

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fludarabine Accord 25 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 25 mg fludarabiinifosfaattia.

2 ml liuosta sisältää 50 mg fludarabiinifosfaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi millilitra sisältää < 1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai hieman ruskehtavankeltainen liuos, jossa ei ole hiukkasia.

pH: 6,0–7,1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoito aikuispotilaille, joiden luuydinvarastot ovat riittävät.

Ensilinjan fludarabiinihoidon saa aloittaa vain aikuispotilaalle, jonka sairaus on edennyt R₁n asteelle III/IV (Binet C -vaiheeseen) tai R₁n asteelle I/II (Binet A/B -vaiheeseen), jolloin potilaalla on sairauteen liittyviä oireita tai näyttöä sairauden etenemisestä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on 25 mg/m² (ihon pinta-alan neliometri) fludarabiinifosfaattia päivittäin laskimoon 5 peräkkäisenä päivänä 28 päivän välein (ks. myös kohta 6.6).

Tarvittava annos (lasketaan potilaan ihon pinta-alan perusteella) käyttökuuntoon saatettua liuosta vedetään ruiskuun. Jos annos pistetään boluksena laskimoon, se laimennetaan ensin 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridiliuosta. Tarvittavan ruiskuun vedetyn annoksen voi myös infusoida, jolloin sen voi laimentaa 100 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridiliuosta ja infusoida laskimoon noin 30 minuutin aikana.

Hoidon kesto riippuu hoidon onnistumisesta sekä potilaan kyvystä sietää lääkettä.

Fludarabiinia annetaan KLL-potilaalle parhaan vasteen (osittainen tai täydellinen remissio, tavallisesti 6 hoitosykliä) saavuttamiseen asti, minkä jälkeen hoito lopetetaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta on muutettava potilaalle, jonka munuaisten toiminta on heikentynyt. Jos kreatiniinipuhdistuma on 30–70 ml/min, annosta on pienennettävä enimmillään 50 % ja veriarvoja on seurattava tiiviisti toksisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 4.4).

Fludarabiinia ei saa antaa potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Fludarabiinin käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole tietoja. Näille potilaille fludarabiinia on annettava varoen (ks. kohta 4.4)..

Pediatriset potilaat

Fludarabiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Siksi fludarabiinia ei suositella käytettäväksi lapsille.

Iäkkäät

Fludarabiinin käytöstä iäkkäille potilaille (> 75-vuotiaat) on vain vähän tietoa. Varovaisuutta on noudatettava fludarabiinin annossa näille potilaille.

Yli 65-vuotiaan potilaan kreatiniinipuhdistuma on mitattava (ks. kohta 4.4, ”Munuaisten vajaatoiminta”).

Antotapa

Fludarabiinia tulee käyttää vain syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Fludarabine Accord annetaan vain laskimoon. Vaikeisiin paikallisiin haittavaikutuksiin johtaneita tapauksia, joissa Fludarabine Accord -valmistetta on annettu laskimon viereen, ei ole raportoitu. Tahatonta laskimonviereistä antoa on kuitenkin vältettävä.

Ennen lääkkeen käsittelyä huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ja saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Kompensoimaton hemolyyttinen anemia
- Imetys

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressio

Fludarabiinilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu vaikeaa luuydinsuppressiota, erityisesti anemiaa, trombositopeniaa ja neutropeniaa. Ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa on selvitetty laskimoon antoa aikuispotilaille, joilla oli kiinteä kasvain. Potilaiden granulosityttimäärä pieneni alimmilleen mediaanijassa 13 vuorokautta (vaihteluväli 3–25 vrk) ja verihiutalemäärä pieneni alimmilleen

mediaaniajassa 16 vuorokautta (vaihteluväli 2–32 vrk). Useimpien potilaiden veriarvot olivat lähtötilanteessa heikentyneet joko sairauden tai aiemman myelosuppressiivisen hoidon seurauksena.

Kumulatiivista luuydinsuppressiota saattaa esiintyä. Vaikka kemoterapiasta johtuva luuydinsuppressio usein korjaantuu, fludarabiinifosfaatin anto edellyttää veriarvojen huolellista seuranta.

