia, DNA-polymeraaseja α/β ja ε, DNA-primaasia ja DNA-ligaasia estäen siten DNA-synteesiä. Lisäksi RNA-polymeraasi II estyy osittain, jonka seurauksena proteiinisynteesi vähenee.

Vaikka 2F-ara-ATP:n vaikutusmekanismia ei tunneta kokonaan, oletetaan kuitenkin, että vaikutukset DNA:han, RNA:han ja proteiinisynteesiin estävät osaltaan solun kasvua pääasiassa DNA-synteesiä estämällä. Lisäksi *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että KLL-lymfosyyttien altistaminen 2F-ara-A:lle käynnistää laajan DNA-fragmentaation ja apoptoottisen solukuoleman.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kroonista lymfaattista B-soluleukemiaa sairastavia potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, koskevassa faasi III tutkimuksessa 195 potilasta sai fludarabiinia ja 199 klorambusiilia (40 mg/m² 4 viikon välein):

Fludarabiinia ensilinjan hoitona saaneilla potilailla kaikkia hoitovasteita ja täydellisiä hoitovasteita esiintyi tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin klorambusiilia saaneilla (kaikkia hoitovasteita 61,1 %:lla fludarabiinihoitoa saaneista verrattuna 37,6 %:iin klorambusiilia saaneista, ja täydellisiä hoitovasteita 14,9 %:lla fludarabiinihoitoa saaneista verrattuna 3,4 %:iin klorambusiilia saaneista). Hoitovasteen kesto oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi fludarabiinihoitoa saaneilla (19 kuukautta verrattuna 12,2 kuukauteen) ja aika taudin etenemiseen oli myös tilastollisesti pidempi fludarabiinia saaneessa potilasryhmässä kuin klorambusiilia saaneessa ryhmässä (17 kuukautta verrattuna 13,2 kuukauteen). Elinajan mediaani oli fludarabiinifosfaattihoitoa saaneessa ryhmässä 56,1 kuukautta ja klorambusiilia saaneessa ryhmässä 55,1 kuukautta. Potilaiden toimintakyvyssä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Toksikosten haittavaikutusten esiintyminen oli samankaltainen kummassakin ryhmässä (fludarabiiniryhmässä 89,7 % ja klorambusiiliryhmässä 89,9 %). Kaikkia hematologisia haittavaikutuksia esiintyi yhtä usein, mutta fludarabiinifosfaattihoitoa saaneilla potilailla ilmeni huomattavasti useammin veren valkosolujen (p=0,0054) ja lymfosyyttien (p=0,0240) määrän pienenemistä kuin klorambusiilihoitoa saaneilla potilailla. Pahoinvointia (p<0,0001), oksentelua (p<0,0001) ja ripulia (p=0,0489) esiintyi huomattavasti vähemmän verrattuna klorambusiilihoitoa saaneisiin potilaisiin. Myös maksatoksisuutta ilmeni merkitsevästi (p=0,0487) vähemmän fludarabiinihoitoa saaneessa ryhmässä kuin klorambusiiliryhmässä.

Potilaat, jotka hoidon ensivaiheessa saavat vasteen fludarabiinifosfaatille, voivat saada hoitovasteen fludarabiinifosfaattimonoterapialle myös myöhemmin.

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 208:lle Binet B- tai C -vaiheen KLL:ää sairastavalle potilaalle annettiin joko fludarabiinifosfaattihoitoa tai syklofosfamidi-adriamysiini-prednisoniyhdistelmähoitoa (CAP-hoitoa), havaittiin aiemmin hoitoa saaneiden 103 potilaan alaryhmässä sekä kaikkia että täydellisiä hoitovasteita seuraavasti: kaikkia hoitovasteita ja täydellisiä hoitovasteita ilmeni enemmän fludarabiinifosfaattihoitoon (45 %:lla hoitovaste ja 13 %:lla täydellinen hoitovaste) kuin CAP-hoitoon (26 %:lla hoitovaste ja 6 %:lla täydellinen hoitovaste). Fludarabiinifosfaattihoidon ja CAP-hoidon vasteen kesto ja elinaika olivat samankaltaiset. Kuusi kuukautta kestäneen hoitajakson aikana fludarabiinifosfaattiryhmässä oli 9 kuolemantapausta ja CAP-ryhmässä 4 kuolemantapausta.

Tutkimuksen päättymisen jälkeen tehdyissä post-hoc-analyyseissä, joissa käytettiin vain kuuden kuukauden ajalta hoidon aloittamisen jälkeen kerättyjä tietoja, todettiin aiemmin hoitoa saaneiden Binet C -vaiheen tautia sairastavien potilaiden alaryhmän eloonjäämiskäyrissä ero CAP-hoidon eduksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Fludarabiinin (2F-ara-A) farmakokinetiikka plasmassa ja virtsassa

Fludarabiinifosfaatin (2F-ara-AMP) farmakokinetiikkaa tutkittiin laskimoon annetun bolusinjektion ja lyhytkestoisen ja pitkäkestoisen infuusion jälkeen potilailla, joilla oli pahanlaatuinen sairaus.

