

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fludara 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg fludarabiinifosfaattia

Apuaineet: laktoosimonohydraatti 74,75 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Lohenpunainen, kapselinmuotoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 'LN' säännöllisessä kuusikulmiossa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen lymfaattisen B-soluleukemian (KLL) hoito aikuisille potilaille, joiden luuytimen toiminta arvioidaan riittäväksi.

Ensivaiheen hoito tulee aloittaa vain aikuisille potilaille, joiden sairaus on edennyt Raine asteelle III/IV (Binet C), tai Raine asteella I/II (Binet A/B) oleville potilaille, joilla on sairauteen liittyviä oireita tai joiden sairauden on todettu olevan progressiivinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun fludarabiinifosfaattiannos on 40 mg/m² vuorokaudessa 5 peräkkäisenä päivänä 28 päivän välein. Tämä teholtaan vastaava annos on 1,6 kertaa suurempi kuin fludarabiinifosfaatin suositeltu iv-annos (25 mg/m²/vrk).

Seuraavassa taulukossa on ohjeet Fludara-tablettien vuorokausiannoksen määrittämiseksi:

Ihon pinta-ala (m ²)	Ihon pinta-alan mukaan laskettu vuorokausiannos, pyöristettynä lähimpään kokonaislukuun (mg/vrk)	Tablettien määrä päivää kohti (vuorokausiannos)
0,75–0,88	30–35	3 (30 mg)
0,89–1,13	36–45	4 (40 mg)
1,14–1,38	46–55	5 (50 mg)
1,39–1,63	56–65	6 (60 mg)
1,64–1,88	66–75	7 (70 mg)

1,89–2,13	76–85	8 (80 mg)
2,14–2,38	86–95	9 (90 mg)
2,39–2,50	96–100	10 (100 mg)

Fludara-hoidon kesto riippuu hoidon tehosta sekä potilaan kyvystä sietää lääkettä. Fludara-tabletteja suositellaan käytettäväksi kunnes paras mahdollinen vaste saavutetaan (täydellinen tai osittainen remissio, tavallisesti 6 hoitajaksoa), minkä jälkeen hoito tulee lopettaa.

Annoksen säätämistä ensimmäisen Fludara -hoitajakson aikana (Fludara hoidon aloitus) ei suositella (lukuun ottamatta munuaisten vajaatoimintapotilaita, ks. kohta ”Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat”).

Fludara-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti valmisteen tehon ja toksisuuden havaitsemiseksi.

Yksilöllinen annos tulee tarkasti säätää havaitun hematologisen toksisuuden mukaan.

Jos jonkun seuraavan hoitajakson alussa potilaan verisoluarvot ovat liian alhaiset suositellun annoksen antamista varten, ja potilaalla on hoitoon liittyvä myelosuppressio, tulee suunniteltua hoitajaksoa siirtää eteenpäin kunnes granulosityttien määrä on yli $1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutaleiden määrä yli $100 \times 10^9/l$. Hoitajaksoa saa siirtää enintään kaksi viikkoa eteenpäin. Jos granulositytti- ja verihiutalearvot eivät ole palautuneet ennalleen kahden viikon aikana, tulee annosta pienentää alla olevan taulukon mukaisesti.

Granulositytit ja/tai ($10^9/l$)	Verihiutaleet	Fludarabiinifosfaattiannos
0,5–1,0	50–100	30 mg/m ² /vrk
<0,5	<50	20 mg/m ² /vrk

Annosta ei tule pienentää, jos potilaan trombosytopenia johtuu KLL:sta.

Jos potilas ei reagoi hoitoon kahden hoitajakson jälkeen eikä hänellä havaita hematologista toksisuutta tai jos toksisuus on hyvin vähästä, voidaan fludarabiinifosfaattiannoksen varovaista suurentamista harkita seuraavien hoitajaksojen yhteydessä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Annos tulee sovittaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Jos kreatiniinipuhdistuma on 30–70 ml/min, annosta tulee pienentää jopa 50 % ja veriarvoja tulee seurata tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Fludara-hoito on vasta-aiheinen, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Fludara-valmisteen käytöstä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ei ole tietoja. Näille potilaille Fludara-hoitoa tulee antaa varovaisuutta noudattaen.

Pediatriset potilaat

Fludara-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille lapsille ei ole määritelty, joten sen käyttöä lapsille ei suositella.

Iäkkäät

Fludara-valmistetta tulee antaa varoen iäkkäille (yli 75-vuotiaalle potilaille), koska sen käytöstä vanhuksille on vain vähän tietoa.

Yli 65-vuotiaiden potilaiden kreatiniinipuhdistuma tulee mitata (ks. ”Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat” ja kohta 4.4).

Antotapa

Fludara-tabletteja tulisi määrätä vain syöpäsairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin, jolla on kokemusta antineoplastisesta hoidosta.

Tabletit voidaan ottaa joko tyhjiin vatsaan tai ruoan kanssa. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera; niitä ei saa pureskella eikä murentaa.

Varotoimet ennen lääkervalmisteen käsittelyä

Katso lääkevalmisteen käsittelyohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Munuaisten vajaatoiminta, kun kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min
- Dekompensoitu hemolyytinen anemia
- Imetys

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressio

Fludara-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vaikeaa luuydinsuppressiota, erityisesti anemiaa, trombositopeniaa ja neutropeniaa. Faasi I:n iv-tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli kiinteä kasvain, granulositytimäärät pienivät minimiinsä 13 vuorokaudessa (mediaani, vaihteluväli 3–25 vrk) ja verihiutaleiden määrät 16 vuorokaudessa (vaihteluväli 2–32 vrk). Useimpien potilaiden veriarvot olivat matalat jo hoidon alussa joko sairauden tai aiemman myelosuppressiivisen hoidon takia.

Kumulatiivista luuydinsuppressiota voi esiintyä. Vaikka kemoterapiasta johtuva luuydinsuppressio korjaantuu usein, tulee fludarabiinifosfaattia saavien potilaiden veriarvoja seurata huolellisesti.

Fludara on tehokas antineoplastinen aine, jolla saattaa olla merkittäviä toksisia haittavaikutuksia. Hoitoa saavia potilaita tulisi seurata tarkoin niin hematologisten kuin muiden toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Anemian, neutropenian ja trombositopenian kehittymisen havaitsemiseksi suositellaan säännöllisiä veriarvojen määrittäyksiä.

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 suunnitellaan myöhempää hematopoieettisten kantasolujen keruuta, tulee fludarabiinifosfaattihoitoa, samoin kuin muitakin sytostaattihoitoja harkita tarkoin.

Autoimmuunisairaudet

Hengenvaarallisia ja joskus kuolemaan johtaneita autoimmuunisairauksia (ks. kohta 4.8) on raportoitu Fludara-hoidon aikana tai sen jälkeen, vaikka potilaalla ei ole aikaisemmin ollut autoimmuuni-ilmioitä tai vaikka Coombsin kokeen tulos on ollut negatiivinen. Hemolyytinen prosessi uusiutui suurimmalla osalla Fludara-valmistetta uudelleen saaneista potilaista, joilla oli hemolyytinen anemia. Fludara-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti hemolyyysin varalta.

Fludara-hoito tulee keskeyttää, mikäli hemolyyysiä ilmenee. Tavallisesti autoimmuunihemolyyttisen anemian hoitoon käytetään sädetettyjä verituotteita (ks. alla) ja kortikosteroidivalmisteita.

Neurotoksisuus

Pitkäaikaisen Fludara-hoidon vaikutuksia keskushermostoon ei tunneta. Potilaat ovat kuitenkin sietäneet laskimonsisäistä Fludara-hoitoa suositusannoksilla suhteellisen pitkiäkin aikoja (jopa 26 hoitajakson ajan).

Potilaita tulee seurata huolellisesti neurologisten vaikutusten toteamiseksi.