Fludarabiinifosfaatti on voimakas antineoplastinen lääkeaine, jolla on mahdollisesti merkitseviä toksisia haittavaikutuksia. Potilasta on seurattava hoidon aikana tarkoin hematologisen ja muun toksisuuden merkkien varalta. Verenkuva on suositeltavaa tutkia aika ajoittain perifeerisestä verestä anemian, neutropenian ja trombosytopenian kehittymisen varalta.

Aikuispotilailla on ilmoitettu useita tapauksia, joissa luuytimen kolmen solulinjan hypoplasia tai aplasia on johtanut pansytopeniaan, joskus jopa kuolemaan. Näissä ilmoitetuissa tapauksissa kliinisesti merkitsevä sytopenia on kestänyt noin 2 kuukaudesta noin 1 vuoteen. Näitä episodeja on ilmennyt sekä aiempaa hoitoa saaneilla että aiempaa hoitoa saamattomilla potilailla.

Muiden solunsalpaajien tavoin fludarabiinifosfaattia on käytettävä varoen, jos potilaalta aiotaan kerätä myöhemmin hematopoeettisia kantasoluja.

Autoimmuunisairaudet

Fludarabiinihoidon aikana ja sen jälkeen on ilmoitettu henkeä uhkaavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita autoimmuuni-ilmiöitä (ks. kohta 4.8) riippumatta mahdollisesta aiemmasta autoimmuuniprosessista tai Coombsin kokeen tuloksesta. Suurimmalla osalla hemolyyttisen anemian saaneista potilaista hemolyyttinen prosessi uusiutui, kun potilaat saivat fludarabiinia uudelleen. Fludarabiinihoitoa saavaa on seurattava tarkoin hemolyysin merkkien varalta.

Jos hemolyyssiä ilmenee, fludarabiinihoidon keskeyttämistä suositellaan. Autoimmuunihemolyyttistä anemiaa hoidetaan tavallisesti verensiirroilla (sädetetyt verivalmisteet, ks. teksti jäljempänä) ja kortikosteroidivalmisteilla.

Maksan vajaatoiminta

Maksatoksisuuden riskin vuoksi fludarabiinifosfaattihoitoa on annettava varoen potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt. Fludarabiinifosfaattia saa antaa vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdolliset riskit. Tällaista potilasta on seurattava tarkoin lisääntyneen toksisuuden merkkien varalta, ja tarvittaessa annosta on muutettava tai hoito keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Neurotoksisuus

Fludarabiinin pitkäkestoisen annon vaikutusta keskushermostoon ei tunneta. Potilaat sietivät joissakin tutkimuksissa suositusannosta suhteellisen pitkäänkin (jopa 26 hoitosykliä).

Potilasta on seurattava tarkoin neurologisiin vaikutuksiin viittaavien merkkien varalta.

Kun fludarabiinia annettiin annoksen määritystutkimuksissa akuuttia leukemiaa sairastaneille potilaille suurina annoksina laskimoon, siihen liittyi vaikeita neurologisia vaikutuksia, mukaan lukien sokeutuminen, kooma ja kuolema. Oireita ilmeni 21–60 päivän kuluttua viimeisestä annoksesta. Tällaista vaikeaa keskushermostotoksisuutta ilmaantui 36 %:lle potilaista, joiden hoitoannos laskimoon oli noin nelinkertainen (96 mg/m²/vrk 5–7 päivän ajan) suositusannokseen verrattuna. KLL-hoidon suositusannoksilla hoidetuilla potilailla vaikeaa keskushermostotoksisuutta esiintyi harvoin (kooma, kouristuskohtaukset ja agitaatio) tai melko harvoin (sekavuus) (ks. kohta 4.8).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen neurotoksisuutta on ilmoitettu esiintyneen aiemmin tai

myöhemmin kuin kliinisissä tutkimuksissa.

Fludarabine Accord -valmisteen antoon on yhdistetty leukoenkefalopatia (LE), akuutti toksinen leukoenkefalopatia (ATL) tai korjautuva posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS).