Jakautuminen ja biotransformaatio

2F-ara-AMP on vesiliukoinen aihiolääke, joka defosforyloituu ihmisen elimistössä nopeasti ja täydellisesti fludarabiin nukleosidiksi (2F-ara-A). Kun syöpäpotilaat olivat saaneet kertainfuusiona 25 mg/m² 2F-ara-AMP:a 30 minuutin ajan, 2F-ara-A:n keskimääräinen 3,5 - 3,7 µmol/l huippupitoisuus plasmassa saavutettiin infuusion päättyessä. Viidennen annoksen jälkeen havaittiin plasman 2F-ara-A-pitoisuudessa kohtalaista kumuloitumista, ja keskimääräinen huippupitoisuus infuusion päättyessä oli 4,4 - 4,8 µmol/l. Viisipäiväisen hoidon aikana 2F-ara-A:n pitoisuus plasmassa suureni noin kaksinkertaiseksi. 2F-ara-A:n ei havaittu kumuloituvan useiden hoitosyklien aikana. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen pitoisuudet pienenevät kolmessa vaiheessa siten, että alkuvaiheen puoliintumisaika oli noin 5 minuuttia, keskivaiheen puoliintumisaika oli 1 - 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin 20 tuntia.

Eri tutkimuksissa tehtyjen 2F-ara-A:n farmakokineettisten vertailujen perusteella keskimääräinen plasman kokonaispuhdistuma oli 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) ja keskimääräinen jakaantumistilavuus oli 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Arvot osoittivat yksilöiden välillä olevan huomattavia eroja. Plasman 2F-ara-A-pitoisuudet ja AUC-arvot suurenevät lineaarisesti suhteessa annoksen, kun taas puoliintumisajat, puhdistuma plasmassa ja jakaantumistilavuudet pysyivät annoksesta riippumatta vakiona, mikä viittaa annoslinearisuuteen.

Neutropenian ilmeneminen ja hematokriitin muutokset osoittivat, että fludarabiinifosfaatin sytotoksisuus estää hematopoiesia annoksesta riippuvasti.

Eliminaatio

2F-ara-A eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Laskimoon annetusta annoksesta 40 - 60 % erittyy virtsaan. Koe-eläimillä, joille annettiin ³H-2F-ara-AMP:a, tehdyt massatsetutkimukset osoittivat, että radioaktiivisesti merkityt aineet erittyivät kokonaan virtsaan. 2F-ara-hypoksantiinia, joka on koiralla esiintyvä päämetaboliitti, on havaittu ihmisessä vain vähäisiä määriä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 2F-ara-A:n kokonaispuhdistuma elimistöstä vähenee, minkä vuoksi annosta on pienennettävä. Ihmisen plasman proteiineilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa, 2F-ara-A ei sitoutunut merkittävästi proteiineihin.

Fludarabiinifosfaatin farmakokinetiikka soluissa

2F-ara-A kulkeutuu aktiivisesti leukemiasoluihin, joissa se refosforyloituu ensin mono- ja difosfaatiksi ja edelleen trifosfaatiksi. Fludarabiinifosfaatti, 2F-ara-ATP, on soluissa esiintyvä päämetaboliitti ja ainoa metaboliitti, jolla tiedetään olevan sytotoksinen vaikutus. 2F-ara-ATP:n huippupitoisuus kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden leukeemisissa lymfosyyteissä havaittiin noin 4 tunnin kuluttua annosta. Huippupitoisuudet vaihtelivat huomattavasti ja niiden mediaani oli noin 20 µM. 2F-ara-ATP-pitoisuudet olivat leukeemisissa soluissa aina huomattavasti suuremmat kuin 2F-ara-A:n huippupitoisuus plasmassa, mikä viittaa kertymiseen kohdesoluihin. Leukeemisten lymfosyyttien *in vitro* -inkubaatio osoitti solunulkoisen 2F-ara-A-altistuksen (2F-ara-A-pitoisuuden ja inkubaation keston tulo) ja solunsisäisen 2F-ara-ATP-pitoisuuden olevan lineaarisessa suhteessa keskenään. 2F-ara-ATP:n eliminaation puoliintumisajan mediaani kohdesoluissa oli 15 - 23 tuntia.

2F-ara-A:n farmakokinetiikan ja hoidon tehon välillä ei todettu syöpäpotilailla selvää korrelaatiota.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan annoksen toksisuutta selvittäneet eläintutkimukset osoittivat, että toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet olivat luuydin, imukudos, ruoansulatuskanavan limakalvo, munuaiset ja koiraan sukuelimet. Neurotoksisuutta havaittiin suurilla annoksilla.

Fludarabiinifosfaatti oli teratogeeninen eläimillä ja aiheutti terapeuttisilla tai sitä pienemmillä annoksilla luuston

epämuodostumia ja ulkoisia epämuodostumia.

Genotoksisuustutkimukset osoittivat, että fludarabiinifosfaatin geenimutaatiotestin ja koirashiirillä tehdyn dominoivan letaalitestin tulokset olivat negatiiviset, mutta se aiheutti kuitenkin klastogeenisiä vaikutuksia ei-aktivoituneessa kromosomipoikkeavuustutkimuksissa kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) ja hiiren mikronukleustestissä *in vivo*.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Myyntipakkaus:
3 vuotta.