Kun Fludara-valmistetta annettiin annostutkimuksissa akuuttia leukemiaa sairastaville potilaille laskimonsisäisesti suurina annoksina, hoitoon liittyi vakavia neurologisia vaikutuksia, kuten sokeutumisen, kooma ja kuolema. Oireita ilmeni 21–60 päivän kuluttua viimeisestä annoksesta. Tällaista vaikeaa keskushermostotoksisuutta esiintyi 36 %:lla potilaista, joiden iv-annokset olivat noin nelinkertaisia (96 mg/m²/vrk 5–7 vuorokauden ajan) KLL:n annossuositukseen nähden. KLL-potilailla on esiintynyt vakavaa keskushermostotoksisuutta harvoin (kooma, kouristuskohtaus ja agitaatio) tai melko harvoin (sekavuus) annosten ollessa suositusten rajoissa (ks. kohta 4.8).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen neurotoksisuutta on raportoitu ilmenneen aiemmin tai myöhemmin kuin kliinisissä tutkimuksissa.

Fludara-valmisteen antoon voi liittyä leukoenkefalopatia (LE), akuutti toksinen leukoenkefalopatia (ATL) tai posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (RPLS). Näitä voi esiintyä:

- suositusannoksella
 - kun Fludara-valmisteen antoa on edeltänyt lääkityksiä, joihin voi liittyä näitä haittoja (LE, ATL tai RPLS) tai kun Fludara annetaan samanaikaisesti näiden lääkitysten kanssa.
 - tai kun Fludara-valmistetta annetaan potilaille, joilla on muita riskitekijöitä, kuten kallon tai koko vartalon sädehoito, kantasolujen siirto, käänteishyljintä, 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 merkittäviä neurologisia puutoksia. Muita seurauksia voivat olla näköhermon tulehdus ja näköhermon nystyn tulehdus, sekavuus, uneliaisuus, levottomuus, parapareesi/kvadripareesi, lihasjäykkyys ja inkontinenssi.

LE/ATL/RPLS voivat olla pysyviä, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

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

Tuumorilyysioireyhtymä

Fludara-hoitoon liittyvää tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu KLL-potilailta, joiden kasvainsolumassa on ollut suuri. Näiden potilaiden kohdalla on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska Fludara-hoidon vaikutus saattaa tulla esiin nopeasti jo ensimmäisen hoitoviikon aikana. Näiden potilaiden kohdalla voidaan suositella sairaalaan sijoittamista ensimmäisen hoitokuurin ajaksi.

Verensiirtoon liittyvä käänteishyljintä

Fludara-hoitoa saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet ei-sädetettyä verta, on havaittu verensiirtoon liittyvää käänteishyljintää (siirrännäislymfosyyttien immunologinen reaktio isäntäelimistöä kohtaan). Käänteishyljinnän on raportoitu usein johtaneen kuolemaan. Siksi verensiirtoa tarvitseville potilaille, jotka saavat tai ovat saaneet Fludara-hoitoa, tulee riskin minimoimiseksi antaa ainoastaan sädetettyjä verituotteita.

Ihosityöpä

Joillakin potilailla on Fludara-hoidon aikana tai sen jälkeen raportoitu ihosyöpälesioiden pahenemista tai uusien ihosyöpämuutosten ilmaantumista.

Heikentynyt terveydentila

Fludara-hoitoa tulee antaa varovaisuutta noudattaen ja vasta huolellisen riski/hyöty-arvioinnin jälkeen potilaille, joiden terveydentila on huonontunut. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on vaikea luuytimen vajaatoiminta (trombosytopenia, anemia ja/tai granulositypenia) tai immuunivajavuustila tai joilla on aiemmin ollut opportunisti-infektio.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasmassa olevan pääasiallisen metaboliitin 2F-ara-A:n systeemisen kokonaispuhdistuman on osoitettu korreloivan kreatiniinipuhdistumaan, mikä viittaa siihen, että munuaisilla on tärkeä osuus aineen eliminaatiossa. Kokonaisaltistuksen (2F-ara-A:n AUC-arvojen) on havaittu kohonneen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisiä tietoja Fludara-hoidosta munuaisten vajaatoimintaa sairastavista (kreatiniinipuhdistuma on alle 70 ml/min) on vain vähän.

Jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, Fludara-valmistetta tulee käyttää varoen. Jos munuaisten vajaatoiminta on kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma on 30–70 ml/min), annosta tulee pienentää jopa 50 % ja potilasta seurata tarkoin (ks. kohta 4.2). Fludara-hoito on vasta-aiheinen, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Fludara-valmistetta tulee antaa varoen iäkkäille (yli 75-vuotiaat) potilaille, koska valmisteen käytöstä vanhuksille on vain vähän tietoja.

Vähintään 65-vuotiailla potilailla kreatiniinipuhdistuma on mitattava ennen hoidon aloittamista. Ks. kohta ”Munuaisten vajaatoiminta” ja kohta 4.2.

Raskaus

Fludarabiinifosfaatin on osoitettu olevan genotoksinen. Fludarabiinifosfaatin on myös osoitettu olevan sekä alkio- että sikiötoksinen kaneilla ja rotilla (ks. kohta 5.3). Fludara saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Siksi Fludara-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidosta mahdollisesti koituvat hyödyt äidille ole suurempia kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit.

Fludara-valmistetta saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä. Jos raskaus alkaa, asiasta on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Fludarabiinifosfaattiin liittyvän genotoksisuuden riskin vuoksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä, ja heitä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä Fludara-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Rokotus

Fludara-hoitoa saavia tai saaneita potilaita ei tulisi rokottaa elävillä rokotteilla.

Hoitovaihtoehdot ensivaiheen Fludara-hoidon jälkeen

Jos tauti on resistentti Fludara-valmisteella toteutetulle ensivaiheen hoidolle, se on tavallisesti resistentti myös klorambusiilille. Niitä potilaita, joiden tauti ei vastaa Fludara -hoidolle, ei siten pitäisi hoitaa klorambusiililla.

Vaihtaminen Fludara i.v.-valmisteeseen

Pahoinvointia/oksentelua raportoitiin enemmän suun kautta annettavalle lääkemuodolle kuin laskimoon annettavalle. Jos tämä vaikeuttaa kliinistä hoitoa jatkuvasti, suositellaan vaihtamaan laskimoon annettavaan lääkemuotoon.

Apuaineet

Yksi 10 mg:n kalvopäällystetty Fludara-tabletti sisältää 74,75 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Fludara 10 mg kalvopäällystetty tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa refraktorista kroonista lymfaattista leukemiam (KLL) sairastavia potilaita hoidettiin laskimonsisäisesti annetun Fludara-valmisteen ja pentostatiinin (deoksikoformysiinin) yhdistelmällä, todettiin niin paljon fataalia keuhkotoksisuutta, että Fludara-valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdessä pentostatiinin kanssa.

Dipyridamoli ja muut adenosiin takaisinottoa estävät lääkeaineet voivat heikentää Fludara- valmisteen terapeuttista tehoa.

Kliiniset tutkimukset ja *in vitro* –tutkimukset osoittivat solunsisäisten Ara-CTP-tasojen kohonnan leukemiasoluissa solunsisäisen huippupitoisuuden että solunsisäisen altistuksen (AUC-arvo) osalta Fludara-hoidon ja samanaikaisen Ara-C hoidon yhteydessä. Yhdistelmähoidolla ei ollut vaikutusta Ara-C:n plasmapitoisuuteen eikä Ara-CTP:n eliminoitumisnopeuteen.

Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuttanut merkittävästi suun kautta otetun Fludara-valmisteen farmakokineettisiin parametreihin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee kertoa mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Fludarabiinifosfaattiin liittyvän genotoksisuuden riskin vuoksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä, ja heitä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä Fludara-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Fludarabiinifosfaatin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Fludarabiinifosfaatin on osoitettu olevan genotoksinen. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Fludara-valmisteen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Siksi Fludara-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidosta mahdollisesti koituvat hyödyt äidille ole suurempia kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit. Fludara-valmistetta saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä. Jos raskaus alkaa, tästä on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fludarabiinifosfaatti tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Prekliinisissä tutkimuksissa fludarabiinifosfaatin ja/tai metaboliittien on kuitenkin havaittu siirtyvän emon verestä maitoon.

Johtuen Fludara-valmisteen mahdollisista vakavista haittavaikutuksista imetettävälle lapselle Fludara-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Fludara vaikuttaa sekä miesten että naisten hedelmällisyyteen. Potilaita, jotka suunnittelevat raskautta, on kehoitettava hakeutumaan perinnöllisyysneuvontaan ennen Fludara-hoidon aloittamista.