Näitä voi ilmetä

- suositellulla annoksella
- kun Fludarabine Accord -valmistetta annetaan sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän LE, ATL tai RPLS, tai tällaisten lääkkeiden jälkeen
- kun Fludarabine Accord -valmistetta annetaan potilaille, joilla on muita riskitekijöitä, kuten kallon alueen tai koko kehon sädehoito, hematopoeettinen solusiirto, käänteishyljintäsairaus, munuaisten vajaatoiminta tai hepaattinen enkefalopatia
- suositeltua annosta suuremmilla annoksilla.

LE-, ATL- tai RPLS-tautien oireita voivat olla päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, kouristuskohtaukset, näköhäiriöt, kuten näön menetys, muuttunut aistijärjestelmä sekä fokaaliset neurologiset puutokset. Muita vaikutuksia voivat olla näköhermotulehdus ja papilliitti, sekavuus, uneliaisuus, kiihtyneisyys, parapareesi/kvadripareesi, lihasspastisuus ja inkontinenssi.

LE/ATL/RPLS voivat olla korjautumattomia, hengenvaarallisia tai fataaleja.

Kun LE-, ATL- tai RPLS-tautia epäillään, Fludarabine Accord -hoito on lopetettava. Potilaita on seurattava ja heille on tehtävä aivokuvaus, mieluiten magneettikuvauksessa. Jos diagnoosi vahvistetaan, Fludarabine Accord -hoito on lopetettava pysyvästi.

Tuumorilyysioireyhtymä

KLL-potilailla, joiden kasvainsolumassa on suuri, on ilmoitettu tuumorilyysioireyhtymää. Jos potilaalla on tällaisen komplikaation riski, on ryhdyttävä varotoimiin, koska vaste fludarabiiniin voidaan saada jo ensimmäisellä hoitoviikolla. Tällaisten potilaiden hoitaminen sairaalassa ensimmäisen hoitokuurin ajan voi olla suositeltavaa.

Verensiirtoon liittyvä käänteishyljintä

Fludarabiinilla hoidetuilla potilailla, jotka ovat saaneet verensiirrosta sädetämättömiä verivalmisteita, on havaittu verensiirtoon liittyvää käänteishyljintää (immunokompetenttien siirännäislymfosyyttien reaktio isäntäelimistöä kohtaan). Tämän reaktion on ilmoitettu johtaneen usein kuolemaan. Siksi verensiirron tarvitsevalle potilaalle, joka parhaillaan saa tai on saanut fludarabiinihoitoa, saa riskin minimoimiseksi antaa vain sädetettyä verta.

Ihosyöpä

Joillakin potilailla on fludarabiinihoidon aikana tai sen jälkeen ilmoitettu jo olemassa olevien ihosyöpälesioiden pahenemista tai leimahtamista sekä ihosyövän puhkeamista ensi kertaa.

Heikentynyt terveydentila

Fludarabiinia on annettava varoen ja vasta huolellisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen potilaalle, jonka terveydentila on heikentynyt. Tämä koskee erityisesti potilasta, jolla on vaikea luuytimen vajaatoiminta (trombosytopenia, anemia ja/tai granulositytopenia), immuunivajavuus tai jolla on aiemmin ollut jokin opportunistinen infektio.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman päämetaboliitin 2F-ara-A:n kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa,

mikä on osoitus munuaisteitse tapahtuvan erittymisen tärkeydestä aineen eliminaatiossa. Kokonaisaltistuksen (2F-ara-A:n AUC-arvo) on todettu suurentuneen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Saatavilla on vain vähän kliinisiä tietoja valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma < 70 ml/min).

Fludarabiinia on annettava varoen potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta. Jos munuaisten vajaatoiminta on keskivaikkea (kreatiniinipuhdistuma 30–70 ml/min), annosta on pienennettävä enimmillään 50 % ja potilasta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2). Fludarabiinia ei saa antaa potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Fludarabiinia on annettava varoen iäkkäille henkilöille (> 75-vuotiaille), koska tiedot valmisteen käytöstä tälle potilasryhmälle ovat vähäisiä.