Kestoaika laimentamisen jälkeen:

Infuusioliuoksen säilyvyys on esitetty yksityiskohtaisesti kohdassa 6.6. Infuusioliuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti vähintään 28 päivää jääkaapissa (2 °C–8 °C) säilytettynä ja suojattuna valolta ja huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) suojattuna valolta tai ilman suojausta.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, laimennetun liuoksen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja ei yleensä saa olla pidempi kuin 24 tuntia säilytettynä 2-8°C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Myyntipakkaus:
Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C).
Laimennetun liuoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kirkas, lasinen tyyppin I injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyyllillä päällystetty fluoropolymeerikumisulkija, muovisuojuksella tai ilman (Onco-Safe tai suojakalvo). Onco-Safe tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suoja valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää hoito- ja apteekkihenkilöstön turvallisuutta.

Pakkauskoost: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml ja 10 x 2 ml injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimentaminen

Tarvittava annos (potilaan kehon pinta-alan perusteella laskettu) vedetään ruiskuun.

Laskimoon annettavaa bolusinjektiota varten tämä annos laimennetaan edelleen 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta. Vaihtoehtoisesti infuusiona annettaessa tarvittava annos voidaan laimentaa 100 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta ja antaa infuusiona noin 30 minuutin aikana.

Tarkastus ennen käyttöä

Vain kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa, voidaan käyttää. Jos pakkaus on viallinen, valmistetta ei pidä käyttää.

Käsittely ja hävittäminen

Raskaana olevien naisten ei tulisi käsitellä fludarabiinifosfaattia. Määräyksiä asianmukaisesta käsittelystä ja hävittämisestä on noudatettava ottaen huomioon ohjeet sytotoksisten lääkeaineiden käsittelystä ja hävittämisestä. Roiskeita saaneet materiaalit ja käyttämätön liuos voidaan hävittää polttamalla.

Varovaisuutta tulee noudattaa fludarabiinifosfaattiliuoksen käsittelyssä ja valmistamisessa. Suojakäsineiden ja suojalasienvä käyttämistä suositellaan altistuksen välttämiseksi siinä tapauksessa, että injektiopullo rikkoutuu tai ainetta vahingossa roiskuu. Jos liuosta pääsee kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, alue on puhdistettava huolellisesti saippualla ja vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22932

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fludarabin Ebewe 25 mg/ml koncentrat till injektions- eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska à 2 ml innehåller 50 mg fludarabinfosfat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Fludarabin Ebewe 2 ml injektionsflaska: klar, färglös till nästan färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) av B-cellstyp hos patienter med tillräcklig benmärgsreserv.

Förstahandsbehandling med Fludarabin Ebewe ska endast inledas hos patienter med avancerad sjukdom, Rai stadium III/IV (Binet stadium C) eller Rai stadium I/II (Binet stadium A/B) om patienten har sjukdomsrelaterade symtom eller tecken på progressiv sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Fludarabin Ebewe är 25 mg/m² kroppsytta/dag givet intravenöst i 5 på varandra följande dagar (=en cykel). Behandlingen upprepas var 28:e dag.

Den erforderliga dosen (beräknad utifrån av patientens kroppsytta) dras upp i en injektionsspruta. Vid intravenös bolusinjektion skall denna dos ytterligare spädas med 10 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %)

injektionslösning. Alternativt, vid infusion, kan avsedd dos spädas med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning och infunderas intravenöst under ca 30 minuter (se även avsnitt 6.6).

Den optimala behandlingstiden har inte helt fastställts. Behandlingstidens längd är beroende av behandlingsresultatet och toleransen av läkemedlet.

Det rekommenderas att Fludarabin Ebewe ges till dess ett svar uppnås (vanligtvis efter 6 behandlingscykler) och att behandlingen sedan avbryts.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga data från användning av fludarabin hos patienter med nedsatt leverfunktion. I denna patientgrupp skall fludarabin användas med försiktighet.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Om kreatininclearance är mellan 30 och 70 ml/min skall dosen reduceras med upp till 50 %, och noggrann hematologisk kontroll bör göras för att bedöma toxicitet (se avsnitt 4.4). Behandling med Fludarabin Ebewe är kontraindicerad om kreatininclearance är lägre än 30 ml/min (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Fludarabin Ebewe rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av avsaknad av data avseende säkerhet och/eller effekt.

Äldre

Eftersom data angående användning av fludarabinfosfat hos äldre (> 75 år) är begränsade, ska försiktighet iakttas när fludarabinfosfat ges till dessa patienter.

Administreringssätt

Fludarabin Ebewe ska administreras under övervakning av läkare med erfarenhet av antineoplastisk behandling.

Det rekommenderas starkt att Fludarabin Ebewe endast administreras intravenöst. Inga fall har rapporterats där Fludarabin Ebewe administrerats paravenöst och orsakat svåra lokala biverkningar.