Miespotilaiden on kysyttävä neuvoa hedelmällisyyden säilyttämiseen liittyvistä vaihtoehdoista ennen Fludara-hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fludara-valmiste saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä, sillä hoidon aikana on todettu uupumusta, heikotusta, näköhäiriöitä, sekavuutta, levottomuutta ja kouristuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Fludara-valmisteen 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. Fludara-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt vaikeita opportunisti-infektioita. Vakavista haittatapahtumista johtuneita kuolemantapauksia on raportoitu.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto haittavaikutuksista MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuun tietoon riippumatta syy-yhteydestä Fludara-valmisteseen. Tieto harvinaisista haittavaikutuksista on pääasiassa saatu valmisteen kauppaantuonnin jälkeen.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
Infektiot	Infektiot/ opportunisti-infektiot (kuten latenttien virusten reaktivaatio, esim. progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, vyöruusu, Epstein-Barr-virus (EBV)), keuhkokuume			Lymfoproliferatiivinen sairaus (liittyy EBV-infektioon)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Myelodysplastinen syndrooma ja akuutti myeloinen leukemia (liittyy alkyloivien aineiden, topoisomeraasi-inhibiittorien tai sädetyksen käyttöön ennen hoitoa, sen aikana tai sen jälkeen)		
Veri ja imukudos	Neutropenia, anemia, trombosytopenia	Luuydinsuppressio		
Immuunijärjestelmä			Autoimmuunisairaus (esim. autoimmuuni-hemolyyttinen anemia, Evansin oireyhtymä, trombosytopeeninen purppura, hankinnainen hemofilia, pemfigus)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahaluttomuus	Tuumorilyysi-oireyhtymä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta, metabolinen asidoosi, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperurikemia, hematuria, uraattikristalluria, hyperfosfatemia)	
Hermosto		Perifeerinen neuropatia	Sekavuustila	Kooma, kouristukset, agitaatio
Silmät		Näköhäiriöt		Sokeutuminen, optikusneuriitti, optikusneuropatia
Sydän				Sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä		Keuhkotoksisuus (esim. keuhkofibroosi, pneumoniitti, dyspnea)	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
Ruoansulatus-elimistö	Oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Stomatiitti	Maha-suolikanavan verenvuoto, haimaentsyymi-arvojen muutokset	
Maksa ja sappi			Maksaentsyymi-arvojen muutokset	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma		Ihosyöpä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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 MeDRA-version 12.0 mukaisia.

Haittavaikutukset esitetään esiintymistiheysryhmittäin alenevan vakavuusasteen mukaisesti.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatu kokemus, jonka 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

Laskimoon annettuihin suuriin Fludara-annoksiin on liittynyt leukoenkefalopatiaa (LE), akuuttia toksista leukoenkefalopatiaa (ATL) tai posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (RPLS). Oireisiin voi kuulua päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua, kouristuksia, näköhäiriötä, kuten näön heikkeneminen, aistimuutoksia ja merkittäviä neurologisia puutoksia. Muita seurauksia voivat olla näköhermon tulehdus ja näköhermon nystyn tulehdus, sekavuus, uneliaisuus, levottomuus, parapareesi/kvadripareesi, lihasjäykkyys, inkontinenssi, pysyvä keskushermostotoksisuus, johon kuuluu hidaskuoleminen, kooma ja kuolema. Suuriin annoksiin liittyy myös luuydinsuppressiosta johtuva vaikea trombosytopenia ja neutropenia.

Fludara-valmisteen yliannostukselle ei ole spesifistä vastalääkettä. Hoitona on lääkkeen annon lopettaminen ja supportiivinen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeaineet, puriinijohdannaiset
ATC-koodi: L01B B05

Vaikutusmekanismi

Fludara sisältää fludarabiinifosfaattia, antiviraalisen vidarabiinin 9-β-D-arabinofuranosyladeniini; (ara-A) vesiliukoista fluorattua nukleotidianalogia, joka on suhteellisen resistentti adenosinideaminaasin aiheuttamalle deaminaatiolle.

Fludarabiinifosfaatti defosforyloituu nopeasti 2F-ara-A:ksi ja siirtyy soluihin, missä deoksisytidiinikinaasi fosforyloi sen aktiiviseksi trifosfaatiksi, 2F-ara-ATP:ksi. Tämän metaboliitin on osoitettu inhiboivan ribonukleotidireduktaasia, DNA-polymeraaseja α/δ ja ε, DNA-primaasia ja DNA-ligaasia ja estävän siten DNA-synteesiä. Lisäksi RNA-polymeraasi II:n toiminta estyy osittain, jolloin proteiinisynteesi vähenee.

2F-ara-ATP:n vaikutusmekanismi on toistaiseksi osittain epäselvä, mutta oletetaan, että DNA:han, RNA:han ja proteiinisynteesiin kohdistuvat vaikutukset estävät solun kasvua pääasiassa estämällä DNA-synteesiä. *In vitro* -tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että KLL-lymfosyyttien altistaminen 2F-ara-A:lle käynnistää tehokkaasti DNA-fragmentaation ja apoptoottisen solukuoleman.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fludara- ja klorambusiilihoitoa (40 mg/m² 4 viikon välein) on verrattu toisiinsa 195 ja 199 potilasta tutkineessa faasi III -tutkimuksessa, jossa potilaina oli aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista B-soluleukemiaa sairastavia henkilöitä. Tutkimuksessa havaittiin, että Fludara-valmistetta ensivaiheen hoitona saaneessa ryhmässä oli sekä kaikkia että täydellisiä hoitovasteita merkitsevästi enemmän kuin klorambusiiliiryhmässä (61,1 % vs. 37,6 % ja 14,9 % vs. 3,4 %). Myös vasteen kesto ja taudin etenemiseen kulunut aika olivat Fludara-ryhmässä merkittävästi pidempiä kuin klorambusiiliiryhmässä (19 vs. 12,2 kuukautta ja 17 vs. 13,2 kuukautta). Keskimääräisen elinajan mediaani oli Fludara-ryhmässä 56,1 kuukautta ja klorambusiiliiryhmässä 55,1 kuukautta. Ero, joka ei kuitenkaan ollut merkitsevä, havaittiin myös potilaiden toimintakyvyssä. Raportoituja toksisia haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus oli kummassakin ryhmässä lähes sama; Fludara-ryhmässä 89,7 % ja klorambusiiliiryhmässä 89,9 %. Vaikka kokonaisuudessaan hematologisten haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkitsevää eroa eri hoitoryhmien välillä, ilmeni Fludara-potilailla merkitsevästi enemmän valkosolu- (p=0,0054) ja lymfosyyttitoksisuutta (p=0,0240)

klorambusiilipotilaisiin verrattuna. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, oli Fludara-ryhmässä merkitsevästi pienempi kuin klorambusiiliryhmässä ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ ja $p = 0,0489$). Myös niiden potilaiden osuus, joilla havaittiin maksatoksisuutta, raportoitiin olevan Fludara-hoitoa saaneessa ryhmässä merkitsevästi alhaisempi ($p = 0,0487$) klorambusiilihoitoa saaneeseen ryhmään verrattuna.

Potilaat, jotka ovat reagoineet Fludara-ensivaiheen hoitoon, voivat reagoida uudestaan Fludara-monoterapiahoitoon.

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 208:lle Binet B- tai C -vaiheen KLL:ää sairastavalle potilaalle annettiin joko Fludara-hoitoa tai syklofosfamidi/adriamysiini/prednisoni-yhdistelmähoitoa (CAP), havaittiin, että aiemmin hoitoa saaneiden 103 potilaan alaryhmässä sekä kaikkia että täydellisiä hoitovasteita oli Fludara-ryhmässä enemmän (45 % ja 13 %) kuin CAP-ryhmässä (26 % ja 6 %). Vasteen kesto ja elinaika olivat samanpituiset. Kuusi kuukautta kestäneen hoidon aikana Fludara-ryhmässä kirjattiin 9 ja CAP-ryhmässä 4 kuolemantapausta.