Vähintään 65-vuotiaan potilaan kreatiniinipuhdistuma on mitattava ennen hoidon aloittamista, ks. kohta 4.2, Munuaisten vajaatoiminta.

Raskaus

Fludarabiinia ei pidä käyttää raskausaikana, ellei se ole selkeästi tarpeen (esim. henkeä uhkaava tilanne, ei vaihtoehtoista turvallisempaa hoitoa saatavilla vaarantamatta hoitohyötyä, hoito on välttämätön). Fludarabiini saattaa olla sikiölle haitallinen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Lääkärin tulee harkita fludarabiinin käyttöä vain, jos mahdolliset hyödyt oikeuttavat mahdolliset riskit sikiölle.

Naisten on vältettävä raskaaksi tulemistä fludarabiinihoidon aikana.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava mahdollisesta riskistä sikiölle.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja fertiilien miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita on vältettävä fludarabiinihoidon aikana ja sen jälkeen.

Muut hoitovaihtoehdot alkuvaiheen fludarabiinihoidon jälkeen

Jos aloitusvaiheen fludarabiinihoidolla ei saada vastetta, lääkityksen vaihtamista klorambusiiliin on vältettävä, koska useimmiten fludarabiinille resistentti potilas osoittautuu resistentiksi myös klorambusiilille.

Apuaineet

Yksi injektio-pullo Fludarabine Accord 25 mg/ml injektio-/infuusio-konsentraattia, liuosta varten sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa huonosti hoitoon vastannutta kroonista lymfaattista leukemiaa hoidettiin laskimoon annettavan fludarabiinin ja pentostatiinin (deoksikoformysiinin) yhdistelmällä, ilmeni niin paljon kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, ettei fludarabiinia suositella käytettäväksi yhdessä pentostatiinin kanssa.

Dipyramidoli ja muut adenosiinin soluunottoa estävät lääkeaineet voivat heikentää fludarabiinin hoitotehoa.

Kliiniset tutkimukset ja *in vitro* -kokeet osoittivat, että fludarabiinin ja sytarabiinin yhteiskäytön aikana ara-CTP:n (sytarabiinin aktiivinen metaboliitti) solunsisäinen huippupitoisuus ja solunsisäinen altistus (AUC) leukemiasoluissa suurenevät. Yhteiskäyttö ei vaikuttanut plasman ara-C:n pitoisuuteen eikä ara-CTP:n eliminaationopeuteen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava mahdollisesta riskistä sikiölle. Sekä seksuaalisesti aktiivisten miesten että naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Rotista saadut prekliiniset tiedot osoittivat, että fludarabiini ja/tai sen metaboliitit läpäisevät istukan. Rotilla ja kaniineilla tehdyt alkiotoksisuustutkimukset, joissa fludarabiinia annettiin laskimoon, osoittivat, että fludarabiinin hoitoannokset voivat aiheuttaa alkion kuoleman ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3).

Fludarabiinin käytöstä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on hyvin vähän tietoa:

Fludarabiinia tulee käyttää raskauden aikana, vain jos se on selvästi tarpeen (esim. henkeä uhkaava tilanne, ei vaihtoehtoista turvallisempaa hoitoa saatavilla hoitohyötyä vaarantamatta, hoito on välttämätön). Fludarabiini saattaa olla sikiölle haitallinen. Lääkärin tulee harkita fludarabiinin käyttöä vain, jos mahdolliset hyödyt oikeuttavat mahdolliset riskit sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö fludarabiinifosfatti ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Prekliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin saatu näyttöä siitä, että fludarabiinifosfaatti ja sen metaboliitit siirtyvät emon verestä maitoon.