Oavsiktlig paravenös administrering av Fludarabin Ebewe måste dock undvikas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.
- Nedsatt njurfunktion med kreatininclearance < 30 ml/min.
- Dekompenserad hemolytisk anemi.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Neurotoxicitet

Vid administrering av höga doser i dosfinnande studier till patienter med akut leukemi har intravenöst fludarabinfosfat associerats med allvarliga neurologiska effekter, inklusive blindhet, koma och död. Symtomen uppträdde från 21 till 60 dagar från den sista dosen. Dessa allvarliga CNS-toxiska effekter inträffade hos 36 % av patienterna som behandlades intravenöst med doser ungefär fyra gånger högre (96 mg/m²/dag i 5–7 dagar) än den rekommenderade dosen. Hos patienter som behandlades med doser inom rekommenderat dosområde för kronisk lymfatisk leukemi förekom i sällsynta fall allvarlig toxicitet i centrala nervsystemet (koma, krampanfall och agitation) eller, mindre vanligt förekommande (förvirring) (se avsnitt 4.8). Patienterna bör observeras noga med avseende på tecken på neurologiska effekter.

Effekten av kronisk administrering av fludarabinfosfat på det centrala nervsystemet är inte känd. Patienter har emellertid tolererat den rekommenderade dosen, i några studier under relativt lång behandlingstid (i upp till 26 behandlingsomgångar).

Enligt erfarenheter efter godkännande för försäljning har neurotoxicitet rapporterats både tidigare och senare än i kliniska prövningar.

Administrering av fludarabinfosfat kan associeras med leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom.

Detta kan inträffa:

- vid rekommenderad dos
 - när fludarabinfosfat ges efter eller tillsammans med läkemedel som kan bidra till uppkomst av leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom
 - eller när fludarabinfosfat ges till patienter med andra riskfaktorer såsom kraniell eller helkroppsbestrålning, hematopoetisk stamcellstransplantation, graft-versus-host-reaktion, nedsatt njurfunktion eller leverencefalopati
- vid högre doser än den rekommenderade dosen

Symtom vid leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom kan innefatta huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper, synstörningar såsom synförlust, ändrad känselörlimmelse och fokala neurologiska bortfall. Andra reaktioner kan inkludera optisk neurit och papillit, förvirring, somnolens, agitation, paraperes/quadripares, muskelpasticitet och inkontinens.

Leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom kan vara

irreversibelt, livshotande eller dödligt.

Vid misstanke om leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom ska behandlingen med fludarabin avbrytas. Patienterna ska uppföljas och genomgå bilddiagnostisk undersökning av hjärnan, företrädesvis MRT. Om diagnosen bekräftas ska fludarabin sättas ut permanent.

Nedsatt hälsostatus

Till patienter med nedsatt allmäntillstånd skall fludarabinfosfat ges med försiktighet och efter omsorgsfullt övervägande av risker/fördelar. Detta gäller särskilt patienter med gravt nedsatt benmärgsfunktion (trombocytopeni, anemi och/eller granulocytopeni), immunbrist eller med en anamnes av opportunistiska infektioner.

Nedsatt njurfunktion

Det totala clearance av huvudmetaboliten 2F-ara-A korrelerar med kreatininclearance, vilket indikerar att renal utsöndring är viktig för eliminationen av substansen. Patienter med nedsatt njurfunktion har visat en större total exponering för huvudmetaboliten (AUC för 2F-ara-A). Det finns begränsade kliniska data från patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 70 ml/min).

Fludarabinfosfat bör administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance mellan 30 och 70 ml/min) ska dosen reduceras med upp till 50 %, och patienten ska övervakas noga (se avsnitt 4.2). Behandling med fludarabinfosfat är kontraindicerad om kreatininclearance är lägre än 30 ml/min (se avsnitt 4.3).

Myelosuppression

Svår benmärgssuppression, särskilt anemi, trombocytopeni och neutropeni, har rapporterats hos patienter som behandlats med fludarabinfosfat. I en fas 1-studie med intravenös administrering på vuxna patienter med solida tumörer var mediantiden till minimivärdet för granulocyter 13 dagar (intervall, 3 – 25 dagar) och för trombocyter 16 dagar (intervall: 2 - 32). De flesta patienter hade initialt nedsatt blodstatus antingen till följd av sjukdom eller till följd av tidigare myelosuppressiv behandling. Ackumulerad myelosuppression kan ses. Även om kemoterapi-inducerad myelosuppression ofta är reversibel, kräver administrering av fludarabinfosfat noggrann kontroll av blodstatus.

Fludarabinfosfat är ett potent antineoplastiskt läkemedel med risk för betydande toxiska biverkningar. Patienter som behandlas skall noggrant observeras med avseende på tecken på hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Regelbundna undersökningar av blodstatus bör göras för att detektera utveckling av anemi, neutropeni och trombocytopeni.

Flera fall av benmärgshypoplasi eller benmärgsaplasi i tre cellinjer som lett till pancytopeni, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos vuxna patienter. Varaktigheten av kliniskt signifikant cytopeni i de rapporterade fallen har varierat från ca 2 månader till ca 1 år. Dessa episoder har inträffat både hos tidigare behandlade och tidigare obehandlade patienter.

Som för andra cytotoxiska läkemedel, skall försiktighet iakttas med fludarabinfosfat när samling av ytterligare hematopoetiska stamceller övervägs.

