

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Fludarabin Ebewe 2 ml injektio- tai infuusiopullo: 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 potilaille, 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 määritelty. 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 potilaille ei ole tietoja. Näille potilaille fludarabiinia on annettava varovaisuutta noudattaen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annos on muutettava potilaille, 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 annossuosituksen 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 annossuosituksen 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, käänneishyljintä, 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 anemiaa, 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 hättävääikutuksia. 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 merkittävä 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 käänteishyljintä

Fludarabiinifosfaattihoitoa saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet verensiirrossa sädetämättömiä verivalmisteita, on havaittu verensiirtoon liittyvää käänteishyljintää (siirännäislymfosyyttien immunologinen reaktio isäntäelimestöä kohtaan). Tämän reaktion on raportoitu johtaneen usein

kuolemaan. Siksi verensiirtoa tarvitseville potilaille, jotka saavat tai ovat saaneet fludarabiinihoitoa, tulee verensiirtoon liittyvän käänteishyljinnän riskin minimoimiseksi antaa ainoastaan sädetettyjä verivalmisteita.

Ihosyöpä

Joillakin potilailla on fludarabiinihoidon aikana tai sen jälkeen raportoitu aiemmin todettujen ihosyöpälesioiden ohimenevää etenemistä tai uusien leesioiden ilmaantumista sekä ihosyövän 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

Fludarabiinifosfaattihoiton 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 valmisteen 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

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

Hoitovaihtoehdot alussa annetun fludarabiinihoidon jälkeen

Jos fludarabiinifosfaattihoitolla ei saatu vastetta hoidon alussa, lääkityksen vaihtamista klorambusiiliin tulisi välttää, koska useimmat potilaat, joille on kehittynyt resistenssi fludarabiinifosfaatille, ovat

osoittautuneet olevan resistenttejä myös klorambusiilille.

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 terapeuttista 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 valmisteen 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 terapeuttista 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 koneiden käyttökykyyn

Fludarabiinifosfaatti saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä, 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, trombositopenia 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 kliinisistä tutkimuksista 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>Tuntematon</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 leukoenkefalopatia, vyöruusu, Epstein-Barr-virus (EBV)), keuhkokuume			Lymfoproliferatiivinen sairaus (liittyy EBV-infektioon)
<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		

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<u>Immuunijärjestelmä</u>			Autoimmuunisa iraus (esim. autoimmuunihe molyttinen anemia, Evansin oireyhtymä, trombosytopeen inen purppura, hankinnainen hemofilia, pemfigus)	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</u>		Ruokahaluttomuus	Tuumorilyysioi reytymä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta, metabolinen asidoosi, hyperkale mia, hypokalsemia, hyperurikemia, hematuria, uraattikristalluri a, hyperfosfate mia)	
<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 yliherkkyyssreak tiot (esim. keuhkofibroosi, pneumoniitti, dyspnea)	
<u>Ruoansulatus-elimistö</u>	Oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Stomatiitti	Maha-suolikanavan verenvuoto, haimaentsyymi arvojen muutokset	
<u>Maksa ja sappi</u>			Maksaentsyymi arvojen muutokset	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<u>Iho ja ihonalainen kudosis</u>		Ihottuma		Ihosyöpä, 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia 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,

lihaskäykkyys, inkontinenssi, palautumaton keskushermostotoksisuus, jolle on luonteenomaista hidas sokeutuminen, kooma ja kuolema.

Suuret annokset liittyvät myös luuydinsuppression aiheuttamaan vaikeaan trombosytopeniaan ja neutropeniaan.

Fludarabiinifosfaattiyliannostuksen hoitoon ei tunneta spesifistä vastalääkettä. 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-arabino-furanosyladeniini) vesiliukoista fluorattua nukleotidianalogia, joka on suhteellisen resistentti adenosiinideaminaasin 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 merkittävästi 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 merkittävästi 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. Toksisten hättävien vaikutusten esiintyminen oli samankaltainen kummassakin ryhmässä (fludarabiiniryhmässä 89,7 % ja klorambusiiliryhmässä 89,9 %). Kaikkia hematologisia hättävien vaikutuksia 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 merkittävästi (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-analyseissä, 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 fludarabiininukleosidiksi (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 hoitosykliden 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 annoslineaarisuuteen.

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 massasetutkimukset 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.

Fludarabiinitrifosfaatin farmakokinetiikka soluissa

2F-ara-A kulkeutuu aktiivisesti leukemiasoluihin, joissa se refosforyloituu ensin mono- ja difosfaatiksi ja edelleen trifosfaatiksi. Fludarabiinitrifosfaatti, 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 letaalistestin 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 Kesto aika

Myyntipakkaus:

3 vuotta.

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Infuusio-liuoksen säilyvyys on esitetty yksityiskohtaisesti kohdassa 6.6. Infuusio-liuos 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 infuusio-liuos 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 tyyppi I injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylillä päällystetty fluoropolymeerikumisulkija, joko muovisen suojapakkauksen (ONKO-SAFE) kanssa tai ilman.

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

Kaikkia pakkauskoostia 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 infusiona annettaessa tarvittava annos voidaan laimentaa 100 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta ja antaa infusiona 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 suojalasiin 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:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2018