Tutkimuksen päättymisen jälkeen tehdyissä analyyseissä, joissa käytettiin vain kuuden kuukauden sisällä Fludara- tai CAP-hoidon aloittamisesta kerättyjä tietoja, aiemmin hoitoa saaneiden Binet C -vaiheen tautia sairastavien potilaiden alaryhmässä todettiin eloonjäämiskäyrissä ero CAP-hoidon hyväksi.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Fludarabiinin (2F-ara-A) farmakokineetiikkaa on tutkittu antamalla fludarabiinifosfaattia (Fludara, 2F-ara-AMP) nopeasti laskimoon bolusinjektiona, lyhytkestoisena infuusiona ja jatkuvana infuusiona sekä suun kautta.

Syöpäpotilailla 2F-ara-A:n farmakokineetiikan ja hoidon tehon välillä ei havaittu selvää korrelaatiota.

Neutropenian esiintyminen ja hematokriitin muutokset osoittivat, että fludarabiinifosfaatin sytotoksisuus vähentää hematopoiesia annoksesta riippuvalla tavalla.

Jakautuminen ja metabolia

2F-ara-AMP on vesiliukoinen fludarabiinin (2F-ara-A) aihiolääke, joka defosforyloittuu elimistössä nopeasti ja kvantitatiivisesti fludarabiininukleosidiksi (2F-ara-A). Toista metaboliittia, 2F-ara-hypoksantiinia, joka on päämetaboliitti koirilla, havaittiin ihmisillä vain vähäisiä määriä.

Kun KLL-potilaille infusoitiin kerta-annos 25 mg/m^2 2F-ara-AMP:ta 30 minuutin aikana, 2F-ara-A:n keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa $3,5\text{--}3,7 \text{ }\mu\text{M}$ saavutettiin infuusion lopussa. Viidennen annoksen infusoimisen jälkeen plasman 2F-ara-A-pitoisuudessa oli havaittavissa kohtalaista kumuloitumista; keskimääräinen huippupitoisuus infuusion lopussa oli $4,4\text{--}4,8 \text{ }\mu\text{M}$. Viisipäiväisen hoidon aikana 2F-ara-A:n minimiarvot plasmassa kohosivat noin kaksinkertaisiksi. 2F-ara-A:n ei ole havaittu kumuloituvan useiden hoitajaksojen aikana. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen pitoisuudet laskivat kolmessa vaiheessa, niin että alkuvaiheen puoliintumisaika oli noin 5 minuuttia, välivaiheen puoliintumisaika 1–2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 20 tuntia.

Eri tutkimuksista saatujen 2F-ara-A:n farmakokineettisten arvojen mukaan keskimääräinen plasman kokonaispuhdistuma on $79 \pm 40 \text{ ml/min/m}^2$ ($2,2 \pm 1,2 \text{ ml/min/kg}$) ja keskimääräinen jakautumistilavuus on $83 \pm 55 \text{ l/m}^2$ ($2,4 \pm 1,6 \text{ l/kg}$). Arvojen yksilöllinen vaihtelu on suurta. Laskimoon annetun ja suun kautta otetun fludarabiiniannoksen jälkeen, plasman 2F-ara-A-pitoisuus ja AUC-arvot nousivat

lineaarisesti suhteessa annokseen, kun taas puoliintumisajat, plasmapuhdistuma ja jakautumistilavuudet pysyivät annoksesta riippumatta vakioina, mikä viittaa annos-lineaarisuuteen.

Fludarabiinifosfaatin oraalisen annon jälkeen 2F-ara-A:n huippupitoisuus plasmassa on noin 20–30 % i.v.-infuusion lopussa mitatusta arvosta ja se saavutettiin 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. 2F-ara-A:n systeeminen hyötyosuus on 50–65 % kerta-annoksen ja toistuvan annon jälkeen, ja se oli yhtä suuri luoksena tai nopeasti liukenevana tablettina otettuna. Kun oraalinen 2F-ara-AMP-annos otettiin samanaikaisesti ruoan kanssa, 2F-ara-A:n systeeminen hyötyosuus (AUC) suureni hieman (< 10 %), huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) hieman pieneni ja C_{max} -arvo saavutettiin myöhemmin; terminaalissa puoliintumisajassa ei tapahtunut muutosta.

Eliminaatio

2F-ara-A eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta. 40–60 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Koe-eläimillä ^3H -2F-ara-AMP:tä käyttäen tehdyt massatase tutkimukset osoittivat, että radioaktiivisesti merkityt aineet erittyivät kokonaan virtsaan.

Erityisominaisuudet

Munuaisten vajaatoiminnassa elimistön kokonaispuhdistuma vähenee, minkä vuoksi annoksen pienentäminen on tarpeen. Ihmisen plasman proteiineilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa 2F-ara-A ei sitoutunut merkittävästi proteiineihin.

Fludarabiinifosfaatin farmakokinetiikka solutasolla

2F-ara-A hakeutuu aktiivisesti leukemiasoluihin, joissa se refosforyloituu ensin monofosfaatiksi ja sitten di- ja trifosfaatiksi. Trifosfaatti, 2F-ara-ATP, on pääasiallinen intrasellulaarinen metaboliitti ja ainoa metaboliitti, jolla tiedetään olevan sytotoksinen vaikutus. 2F-ara-ATP:n huippupitoisuudet KLL-potilaiden leukeemisissa lymfosyyteissä saavutettiin 4 tunnin kuluttua annosta (mediaani). Huippupitoisuudet vaihtelivat huomattavasti, huippupitoisuuden mediaani oli noin 20 μM . Leukemiasolujen 2F-ara-ATP:n pitoisuudet olivat aina huomattavasti korkeammat kuin 2F-ara-A:n huippupitoisuudet plasmassa, mikä viittaa kertymiseen kohdesoluihin. Leukeemisten lymfosyyttien inkubaatio *in vitro* osoitti ekstrasellulaarisen 2F-ara-A-altistuksen (2F-ara-A-pitoisuuden ja inkubaation keston tulo) olevan lineaarisessa suhteessa intrasellulaarisen 2F-ara-ATP-pitoisuuteen. 2F-ara-ATP:n eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika kohdesoluista oli 15–23 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Akuuttia toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa fludarabiinifosfaatin kerta-annokset aiheuttivat vaikeita myrkytysoireita tai kuoleman kaksi kertaluokkaa (noin sata kertaa) terapeuttista annosta suuremmilla annoksilla. Muiden sytotoksisten yhdisteiden tavoin valmiste vaikutti luuytimeen, imukudokseen, mahasuolikanavan limakalvoon, munuaisiin ja koiraan sukuelimiin. Potilailla todettiin terapeuttista annossuosituksista lähelläkin olleilla (3–4-kertaisilla) annoksilla vakavia haittavaikutuksia, joihin kuului vaikea neurotoksisuus ja joskus myös kuolema (ks. kohta 4.9).

Fludarabiinifosfaatin toistuvan annon jälkeen tehdyissä systeemistä toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa todettiin myös aineen odotetut vaikutukset nopeasti uusiutuviin kudoksiin kynnysannoksen ylittyessä. Morfologiset manifestaatiot muuttuivat vaikeammiksi annostasojen noustessa ja altistusajan pidentyessä. Havaittuja muutoksia pidettiin yleensä palautuvina. Periaatteessa Fludaran terapeuttisesta käytöstä saatu kokemus viittaa vastaavaan toksisuusprofiiliin ihmisellä, vaikka potilailla havaittiin muitakin ei-toivottuja vaikutuksia, kuten neurotoksisuutta (ks. kohta 4.8).

Sikiötoksisuus

Eläinten laskimonsisäisten sikiötoksisuustutkimusten tulokset rotilla ja kaneilla viittasivat siihen, että fludarabiinifosfaatti on sikiötoksinen ja teratogeeninen, ilmentyen luuston epämuodostumina, sikiön painon laskuna ja kiinnittymisen jälkeisenä menetyksenä. Koska turvallisuusmarginaali eläimille teratogeenisten annosten ja ihmisen terapeuttisen annoksen välillä on pieni ja koska Fludara-valmiste muiden antimetaboliittien tavoin oletettavasti vaikuttaa solujen erilaistumisprosessiin, valmisteen terapeuttiseen käyttöön ihmisellä liittyy merkitsevä teratogeenisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuus, tuumorigeenisuus

Fludarabiinifosfaatin on osoitettu aiheuttavan DNA-vaurioita sisarkromatidinvaihdostestissä ja kromosomipoikkeavuuksia sytogeneettisessä *in vitro* -testissä sekä lisäävän mikrotumien määrää hiiren mikrotumakokeessa *in vivo*, mutta toisaalta geenimutaatiotestien ja koirashiirillä tehdyn dominoivan letaalitestin tulokset olivat negatiiviset. Mutageeninen ominaisuus siis osoitettiin somaattisilla soluilla, mutta sukusoluilla sitä ei voitu osoittaa.