Transfusionsassocierad antivävnadsreaktion graft versus host

Transfusionsassocierad antivävnadsreaktion graft versus host, (transfunderade immunokompetenta lymfocyter reagerar mot värdorganismen) har observerats i samband med transfusion av obestrålat blod till patienter som behandlats med fludarabinfosfat. En hög frekvens av fall med dödlig utgång som resultat av dessa reaktioner har rapporterats. För att minimera risken för transfusionsassocierad antivävnadsreaktion graft versus host ska därför patienter, som under eller efter behandling med fludarabinfosfat behöver blodtransfusion, endast ges bestrålat blod.

Hudcancer

Såväl försämring eller uppblående av befintlig hudcancer som nydebuterad hudcancer har rapporterats i några fall hos patienter under eller efter behandling med fludarabinfosfat.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats hos KLL-patienter med stor tumörbelastning. Eftersom fludarabinfosfat kan utlösa en reaktion så tidigt som under första behandlingsveckan ska försiktighet iakttas med patienter med risk för att utveckla denna komplikation, och inläggning på sjukhus kan rekommenderas för dessa patienter under första

behandlingsomgången.

Autoimmuna sjukdomar

Fall av livshotande och ibland dödliga autoimmuna processer (t.ex. autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, trombocytopen purpura, pemfigus, Evans syndrom) har rapporterats hos patienter under eller efter behandling med fludarabinfosfat oberoende av tidigare autoimmuna processer eller resultat av Coombs test. Majoriteten av patienterna som drabbades av hemolytisk anemi utvecklade på nytt hemolys efter återinsättande av fludarabinfosfat. Patienter som behandlas med fludarabinfosfat skall noggrant kontrolleras med avseende på tecken på hemolys.

Vid fall av hemolys rekommenderas att behandlingen med fludarabinfosfat avbryts. Blodtransfusion (bestrålat blod, se ovan) och kortikosteroider är de vanligaste behandlingarna vid autoimmun hemolytisk anemi.

Äldre

Eftersom det finns begränsade kliniska data för behandling av äldre patienter (>75 år) med fludarabinfosfat, ska försiktighet iaktas med administrering till dessa patienter (se även avsnitt 4.2).

Hos patienter från 65 års ålder och uppåt ska kreatininclearance mätas innan behandling påbörjas, se "Njurfunktionsnedsättning" och avsnitt 4.2.

Graviditet

Fludarabin ska inte användas under graviditet annat än om det är absolut nödvändigt (t.ex. om behandling inte kan undvikas i livshotande situationer när ingen alternativ, säkrare behandling finns att tillgå utan att äventyra behandlingsnyttan). Fludarabin Ebewe kan orsaka fosterskador (se avsnitten 4.6 och 5.3). Förskrivare bör inte överväga att använda Fludarabin Ebewe annat än om den potentiella nyttan motiverar de potentiella riskerna för fostret.

Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med Fludarabin Ebewe.

Fertila kvinnor ska informeras om den potentiella faran för fostret.

Preventivmedel

Fertila kvinnor och män måste använda effektiv preventivmetod under och i minst 6 månader efter behandling (se avsnitt 4.6)

Vaccinering

Vaccinering med levande vacciner ska undvikas under och efter behandling med fludarabinfosfat.

Alternativ för ombehandling efter inledande behandling med fludarabin

Terapibyte från inledande behandling med fludarabinfosfat till klorambucil för patienter som inte svarar på behandlingen med fludarabinfosfat bör undvikas eftersom de flesta patienter som har varit resistenta mot fludarabinfosfat har uppvisat resistens mot klorambucil.

Fludarabin Ebewe innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 45 mg (genomsnittlig dos), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en klinisk undersökning med intravenöst fludarabinfosfat i kombination med pentostatatin (deoxycyformycin) för behandling av refraktär kronisk lymfatisk leukemi (KLL) rapporterades en oacceptabelt hög frekvens av fatal pulmonell toxicitet. Därför rekommenderas inte användningen av fludarabinfosfat tillsammans med pentostatatin.

Dipyridamol och andra hämmare av adenosinupptag kan minska den terapeutiska effekten av fludarabinfosfat.

Kliniska studier och *in vitro*-försök visade att den intracellulära maxkoncentrationen och den intracellulära exponeringen av Ara-CTP (aktiv metabolit av cytarabin) ökade i leukemiceller. Plasmakoncentrationen av Ara-C och eliminationshastigheten för Ara-CTP påverkades inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertila kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret.

Både sexuellt aktiva män och fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Prekliniska data från råtta visade att fludarabin och/eller metaboliter överförs via placentan. Resultaten från intravenösa studier av embryotoxicitet hos råtta och kanin visade en embryoletal och teratogen potential vid terapeutiska doser (se avsnitt 5.3).

Det finns mycket begränsad mängd data från användningen av fludarabin i gravida kvinnor i första trimestern. Fludarabin ska inte användas under graviditet annat än om det är absolut nödvändigt (t.ex. om behandling inte kan undvikas i livshotande situationer när ingen alternativ, säkrare behandling finns att tillgå utan att äventyra behandlingsnyttan). Fludarabin har potential att orsaka fosterskador. Förskrivare bör inte överväga att använda fludarabin annat än om den potentiella nyttan motiverar de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om läkemedlet eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Det finns dock prekliniska data som visar att fludarabinfosfat och/eller metaboliter överförs från moderns blod till bröstmjölken.