Fludarabiinifosfaattia ei saa käyttää rintaruokinnan aikana imeväiseen kohdistuvien mahdollisten vakavien haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fludarabiini saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä, sillä esim. uupumusta, heikkoutta, näköhäiriöitä, sekavuutta, agitaatiota ja kouristuskohtauksia on havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Fludarabiinin käyttökokemusten perusteella yleisimmät haittatapahtumat ovat luuydinsuppressio (neutropenia, trombositopenia ja anemia); infektio, mukaan lukien keuhkokuume; yskä; kuume; uupumus; heikkous; pahoinvointi; oksentelu ja ripuli. Muita yleisesti ilmoitettuja tapahtumia ovat vilunväristykset, turvotus, huonovointisuus, perifeerinen neuropatia, näköhäiriö, ruokahaluttomuus,

limakalvotulehdus, suutulehdus ja ihottuma. Fludarabiinilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia opportunistisia infektioita. Vakavista haittatapahtumista johtuneita kuolemantapauksia on ilmoitettu.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmittäin. Esiintymistiheydet perustuvat kliinistä tutkimuksista saatuihin tietoihin riippumatta syy-yhteydestä fludarabiiniin. Harvinaiset haittavaikutukset on tunnistettu pääasiassa valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon
Infektiot	Infektiot/ opportunistiset infektiot (kuten latenttien virusten reaktivaatio, esim. progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, <i>Herpes zoster</i> -virus, Epstein-Barrin virus (EBV), keuhkokuume			Lymfoproliferatiivinen häiriö (liittyy EBV-infektioon)	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia (liittyy pääasiassa alkyloivien aineiden, topoisomeraasin estäjien tai sädetyksen käyttöön ennen hoitoa, sen aikana tai sen jälkeen)			
Veri ja imukudos	Neutropenia, anemia, trombosytopenia	Luuydin-suppressio			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Autoimmuunihäiriö (esim. autoimmuunihemolyytinen anemia, Evansin oireyhtymä, trombosytopeeninen purppura, hankinnainen hemofilia, pemfigus)		
Aineenvaihdunta ja ravitus		Ruokahaluttomuus	Tuumorilyysioireyhtymä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta, metabolinen asidoosi, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperurikemia, hematuria, uraattikristalluria, hyperfosfatemia)		
Hermosto		Perifeerinen neuropatia	Sekavuustila	Kooma, kouristuskohtaukset, agitaatio	Aivoverenvuoto, leukoencefalopatia (ks. kohta 4.4), akuutti toksinen leukoencefalopatia (ks. kohta 4.4) reversiibeli posteriorinen leukoencefalopatiaoireyhtymä (RPLS) (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon
Silmät		Näköhäiriöt		Sokeutuminen, näköhermotulehdus, optikusneuropatia	
Sydän				Sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä		Keuhkotoksisuus (mukaan lukien keuhkofibroosi, pneumoniitti, hengenahdistus)		Keuhkojen verenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Suutulehdus	Maha-suolikanavan verenvuoto, poikkeavat haimaentsyymiarvot		
Maksa ja sappi			Poikkeavat maksaentsyymiarvot		
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma		Ihosityöpä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä	
Munuaiset ja virtsatiet					Hemorraginen kystiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, uupumus, heikkous	Turvotus, limakalvotulehdus, vilunväristykset, huonovointisuus			

Taulukossa on käytetty kutakin häirtapahtumaa sopivimmin kuvaavaa MedDRA-termiä. Synonyymeja tai sairauksiin liittyviä muita tiloja ei ole lueteltu, mutta nekin on huomioitava. Häirtapahtumatermien esitys perustuu MedDRA:n versioon 16.1.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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 fludarabiiniannoksiin on liitetty leukoenkefalopatia, akuutti toksinen leukoenkefalopatia tai korjautuva posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS). Oireita voivat olla päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, kouristuskohtaukset, näköhäiriöt, kuten näön menetys, muuttunut aistijärjestelmä sekä fokaaliset neurologiset puutokset. Muita vaikutuksia voivat olla näköhermotulehdus ja papilliitti, sekavuus, uneliaisuus, kiihtyneisyys, parapareesi/kvadripareesi, lihasspastisuus, inkontinenssi, pysyvä keskushermostotoksisuus, jolle on tyypillistä hidas sokeutuminen, kooma ja kuolema. Suuriin annoksiin liittyy myös luuydinsuppressiosta johtuva vaikea trombosytopenia ja neutropenia.