Epäilyt fludarabiinifosfaatin tuumorigeenisuudesta perustuvat sen tunnettuun DNA-vaikutukseen ja mutageenisuustestien tuloksiin. Valmisteella ei ole tehty suoranaisia tuumorigeenisuutta käsitteleviä eläinkokeita, koska epäily Fludara-hoidon aiheuttamasta lisääntyneestä sekundaarituumorin riskistä voidaan todentaa vain epidemiologisilla tiedoilla.

Paikallinen siedettävyys

Eläinkokeista saatujen tulosten mukaan fludarabiinifosfaatin laskimoon annon yhteydessä injektiokohdassa ei ole odotettavissa merkittävää paikallista ärsytystä. Vääräänkään paikkaan annettu injektio ei aiheuttanut merkittävää paikallisärsytystä, kun 7,5 mg/ml fludarabiinifosfaattia sisältävää vesiliuosta annettiin laskimon viereen, valtimeen tai lihakseen.

Eläinkokeissa maha-suolikanavassa havaittujen vaurioiden samankaltaisuus fludarabiinifosfaatin laskimon- ja mahalaukun sisäisen annon jälkeen tukee oletusta, että fludarabiinifosfaatin aiheuttama enteriitti on systeeminen vaikutus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Viisi tablettia jokaisessa alumiinifoliolla päällystetyssä läpipainopakkauksessa (polyamidi/alumiini/polypropeeni). Läpipainopakkaukset on pakattu tablettipurkkiin (polyeteeni), jossa on turvakorkki (polypropeeni).

Pakkaus koot: 15 tai 20 kalvopäällysteistä tablettia purkissa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Käsittely ja hävittäminen

Raskaana olevan ei tulisi käsitellä Fludara -valmistetta.

Käsittelyssä on noudatettava paikallisten vaatimusten mukaisia sytotoksisia lääkevalmisteita koskevia ohjeita. Jäte voidaan hävittää polttamalla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

16553

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. tammikuuta 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.7.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fludara 10 mg filmdragerad tablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg fludarabinfosfat.

Hjälpämnen: Laktosmonohydrat 74,75 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Laxrosa, avlång tablett märkt med bokstäverna LN i en regelbunden hexagon på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Första linjens behandling med Fludara bör endast initieras hos vuxna patienter med avancerad sjukdom, Rai stadium III/IV (Binet stadium C) eller Rai stadium I/II (Binet stadium A/B), där patienten har sjukdomsrelaterade symtom eller tecken på progressiv sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade perorala dosen är 40 mg fludarabinfosfat/m² kroppsytta dagligen fem dagar i rad var 28:e dag. Denna dos är 1,6 gånger högre än motsvarande rekommenderade intravenösa dos av fludarabinfosfat (25 mg/m² kroppsytta per dag).

Nedanstående tabell anger riktlinjer för hur många tabletter av Fludara som ska ges:

Kroppsytta (BSA- Body Surface Area) [m ²]	Beräknad daglig dos baserat på kroppsytta (avrundat till närmaste hela tal) [mg/dag]	Antal tabletter per dag (total daglig dos)
0,75 – 0,88	30 – 35	3 (30 mg)
0,89 – 1,13	36 – 45	4 (40 mg)
1,14 – 1,38	46 – 55	5 (50 mg)
1,39 – 1,63	56 – 65	6 (60 mg)
1,64 – 1,88	66 – 75	7 (70 mg)
1,89 – 2,13	76 – 85	8 (80 mg)
2,14 – 2,38	86 – 95	9 (90 mg)

2,39 – 2,50	96 – 100	10 (100 mg)
-------------	----------	-------------

Längden på behandlingstiden bestäms av behandlingsresultatet och toleransen av läkemedlet. Fludara bör ges tills dess att bästa möjliga svar erhålles (komplett eller partiell remission, vanligtvis vid 6 behandlingscykler) och därefter bör läkemedlet sättas ut.

Dosjusteringar för den första behandlingscykeln (terapi-start med Fludara) rekommenderas ej (utom för patienter med nedsatt njurfunktion - se ”Patienter med nedsatt njurfunktion”).

Patienter som genomgår behandling med Fludara bör följas noggrant med avseende på terapisvar och toxicitetsreaktioner.

Den individuella dosen bör noggrant justeras beroende på observerad hematologisk toxicitet.

Om det vid början av en efterföljande behandlingscykel visar sig att celltalen är för låga för att den rekommenderade dosen ska kunna administreras, och att det finns tecken på behandlingsassocierad myelosuppression, bör behandlingen skjutas upp tills dess granulocyttallet är över $1,0 \times 10^9/l$ och trombocyttallet över $100 \times 10^9/l$. Behandlingen ska inte skjutas upp mer än två veckor. Om granulocyt- och trombocyt-talen inte har återhämtats efter två veckor, bör dosen reduceras enligt tabellen nedan.

Granulocyter	och/eller [$10^9/l$]	Trombocyter	Dos fludarabinfosfat
0,5 – 1,0		50 – 100	30 mg/m ² /dag
<0,5		<50	20 mg/m ² /dag

Dosen ska inte reduceras om trombocytopenin är sjukdomsrelaterad.

Om en patient inte svarar på behandling efter två cykler, och visar ingen eller liten hematologisk toxicitet, kan en försiktig dosjustering mot högre fludarabinfosfatdoser i efterföljande behandlingscykler övervägas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Doser ska justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Om kreatininclearance är mellan 30 och 70 ml/min, skall dosen reduceras med upp till 50 %, och en noggrann hematologisk uppföljning bör göras för att bedöma toxiciteten (se avsnitt 4.4).

Behandling med Fludara är kontraindicerad om kreatininclearance är <30 ml/min (se avsnitt 4.3.).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga data från användning av Fludara hos patienter med nedsatt leverfunktion. Fludara ska användas med försiktighet.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Fludara för barn under 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte användning av Fludara till barn.

Äldre

Eftersom data från behandling av äldre (>75 år) med Fludara är begränsade, bör administrering av Fludara till denna patientgrupp ske med försiktighet.

Hos patienter över 65 år bör kreatininclearance mätas (se ”Patienter med nedsatt njurfunktion” och avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Fludara bör ordinerars av läkare med stor erfarenhet av antineoplastisk behandling.

Fludara kan tas såväl på fastande mage som vid måltid. Tabletterna måste sväljas hela med vatten och får inte tuggas eller delas.

Försiktighetsåtgärder för hantering av läkemedlet

Anvisningar om hantering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Nedsatt njurfunktion med kreatininclearance <30 ml/min.
- Inkompenserad hemolytisk anemi.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Svår benmärgssuppression, särskilt anemi, trombocytopeni och neutropeni har rapporterats hos patienter som behandlats med Fludara. I en intravenös fas I-studie där vuxna patienter med solida tumörer ingick, var mediantiden till minimivärdet 13 dagar (intervall 3–25 dagar) för granulocyter och 16 dagar (intervall 2–32) för trombocyter. De flesta patienter hade initialt nedsatt blodstatus antingen till följd av sjukdom eller till följd av tidigare myelosuppressiv behandling.

Akkumulerad myelosuppression kan förekomma. Även om kemoterapi-inducerad myelosuppression ofta är reversibel, kräver behandling med fludarabinfosfat noggrann kontroll av blodstatus.

Fludarabinfosfat är ett potent antineoplastiskt läkemedel med risk för betydande toxiska biverkningar. Patienter under behandling bör noggrant observeras avseende tecken på hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Regelbundna kontroller av blodstatus bör göras för att upptäcka begynnande anemi, neutropeni och trombocytopeni.

Flera fall av trilinjär benmärgshypoplasi eller aplasi som medför pancytopeni, och ibland leder till döden, har rapporterats hos vuxna patienter. Varaktigheten för kliniskt signifikant cytopeni i de rapporterade fallen har varierat mellan ca 2 månader till ca 1 år. Dessa episoder har förekommit hos både tidigare behandlade och obehandlade patienter.