På grund av risken för allvarliga biverkningar av fludarabin hos ammade barn är fludarabin kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fludarabinfosfat kan försämra förmågan att köra bil och använda maskiner eftersom trötthet, svaghet, synrubbingar, förvirring, agitation och krampanfall har observerats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enligt erfarenheterna av att använda fludarabin är de vanligaste biverkningarna bland annat myelosuppression (neutropeni, trombocytopeni och anemi), infektioner, bland annat pneumoni, hosta, feber, trötthet, svaghet, illamående, kräkningar och diarré. Andra händelser som rapporteras ofta är bland annat frossa, ödem, sjukdomskänsla, perifer neuropati, synrubbingar, anorexi, mukositis, stomatit och utslag.

Allvarliga opportunistiska infektioner har inträffat hos patienter som behandlas med fludarabin. Dödsfall som en följd av allvarliga biverkningar har rapporterats.

Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan rapporteras olika biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenserna bygger på data från kliniska prövningar oavsett orsakssambandet med fludarabin. De sällsynta biverkningarna identifierades i huvudsak i samband med erfarenheter efter godkännande för försäljning.

<i>Mycket vanliga</i>	($\geq 1/10$)
<i>Vanliga</i>	($\geq 1/100, < 1/10$)
<i>Mindre vanliga</i>	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
<i>Sällsynta</i>	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
<i>Ingen känd frekvens</i>	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organklass (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
--------------------------------	-----------------------	----------------	-----------------------	------------------

Organklass (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<u>Infektioner och infestationer</u>	Infektioner/oppo- tunistiska infektioner (såsom latent viral reaktivering, t.ex. progressiv leukoencefalopati, Herpes zoster, Epstein-Barr-virus (EBV), pneumoni			Lymfoproliferativ sjukdom (EBV- associerad)
<u>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</u>		Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi (huvudsakligen associerad till tidigare samtidig eller efterföljande behandling med alkylerande medel, topoisomerashäm- mare eller strålning)		
<u>Tillstånd i blodet och lymfsystemet</u>	Neutropeni, anemi, trombocytopeni	Myelosuppression		
<u>Immunsystemet</u>			Autoimmuna sjukdomar (inklusive autoimmun hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopen purpura, förvärvad hemofili, pemfigus)	
<u>Metabolism och nutrition</u>		Anorexi	Tumörlyssyndrom (inklusive njursvikt, metabol acidosis, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperuricemi, hematuri, uratutfällning, hyperfosfatemi)	
<u>Centrala och perifera nervsystem</u>		Perifer neuropati	Förvirring	Koma, krampanfall, agitation
<u>Ögon</u>		Synrubbnig		Blindhet, optisk neurit, optisk neuropati

Organklass (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<u>Hjärtat</u>				Hjärtsvikt, arytm
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	Hosta		Pulmonell toxicitet (inklusive pulmonell fibros, pneumoni, dyspné)	
<u>Magtarmkanalen</u>	Kräkningar, diarré, illamående	Stomatit	Gastrointestinal blödning, onormala pankreasenzymer	
<u>Lever och gallvägar</u>			Onormala leverenzymvärden	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Hudutslag		Hudcancer, epidermal toxisk nekrolys (Lyell-typ), Stevens-Johnsons syndrom
<u>Njurar och urinvägar</u>				
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet</u>	Feber, trötthet, svaghet	Ödem, mukosit, frossa, sjukdomskänsla		

Den lämpligaste MeDRA-termen för att beskriva en viss biverkning listas. Synonymer eller relaterade tillstånd listas inte, men hänsyn bör tas även till dessa. Terminologin för biverkningar bygger på MeDRA version 12.0.

Inom varje grupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Erfarenheter som rapporterats efter marknadsföring med okänd frekvens

- Centrala och perifera nervsystemet
 - Hjärnblödning
 - Leukoencefalopati (se avsnitt 4.4)
 - Akut toxisk leukoencefalopati (se avsnitt 4.4)
 - Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (se avsnitt 4.4)
- Andningsvägar, bröstorg och mediastinum
 - Blödningar i lungorna
- Njurar och urinvägar
 - Hemorragisk cystit

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Höga doser av fludarabinfosfat har associerats med leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom. Symtomen kan innefatta huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper, synstörningar såsom synförlust, ändrad känselömmelse och fokala neurologiska bortfall. Andra reaktioner kan inkludera optisk neurit och papillit, förvirring, somnolens, agitation, parapares/quadripares, muskelpasticitet, inkontinens, irreversibel CNS-toxicitet i form av fördröjd blindhet, koma och dödsfall.

Höga doser kan också associerats till svår trombocytopeni och neutropeni orsakad av benmärgssuppression.

Det finns inget specifikt motgift mot överdosering av fludarabinfosfat. Behandlingen består av utsättning av läkemedlet och stödjande terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, purinanaloger, ATC-kod: L01BB05

Verkningsmekanism

Fludarabin Ebewe innehåller fludarabinfosfat (2F-Ara-AMP), en vattenlöslig, fluorinerad nukleotid-analog av det antivirala medlet vidarabin, (Ara-A, 9- β -D-arabinofuranosyladenin), som är relativt resistent mot deaminering med adenosindeaminas.