Fludarabiinin yliannostuksen hoitoon ei tunneta spesifistä vastalääkettä. Hoitona on lääkkeen annon lopettaminen ja elintoimintoja tukeva hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, antimetaboliitit, puriinianalogit, ATC-koodi: L01BB05

Vaikutusmekanismi

Fludarabine Accord sisältää fludarabiinifosfaattia. Se on viruslääke vidarabiinin, 9-β-D-arabinofuranosyyliadeniinin (ara-A), vesiliukoinen fluorattu nukleotidianalogi, joka on suhteellisen resistentti adenosiinideaminaasin aiheuttamalle deaminaatiolle.

Fludarabiinifosfaatti defosforyloituu nopeasti 2F-ara-A:ksi, joka siirtyy soluihin, joissa deoksitydiinikinaasi fosforyloi sen aktiiviseksi trifosfaatiksi, 2F-ara-ATP:ksi. Tämän metaboliitin on osoitettu estävän 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.

Vaikka 2F-ara-ATP:n vaikutusmekanismi on toistaiseksi osittain epäselvä, oletettavasti DNA:han, RNA:han ja proteiinisynteesiin kohdistuvat vaikutukset estävät kaikki yhdessä solun kasvua pääasiassa DNA-synteesin eston kautta. *In vitro* -tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että KLL-lymfosyyttien altistaminen 2F-ara-A:lle käynnistää laajan DNA:n fragmentaation ja apoptoottisen solukuoleman.

Klininen teho ja turvallisuus

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa, johon osallistui aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaneita potilaita, annettiin 195 potilaalle fludarabiinia ja 199:lle klorambusiilia

(40 mg/m² 4 viikon välein). Tulosten mukaan ensilinjan fludarabiinihoidon jälkeen saavutettiin klorambusiiliryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevästi enemmän kaikkia sekä hoitovasteita (61,1 % vs. 37,6 %) että täydellisiä hoitovasteita (14,9 % vs. 3,4 %). Myös vasteen kesto oli fludarabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin klorambusiiliryhmässä (19 kk vs. 12,2 kk), samoin kuin taudin etenemiseen kulunut aika (17 kk vs. 13,2 kk). Elinajan mediaani oli fludarabiiniryhmässä 56,1 kuukautta ja klorambusiiliryhmässä 55,1 kuukautta. Lisäksi potilaiden toimintakyvyssä havaittiin tilastollisesti ei-merkitsevä ero. Toksisuudesta ilmoittaneiden osuudet olivat toisiinsa verrattavat: fludarabiiniryhmässä 89,7 % ja klorambusiiliryhmässä 89,9 %. Vaikka hematologisten toksisuuksien kokonaisilmaantuvuudessa ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä, merkitsevästi suuremmalla osalla fludarabiinipotilaista ilmeni valkosolutoxisuutta ($p = 0,0054$) ja lymfosyyttitoksisuutta ($p = 0,0240$) verrattuna klorambusiilipotilaisiin. Fludarabiinilla hoidetuilla ilmeni merkitsevästi vähemmän pahoinvointia ($p < 0,0001$), oksentelua ($p < 0,0001$) ja ripulia ($p = 0,0489$) kuin klorambusiililla hoidetuilla. Myös maksatoksisuuksia ilmeni merkitsevästi ($p = 0,0487$) vähemmän fludarabiiniryhmässä kuin klorambusiiliryhmässä.

Potilas, joka hoidon alussa reagoi fludarabiiniin, saattaa vastata uudestaan fludarabiini-monoterapiaan.

Yhdessä satunnaistetussa tutkimuksessa annettiin joko fludarabiinia tai syklofosfamidin, adriamysiinin ja prednisonin yhdistelmähoitoa (CAP) 208:lle Binet B- tai C -vaiheen KLL-potilaalle. Aiemmin hoitoa saaneiden 103 potilaan alaryhmässä fludarabiinilla saavutettiin CAP-hoitoa enemmän sekä kaikkia hoitovasteita (45 % vs. 26 %) että täydellisiä hoitovasteita (13 % ja 6 %). Fludarabiinihoidossa ja CAP-hoidossa vasteen kesto ja kokonaiselinaika olivat samaa luokkaa. Kuuden kuukauden hoitajakson aikana fludarabiiniryhmässä kuoli 9 potilasta ja CAP-ryhmässä 4.