Liksom för andra cytostatika bör försiktighet iakttas med fludarabinfosfat, när provtagning av hematopoetiska stamceller planeras.

Autoimmuna sjukdomar

Oberoende av tidigare autoimmuna sjukdomar eller resultat av Coombs test har fall av livshotande och ibland dödligt autoimmunt tillstånd (se avsnitt 4.8) rapporterats hos patienter under eller efter behandling med Fludara. Majoriteten av patienterna som fick hemolytisk anemi utvecklade på nytt hemolys efter återinsättning på Fludara. Patienter som behandlas med Fludara skall noggrant kontrolleras för hemolys.

Det rekommenderas att Fludarabehandlingen avbryts vid hemolys. Blodtransfusion (bestrålat blod, se nedan) och kortikosteroider är de vanligaste behandlingarna vid autoimmun hemolytisk anemi.

Neurotoxicitet

Effekten av kronisk behandling med Fludara på det centrala nervsystemet är inte känd. Emellertid har patienter tolererat den rekommenderade intravenösa dosen, i några studier under relativt långa behandlingsperioder (upp till 26 terapiomgångar).

Patienterna bör följas noga med avseende på neurologiska biverkningar.

I dosfinnande studier då Fludara givits intravenöst i höga doser till patienter med akut leukemi har Fludara associerats med allvarliga neurologiska effekter, inklusive blindhet, koma och död. Symtom förekom från 21 till 60 dagar efter sista dosen. Dessa allvarliga symtom från CNS-toxiska effekter inträffade hos 36 % av de patienter som behandlades intravenöst med doser ungefär fyra gånger större (96 mg/m²/dag i 5–7 dagar) än den rekommenderade dosen. Hos patienter som behandlats med doser inom rekommenderat dosområde för KLL, var allvarlig toxicitet från det centrala nervsystemet sällsynt (koma, krampanfall och agitation) eller mindre vanlig (konfusion) (se avsnitt 4.8).

Enligt erfarenhet efter produktens lansering har neurotoxicitet rapporterats förekomma tidigare eller senare än i kliniska prövningar.

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

Detta kan inträffa

- vid rekommenderad dos
 - när Fludara ges efter eller tillsammans med läkemedel som kan bidra till uppkomst av leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom
 - eller när Fludara 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 förlust av synförmågan, ändrad känselörlimmelse och fokala neurologiska bortfall. Andra reaktioner kan inkludera optisk neurit och papillit, förvirring, somnolens, agitation, paraperes/quadrupares, 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 posterioert leukoencefalopatisyndrom ska behandlingen med fludarabin avbrytas. Patienterna ska övervakas och genomgå adekvat diagnostisk undersökning av hjärnan företrädesvis MRT. Om diagnosen bekräftas ska Fludarabin sättas ut för all framtid.

Tumörllyssyndrom

Hos patienter med stor tumörbörda har behandling med Fludara rapporterats kunna utlösa tumörllyssyndrom. Eftersom behandlingssvar kan ses redan under den första behandlingsveckan, bör försiktighetsåtgärder vidtas för de patienter som löper risk för att utveckla denna komplikation, och inläggning på sjukhus kan rekommenderas för dessa patienter under första behandlingsomgången.

Transfusionsassocierad Graft-versus-Host-reaktion

Transfusionsassocierad Graft-versus-Host reaktion (reaktion av de transfunderade immunkompetenta lymfocyterna mot värden) har konstaterats efter transfusion av icke-bestrålat blod till patienter som behandlats med Fludara. Det har rapporterats en hög frekvens av fall med dödlig utgång till följd av denna reaktion. För att minimera risken för transfusionsassocierad Graft-versus-Host-reaktion skall därför patienter som under eller efter behandling med Fludara behöver blodtransfusion enbart ges bestrålat blod.

Hudcancer

Försämring eller uppblående av befintlig hudcancer, liksom debut av hudcancer, har rapporterats hos vissa patienter under eller efter behandling med Fludara.

Nedsatt allmäntillstånd

Till patienter med nedsatt allmäntillstånd bör Fludara ges med försiktighet och efter en noggrann bedömning av risk mot nytta. Detta gäller särskilt för patienter med gravt nedsatt benmärgsfunktion (trombocytopeni, anemi, och/eller granulocytopeni), immunbrist eller med en anamnes av opportunistisk infektion.

Nedsatt njurfunktion

Total eliminering av den huvudsakliga plasmametaboliten 2F-ara-A visar en korrelation med kreatininclearance, vilket indikerar betydelsen av utsöndring via njurarna för eliminering av substansen. Patienter med reducerad njurfunktion uppvisade en större total exponering av huvudmetaboliten (AUC av 2F-ara-A). Begränsade kliniska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 70 ml/min).

Fludara måste administreras med försiktighet till patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance är mellan 30 och 70 ml/min), bör dosen reduceras med upp till 50 % och patienten noggrant övervakas (se avsnitt 4.2). Behandling med Fludara är kontraindicerad om kreatininclearance är < 30 ml/min (se avsnitt 4.3).

Äldre

Då det endast finns begränsade data beträffande användningen av Fludara till äldre (>75 år), bör försiktighet iaktas vid behandling av dessa patienter.

Hos patienter över 65 år skall kreatininclearance mätas innan behandlingen startas, se "Nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.2.

Graviditet

Fludarabinfosfat har visats vara genotoxiskt. Fludarabinfosfat har även visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta (se avsnitt 5.3). Fludara kan orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Fludara ska därför användas under graviditet endast om den potentiella nyttan för modern överväger de möjliga riskerna för fostret.

Kvinnor i fertil ålder som får Fludara ska avrådas från att bli gravida och ska informeras om att den behandlande läkaren måste meddelas omedelbart om kvinnan blir gravid (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Antikonception hos män och kvinnor

På grund av risken för genotoxicitet med fludarabinfosfat måste kvinnor i fertil ålder använda effektiva preventivmedel under och minst sex månader efter avslutad behandling. Män som får fludarabinfosfat måste använda effektiva preventivmetoder och ska avrådas från att avla barn under behandlingen med Fludara och i minst tre månader efter att behandlingen har upphört (se avsnitt 4.6).

Vaccination

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

Alternativ för fortsatt behandling efter initial Fludarabehandling

De flesta patienter som varit resistenta mot Fludara har också visat resistens mot klorambucil. Därför skall byte från Fludara till klorambucil undvikas hos patienter som inte svarat på första linjens behandling med Fludara.

Byte till fludarabinfosfat IV

Den rapporterade incidensen av illamående och kräkningar var högre för den perorala beredningsformen än för den intravenösa. Om detta medför ett bestående kliniskt problem rekommenderas övergång till den intravenösa beredningsformen.

Hjälpämnen

Varje Fludara 10 mg filmdragerad tablett innehåller 74,75 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption .

Fludara 10 mg filmdragerad tablett innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en klinisk undersökning med intravenöst Fludara i kombination med pentostatin (deoxicoformycin) för behandling av refraktär kronisk lymfatisk leukemi (KLL) rapporterades en oacceptabelt hög frekvens av fatal pulmonell toxicitet. Därför rekommenderas inte användning av Fludara i kombination med pentostatin.

Den terapeutiska effekten av Fludara kan försvagas av dipyridamol och andra hämmare av adenosinupptag.

Kliniska studier och *in vitro*-försök visade förhöjda intracellulära nivåer av Ara-CTP i leukemiceller med avseende på såväl maxkoncentration som intracellulär exponering vid användning av Fludara i kombination med cytarabin. Plasmakoncentration av Ara-C och eliminationshastighet av Ara-CTP var oförändrade.

I en klinisk undersökning påverkades inte de farmakokinetiska parametrarna efter peroral administration signifikant av samtidigt födointag (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Antikonception hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste upplysas om den möjliga risken för fostret. På grund av risken för genotoxicitet med fludarabinfosfat måste kvinnor i fertil ålder använda effektiva preventivmedel under och minst sex månader efter avslutad behandling. Män som får fludarabinfosfat måste använda effektiva preventivmetoder och ska avrådas från att avla barn under behandlingen med Fludara och i minst tre månader efter att behandlingen har upphört.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av fludarabinfosfat hos gravida kvinnor. Fludarabinfosfat har visats vara genotoxiskt. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Fludara kan orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Fludara ska därför användas under graviditet endast om den potentiella nyttan för modern överväger de möjliga riskerna för fostret.