Fludarabinfosfat defosforileras snabbt till 2F-ara-A, som tas upp av cellerna och sedan fosforileras intracellulärt av deoxycytidinkinas till aktivt trifosfat, 2F-ara-ATP. Denna metabolit hämmar ribonukleotidreduktas, DNA-polymeras α/β och ϵ , DNA-primas och DNA-ligas och hindrar därmed syntes av DNA. Vidare hämmas RNA-polymeras II partiellt och som konsekvens därav minskar proteinsyntesen.

Medan några aspekter på verkningsmekanismen för 2F-ara-ATP fortfarande är oklara antas effekterna på DNA, RNA och proteinsyntesen bidra till hämningen av celltillväxt med hämning av DNA-syntesen som den dominerande faktorn. Dessutom har *in vitro*-studier visat att exponering av KLL-lymfocyter för 2F-ara-A initierar apoptos med omfattande DNA-fragmentering.

Klinisk effekt och säkerhet

I en fas III-studie med tidigare obehandlade patienter med KLL av B-cellstyp behandlades 195 patienter med fludarabin och 199 patienter med klorambucil (40 mg/m² var fjärde vecka).

Total svarsfrekvens och komplett behandlingssvar var statistiskt signifikant högre för fludarabin som förstahandsbehandling än för klorambucil, 61 % respektive 37,6 % och 19 % respektive 3,4 %. Statistisk signifikant längre responstid (19 månader respektive 12,2 månader) och tid till progression (17 respektive 13,2 månader) uppmättes för patienter som fick fludarabin jämfört med patienter som fick klorambucil. Median-överlevnadstiden var 56,1 månader med fludarabinfosfat och 55,1 månader med klorambucil och en icke-signifikant skillnad i performance-status noterades också. Andelen patienter med symptom på toxicitet var jämförbar (89,7 % med fludarabinfosfat och 89,9 % med klorambucil). Även om den totala förekomsten av hematologisk toxicitet var jämförbar, uppvisade en signifikant större andel av patienterna i fludarabinfosfatgruppen en reduktion av antal leukocyter och lymfocyter jämfört med klorambucilgruppen ($p=0,0054$ respektive $p=0,0240$). Andelen patienter som upplevde illamående, kräkningar och diarré var signifikant lägre i fludarabingruppen än i klorambucilgruppen ($p<0,0001$, $p<0,0001$ respektive $p=0,0489$).

Signifikant färre fall av levertoxicitet ($p=0,0487$) rapporterades också i fludarabinarmen än i klorambucilarmen.

Patienter som svarat initialt på fludarabinfosfat har goda utsikter att svara på förnyad monoterapi med fludarabinfosfat.

En randomiserad klinisk studie där fludarabinfosfat jämfördes med en kombination av cyklofosamid plus adriamycin och prednisolon (CAP) med 208 patienter med KLL (Binet stadium B och C) visade följande resultat i en subgrupp av 103 tidigare behandlade patienter: den totala och kompletta svarsfrekvensen var högre med fludarabinfosfat jämfört med CAP (45 % respektive 26 % och 13 % respektive 6 %). Behandlingssvarets längd och

överlevnadstiden var jämförbara för fludarabinfosfat och CAP. Inom den stipulerade behandlingstiden 6 månader var antalet dödsfall 9 (fludarabinfosfat) respektive 4 (CAP).

Post-hoc-analyser av data upp till 6 månader efter start av behandling visade en skillnad mellan överlevnadskurvorna av fludarabinfosfat och CAP till fördel för CAP i subgruppen av tidigare behandlade patienter med Binet stadium C.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetik av fludarabin (2F-ara-A) i plasma och urin

Fludarabinfosfats farmakokinetiska egenskaper har undersökts efter intravenös administrering av bolusinjektion och efter snabb infusion och infusion som givits under längre tid av fludarabinfosfat (2F-ara-AMP) hos patienter med malign sjukdom.

Distribution och metabolism

2F-ara-AMP är en vattenlöslig prodrug, som snabbt och kvantitativt defosforyleras *in vivo* till nukleosiden fludarabin (2F-ara-A). Sedan cancerpatienter hade fått engångsinfusioner av 25 mg 2F-ara-AMP per m² under upp till mer än 30 minuter uppnåddes genomsnittliga maxkoncentrationer i plasma på 3,5 – 3,7 µmol/l vid slutet av infusionen. Motsvarande koncentration av 2F-ara-A nivåer efter femte dosen visade en måttlig ackumulering med genomsnittliga maxkoncentrationsnivåer på 4,4 - 4,8 µmol/l vid slutet av infusionen. Under en 5-dagars behandlingsperiod ökade de lägsta plasmanivåerna av 2F-ara-A med en faktor av 2. Det skedde ingen ackumulering av 2F-ara-A under flera behandlingscykler. Serumkoncentrationer av 2F-ara-A efter behandling avklingade trifasiskt med en initial halveringstid på ca 5 minuter, en intermediär halveringstid på 1–2 timmar och en terminal halveringstid på ca 20 timmar.