Kvinnor i fertil ålder som får Fludara ska avrådas från att bli gravida och ska informeras om att den behandlande läkaren måste meddelas omedelbart om kvinnan blir gravid (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om fludarabinfosfat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det finns emellertid prekliniska data som visar att fludarabinfosfat och/eller metaboliter överförs från moderns blod till bröstmjolk.

På grund av risken för allvarliga biverkningar, orsakade av Fludara, hos barn som ammas, är Fludara kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Fludara påverkar fertiliteten både hos män och kvinnor. Patienter som planerar en graviditet bör därför söka genetisk rådgivning innan behandlingen med Fludara påbörjas och manliga patienter måste söka rådgivning om fertilitetsbevarande alternativ innan behandlingen med Fludara påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fludara kan minska förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom trötthet, svaghet, synstörningar förvirring, agitation och kramper har observerats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenhet av användning av Fludara visar att de vanligaste biverkningarna är myelosuppression (neutropeni, trombocytopeni och anemi), infektion inklusive lunginflammation, hosta, feber, trötthet, svaghet, illamående, kräkningar och diarré. Till andra ofta rapporterade biverkningar hör frossbrytningar, ödem, sjukdomskänsla, perifer neuropati, synrubbingar, anorexi, mukositt, stomatit, och hudutslag. Allvarliga opportunistiska infektioner har förekommit hos patienter som behandlats med Fludara. Dödsfall till följd av allvarliga biverkningar har rapporterats.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabellen nedan rapporterar biverkningar enligt MedDRA-klassificering av organsystem (MedDRA SOC). Frekvenserna baseras på data från kliniska studier oavsett orsakssambandet med Fludara. De sällsynta biverkningarna har huvudsakligen observerats efter lansering av produkten.

Organsystem-klass MedDRA	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥ 1/100 till <1/10	Mindre vanlig ≥ 1/1 000 till <1/100	Sällsynt ≥ 1/10 000 till <1/1 000
Infektioner och infestationer	Infektioner/ opportunistiska infektioner (såsom reaktivering av latent virus, t.ex. progressiv multifokal leukoencefalopati, Herpes zoster-virus, Epstein-Barr-virus), Pneumoni			Lymfproliferativ sjukdom (EBV-associerad)
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Myelodysplastiskt syndrom och Akut Myeloid Leukemi (huvudsakligen i samband med tidigare, samtidig eller senare behandling med alkylterande medel, topoisomeras-hämmare eller strålning)		

Organsystem-klass MedDRA	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥ 1/100 till <1/10	Mindre vanlig ≥ 1/1 000 till <1/100	Sällsynt ≥ 1/10 000 till <1/1 000
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, anemi, trombocytopeni	Myelosuppression		
Immunsystemet			Autoimmun sjukdom (inklusive autoimmun hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopen purpura, förvärvad hemofili, pemfigus)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	Tumörlyssyndrom (inklusive njursvikt, metabolisk acidos, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperurikemi, hematuri, uratkristalluri, hyperfosfatemi)	
Centrala och perifera nervsystemet		Perifer neuropati	Förvirring	Koma, krampanfall, agitation
Ögon		Synrubbingar		Blindhet, opticusneurit, opticusneuropati
Hjärtat				Hjärtsvikt, arytm
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta		Pulmonell toxicitet (inklusive lungfibros, pneumonit, dyspné)	
Magtarmkanalen	Kräkningar, diarré, illamående	Stomatit	Mag-tarmblödningar, onormala pankreaszymer	
Lever och gallvägar			Onormala leverenzzymer	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag		Hudcancer, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Feber, trötthet, svaghet	Ödem, mukositet, frossbrytningar, sjukdomskänsla		

Den MedDRA-term som bäst beskriver en viss biverkning anges. Synonymer eller relaterade tillstånd anges ej, men man bör ta hänsyn även till dessa. Biverkningstermen är baserad på MedDRA version 12.0.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter avtagande svårighetsgrad.

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
- Njuror och urinvägar
 - Hemorragisk cystit

Rapportering av 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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Höga intravenösa doser av Fludara har associerats med leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom. Symtomen kan innefatta huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper, synstörningar såsom förlust av synförmågan, ändrad känselöförmåga och fokala neurologiska bortfall. Andra reaktioner kan inkludera optisk neurit och papillit, förvirring, somnolens, agitation, parapares/quadripares, muskelpasticitet och inkontinens, irreversibel toxicitet i det centrala nervsystemet i form av fördröjd blindhet, koma och död. Höga doser associeras också med allvarlig trombocytopeni och neutropeni till följd av benmärgssuppression.

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av Fludara. Behandlingen består av utsättning av läkemedlet och stödterapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, purinanaloger, ATC-kod: L01BB05

Verkningsmekanism

Fludara innehåller fludarabinfosfat, en vattenlöslig fluoriderad nukleotid-analog av det antivirala medlet vidarabin, 9-beta-D arabinofuranosyladenin (ara-A), som är relativt motståndskraftig mot deaminering av adenosindeaminas.

Fludarabinfosfat defosforyleras snabbt till 2F-ara-A som tas upp av celler och sedan fosforyleras intracellulärt av deoxycytidinkinas till det aktiva trifosfatet 2F-ara-ATP. Denna metabolit hämmar ribonukleotidreduktas, DNA-polymeras α/δ och ϵ , DNA-primas och DNA-ligas, och hämmar därmed DNA-syntesen. Dessutom sker en partiell hämning av RNA-polymeras II och som konsekvens därav minskar proteinsyntesen.

Några aspekter på verkningsmekanismen för 2 F-ara-ATP är fortfarande oklara. Det antas dock att effekterna på DNA, RNA och proteinsyntesen bidrar 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 sätter igång omfattande DNA-fragmentering och celldöd kännetecknande för apoptos.

Klinisk effekt och säkerhet

I en fas III-studie med tidigare obehandlade patienter med B-KLL jämfördes behandling med Fludara (n = 195) och chlorambucil (n = 199) (40 mg/m² var fjärde vecka). Följande resultat erhöles: total svarsfrekvens och komplett behandlingsvar var signifikant högre för Fludara som första linjens behandling än för chlorambucil (61,1% respektive 37,6% och 14,9% respektive 3,4%). Statistisk signifikant längre responstid (19 respektive 12,2 månader) och tid till progression (17 respektive 13,2 månader) uppmättes för patienter i Fludaragruppern. Median-överlevnadstiden var 56,1 månader i Fludaragruppern och 55,1 månader i chlorambucilgruppen. Performance-status skilde sig inte signifikant mellan grupperna. Andelen patienter med symptom på toxicitet var jämförbara i de bägge grupperna: 89,7% i Fludaragruppern och 89,9% i chlorambucilgruppen. Även om skillnaden i total förekomst av hematologisk toxicitet inte var signifikant, uppvisade en signifikant större andel av patienterna i Fludaragruppern toxicitet med avseende på antal vita blodkroppar (p=0,0054) och lymfocyter (p=0,0240) jämfört med chlorambucilgruppen. Andelen patienter som upplevde illamående, kräkningar och diarré var signifikant lägre i Fludaragruppern än i chlorambucilgruppen (p<0,0001, p<0,0001 respektive p=0,0489). Det rapporterades signifikant färre fall av levertoxicitet (p=0,0487) hos patienter behandlade med Fludara än med chlorambucil. Patienter som svarat på förstahandsbehandling med Fludara kan svara på förnyad Fludara monoterapi.

En randomiserad klinisk jämförande studie av Fludara med cyklofosfamid, adriamycin och prednison (CAP) med 208 patienter med KLL Binet stadium B eller C visade följande resultat i en subgrupp av 103 tidigare behandlade patienter: den totala och kompletta svarsfrekvensen var högre med Fludara jämfört med CAP (45 % mot 26 % respektive 13 % mot 6 %). Behandlingsvarets varaktighet och överlevnadstiden var densamma för Fludara och CAP. Inom den stipulerade behandlingsperioden på 6 månader var antalet dödsfall 9 (Fludara) respektive 4 (CAP).