I en jämförelse mellan studier av farmakokinetik hos 2F-ara-A observerades ett medelvärde för total plasmaclearance (CL) på 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) och ett medelvärde för distributionsvolymen (V_{ss}) på 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Data visade en hög interindividuell variation. Plasmanivåer av 2F-ara-A och ytan under plasma nivå/tidskurvorna ökade linjärt med dosen, medan halveringstiderna, plasmaclearance och distributionsvolymen förblev konstanta, oberoende av dosen, vilket indikerar ett doslinjärt förlopp.

Förekomst av neutropeni och hematokritförändringar indikerar att cytotoxiciteten hos fludarabinfosfat orsakar dosberoende hematopoeshämning.

Eliminering

2F-ara-A elimineras huvudsakligen genom utsöndring via njurarna. 40 – 60 % av intravenöst administrerad dos utsöndrades i urinen. Massbalansstudier på laboratoriedjur med ³H-2F-ara-AMP visade att radioaktivt märkta substanser utsöndrades fullständigt i urinen. 2F-ara-hypoxantin, som utgör huvudmetaboliten hos hund, har återfunnits hos människa endast i små mängder. Eftersom patienter med nedsatt njurfunktion visar en minskad total clearance av 2F-ara-A krävs dosreducering för dessa patienter. *In vitro*-undersökningar med humana plasmaproteiner visade ingen uttalad tendens till proteinbindning av 2F-ara-A.

Cellulär farmakokinetik av fludarabintrifosfat

2F-ara-A transporteras aktivt in i leukemiska celler, varvid det refosforyleras till mono- och difosfat och därefter till trifosfat. Fludarabintrifosfat, 2F-ara-ATP, är den huvudsakliga intracellulära metaboliten och den enda metaboliten som är känd för att ha cytotoxisk aktivitet. Maximala 2F-ara-ATP-nivåer i leukemiska lymfocyter hos KLL-patienter uppmättes ca 4 timmar efter administrering och uppvisade betydande variationer med ett medianvärde för högsta koncentration på ca 20 µM. 2F-ara-ATP-nivåer i leukemiska celler var avsevärt högre än de högsta koncentrationerna i plasma av 2F-ara-A, vilket indikerar ackumulering i målcellerna. Inkubering *in vitro* av leukemiska lymfocyter visade ett linjärt samband mellan extracellulär 2F-ara-A-exponering (produkten av koncentrationen av 2F-ara-A och inkubationstidens längd) och ansamlingen av intracellulärt 2F-ara-ATP. Elimination från målceller av 2F-ara-ATP visade en halveringstid mellan 15 och 23 timmar (medianvärde).

Man har inte funnit någon uppenbar korrelation mellan farmakokinetiken av 2F-ara-A och behandlingseffekten hos cancerpatienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta och upprepade toxicitetsstudier i djur har visat att benmärg, lymfoida organ, mag-tarm-slemhinna, njurar och

manliga reproduktionsorgan är primära målorgan för toxicitet. Neurotoxicitet har setts vid höga doser.

Fludarabinfosfat har visat sig vara teratogent i djur och har orsakat missbildningar i skelettet och yttre missbildningar i doser jämförbara med eller lägre än terapeutiska doser.

Gentox-studier har visat att fludarabinfosfat var negativt i genmutationstest och i dominant letaltest i hammöss men inducerade klastogena effekter i icke-aktiverade kromosomavvikelsestest i kinesiska hamsterovarieceller (CHO) och i *in vivo* mikronukleär analys på möss.

Carcinogenicitetsstudier har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Läkemedlet i originalförpackningen:

3 år

Hållbarhet efter spädning:

Infusionslösningar som anges under avsnitt 6.6 är fysikaliskt och kemiskt stabila under minst 28 dagar vid förvaring i kylskåp (2 - 8°C) i skydd för ljus och vid rumstemperatur (20°C - 25°C) oberoende av skydd för ljuset.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C såvida inte blandningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedel i originalförpackningen:

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

För förvaring efter utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av ofärgat glas typ I, med grå fluorpolymertäckta gummiproppar av klorbutyl, med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). Onco-Safe och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal.

Förpackningsstorlekar: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml och 10 x 2 ml injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utspädning

Den erforderliga dosen (beräknad utifrån patientens kroppsytta) dras upp i en injektionsspruta.

Vid intravenös bolusinjektion ska denna dos spädas ytterligare i 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %). Alternativt, vid infusion, kan erforderlig dos spädas i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och infunderas under ca 30 minuter.

Inspektion före användning

Endast klar och färglös lösning utan partiklar skall användas. Produkten ska inte användas om förpackningen är defekt.

Hantering och destruktions

Fludarabinfosfat ska inte hanteras av gravida kvinnor. Rutiner för lämplig hantering och destruktions ska följas i enlighet med de lokala riktlinjer som gäller för hantering av cytostatika. Utspillt eller oanvänt läkemedel kan destrueras genom bränning.

Försiktighet ska iaktas vid hantering och beredning av fludarabinfosfatlösning.

Användning av skyddshandskar och skyddsglasögon rekommenderas för att undvika exponering om injektionsflaskan går sönder eller lösningen spills ut av misstag. Om lösningen kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, skall området noga sköljas med tvål och vatten.

Ej använt läkemedel eller avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22932

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.8.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 16.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.07.2021