Senare analyser med enbart data upp till 6 månader efter behandlingsstart visade en skillnad mellan överlevnadskurvorna för Fludara och CAP till fördel för CAP i undergruppen med tidigare behandlade patienter i Binet stadium C.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Farmakokinetiken hos fludarabin (2F-ara-A) har studerats efter intravenös administrering genom snabb bolusinjektion och korttidsinfusion liksom även efter kontinuerlig infusion och efter peroral dosering av fludarabinfosfat (Fludara, 2F-ara-AMP).

Ingen klart korrelation konstaterades mellan 2F-ara-A:s farmakokinetik och behandlingseffekt hos cancerpatienter.

Förekomsten av neutropeni och hematokritförändringar indikerar dock att cytotoxiciteten hos fludarabinfosfat avseende hematopoesen är dosberoende.

Distribution och metabolism

2F-ara-AMP är en vattenlöslig prodrug till fludarabin (2F-ara-A), som snabbt och i stor utsträckning defosforyleras *in vivo* till nukleosiden fludarabin (2F-ara-A).

En annan metabolit, 2F-ara-hypoxantin, som utgör huvudmetaboliten hos hund, har återfunnits hos människa endast i mindre utsträckning.

Efter avslutad 30 minuters infusion av 25 mg 2F-ara-AMP per m² hos KLL-patienter uppmättes den högsta plasmakoncentrationen av 2F-ara-A till i genomsnitt 3,5 - 3,7 µM. Motsvarande koncentration av 2F-ara-A efter femte dosen visade på en moderat ackumulering med högsta medelvärde på 4,4 - 4,8 µM vid slutet av infusionen. Under en femdagars behandlingskur ökade plasmanivåerna av 2F-ara-A före nästa dos med en faktor av ca 2. Risk för ackumulering av 2F-ara-A efter upprepade behandlingscykler föreligger ej. Serumkoncentrationen av 2F-ara-A 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 farmakokinetiska studier av 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 en genomsnittlig distributionsvolym (V_{ss}) på 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Data visade på en hög interindividuell variation. Efter intravenös och peroral administrering av fludarabinfosfat ökade plasmanivåerna för 2F-ara-A och ytan under plasmanivå/ tidskurvorna linjärt med dosen, medan halveringstiderna, plasmaclearance och distributionsvolymen förblev konstanta oberoende av dosen, vilket indikerar ett doslinjärt förlopp.

Efter peroral tillförsel av fludarabinfosfat uppnåddes maximala plasmanivåer av 2F-ara-A 1–2 timmar efter given dos. Maxkoncentrationerna uppgår till ungefär 20–30% av motsvarande nivåer efter intravenös infusion. Den systemiska 2F-ara-A-tillgängligheten var 50–65 % efter enstaka och upprepade doser och var likadan efter intag av en lösning eller en tablett med omedelbar frisättning. När 2F-ara-AMP intogs peroralt samtidigt med föda konstaterades en liten ökning (<10%) av systemisk tillgänglighet (AUC), en liten minskning av maximala plasmanivåer (C_{max}) för 2F-ara-A och en längre tid innan C_{max} inträdde. De terminala halveringstiderna var opåverkade.

Eliminering

2F-ara-A elimineras till stor del via njurarna. 40 till 60 % av den intravenöst administrerade dosen utsöndras i urinen. Massbalansstudier på försöksdjur med ³H-2F-ara-AMP visade en fullständig återvinning av radioaktivt märkta substanser i urinen.

Karakteristika hos patienter

Individer med nedsatt njurfunktion visade en minskad total clearance, vilket indikerar att dosen måste reduceras. *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, varpå det refosforyleras till monofosfat och därefter till di- och trifosfat. Det trifosfatiska 2F-ara-ATP är den huvudsakliga intracellulära metaboliten och den enda metabolit som är känd för att ha cytotoxisk aktivitet. Maximala 2F-ara-ATP-nivåer i leukemiska lymfocyter hos KLL-patienter uppmättes till 4 timmar (medianvärde) och visade

betydande variationer med en högsta koncentration på ca 20 µM (medianvärde). 2F-ara- ATP-nivåer i leukemiska celler var alltid avsevärt högre än de högsta koncentrationerna i plasma av 2F-ara-A, vilket indikerar ackumulering i målorganen. *In vitro* försök med leukemiska lymfocyter visade ett linjärt samband mellan extracellulär 2F-ara-A-exponering (beroende av 2F-ara-A -koncentrationen och längden av inkubationstiden) och intracellulär ansamling av 2F-ara-ATP. Elimineringen från måcellerna av 2F-ara-ATP visade en halveringstid mellan 15 och 23 timmar (medianvärde).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

I akuta toxicitetsstudier, orsakade engångsdos av fludarabinfosfat allvarliga symtom på intoxication eller död vid dos två hundra gånger så mycket som terapeutisk dos. Som förväntats av en cytotoxisk substans, har toxiska effekter på benmärg, lymfoida organ, mag-tarm-slemhinna, njurar och gonader hos handjur observerats. Hos patienter har allvarliga biverkningar observerats vid doser nära den rekommenderade terapeutiska dosen (faktor 3 till 4) och inkluderar allvarlig neurotoxicitet delvis med dödlig utgång (se avsnitt 4.9).

Systemiska toxicitetsstudier med upprepad administration av fludarabinfosfat, högre än tröskelvärdet, visade också de förväntade effekterna på snabbt växande vävnad. Svårighetsgraden av de morfologiska förändringarna ökade med dosnivåerna och doseringstiden och bedömdes i allmänhet vara reversibla. I princip pekar erfarenheten av den terapeutiska användningen av Fludara på en jämförbar toxikologisk profil hos människa, även om ytterligare biverkningar som neurotoxicitet har observerats hos patienter (se avsnitt 4.8).

Embryotoxicitet

I resultaten från intravenösa embryotoxiska djurstudier på råtta och kanin visar fludarabinfosfat på en embryodödande och teratogen risk, manifesterad genom skelettala missbildningar, minskad fostervikt och post-implantationsförlust. Med hänsyn till den låga säkerhetsmarginalen mellan teratogena doser hos djur och den terapeutiska dosen hos människa och i analogi med andra antimetaboliter, som antas interferera med differentieringsprocessen, är den terapeutiska användningen av Fludara förenat med en relevant risk för teratogena effekter hos människa (se avsnitt 4.6).

Gentoxisk potential, tumorigenes

Fludarabinfosfat har visats orsaka DNA skada i ett "sister chromatid exchange test", inducera kromosomförändringar i ett cytogenicitetstest *in vitro*, samt öka graden av mikrokärnor i ett *in vivo* test i mus, men visade sig vara negativt i genmutationstest och i ett dominant letalt test på hanmöss. Den mutagena potentialen påvisades för somatiska celler, men kunde inte påvisas för könsceller.

Den kända aktiviteten hos fludarabinfosfat på DNA-nivå och resultaten från mutagenicitetstester ligger till grund för misstanke om tumörinducerande förmåga. Inga djurstudier i syfte att studera detta finns utförda, eftersom en misstanke om ökad risk för sekundära tumörer orsakad av Fludaraterapi endast kan verifieras genom epidemiologiska data.

Lokal tolerans

Baserat på resultat från djurexperiment med intravenös administrering av fludarabinfosfat, förväntas ingen anmärkningsvärd lokalirritation vid injektionsstället. Inte heller vid felaktigt given injektion har någon betydande lokalirritation observerats efter paravenös, intraarteriell eller intramuskulär administrering av en vattenlösning som innehöll 7,5 mg fludarabinfosfat/ml.

Likheterna mellan de observerade lesionerna i matsmältningskanalen efter intravenös eller intragastrisk dos ger stöd för antagandet att fludarabinfosfatframkallad enterit är en systemeffekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos
Talk
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fem tabletter i varje blisterförpackning av folie av polyamid/aluminium/polypropen med en förslutningsfolie av aluminium. Blisterförpackningarna är förpackade i en polyetenburk med barnskyddande skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlek: 15 respektive 20 filmdragerade tabletter per burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering och destruktion
Fludara skall inte hanteras av gravid personal.

Rutiner för lämplig hantering skall följa gällande riktlinjer för cytostatika. Avfallet får brännas.

Ej använt läkemedel eller avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genzyme Europe B.V
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16553

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.1.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 13.10.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.7.2023