Tutkimuksen jälkeisissä *post hoc* -analyyseissä käytettiin vain kuuden ensimmäisen hoitokuukauden tietoja. Eloönjäämiskäyrien vertailussa CAP-hoito osoitettiin fludarabiinia edullisemmaksi alaryhmässä, johon kuuluivat aiempaa hoitoa saaneet Binet C -vaiheen leukemiapotilaat.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Fludarabiinin (2F-ara-A) farmakokinetiikkaa on tutkittu antamalla fludarabiinifosfaattia (fludarabiini, 2F-ara-AMP) laskimoon nopeana bolusinjektiona sekä lyhytkestoisena että jatkuvana infuusiona ja suun kautta.

Tulosten mukaan 2F-ara-A:n farmakokinetiikka ja hoitoteho syöpäpotilailla eivät korreloineet keskenään selvästi.

Neutropenian esiintyminen ja hematokriittimuutokset osoittivat kuitenkin, että fludarabiinifosfaatin sytotoksisuus vähentää hematopoiesia annoksen mukaan.

Jakautuminen ja biotransformaatio

2F-ara-AMP on fludarabiinin (2F-ara-A) vesiliukoinen aihiolääke, joka defosforyloituu ihmisen elimistössä nopeasti ja täydellisesti fludarabiininukleosidiksi (2F-ara-A). Toista metaboliittia, 2F-ara-hypoksantiinia, joka on päämetaboliitti koiralla, on havaittu ihmisessä vain erittäin pieniä määriä.

Kun KLL-potilaille annettiin kertainfuusiona 25 mg/m² 2F-ara-AMP:ä 30 minuutin ajan, saavutettiin infuusion päättyessä 2F-ara-A:n enimmäispitoisuus plasmassa, keskimäärin 3,5–3,7 mikromol/l. Viidennen annoksen jälkeen plasman 2F-ara-A-pitoisuuden todettiin kumuloituvan kohtalaisesti; keskimääräinen enimmäispitoisuus infuusion lopussa oli 4,4–4,8 mikromol/l. Viisipäiväisen hoito-ohjelman aikana 2F-ara-A:n pienin pitoisuus plasmassa noin kaksinkertaistui. 2F-ara-A ei kumuloidu useiden hoitosyklien aikana. Enimmäispitoisuuden saavuttamisen jälkeen pitoisuus pieneni kolmivaiheisesti siten, että alkuvaiheen puoliintumisaika oli noin 5 minuuttia, välivaiheen puoliintumisaika oli 1–2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin 20 tuntia.

Tutkimusten välisessä farmakokineettisessä vertailussa 2F-ara-A:n kokonaispuhdistuma plasmassa oli keskimäärin 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) ja jakautumistilavuus keskimäärin 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Tietojen mukaan vaihtelu yksilöiden välillä on suurta. Fludarabiinifosfaatin laskimoon ja suun kautta annon jälkeen plasman 2F-ara-A-pitoisuus ja AUC-arvo suurenevät lineaarisesti suhteessa annokseen, kun taas puoliintumisaika, puhdistuma plasmassa ja jakautumistilavuus pysyivät annoksesta riippumatta vakioina, mikä viittaa annoksen lineaarisuuteen.

Eliminaatio

2F-ara-A eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Laskimoon annetusta annoksesta 40–60 % erittyy virtsaan. Massatasetutkimukset koe-eläimillä, joille annettiin ³H-2F-ara-AMP:a, osoittivat radioaktiivisesti merkittyjen aineiden erittyvän kokonaan virtsaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kokonaispuhdistuma on pienempi, minkä vuoksi annosta on pienennettävä. Ihmisen plasman proteiineilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset eivät ole osoittaneet 2F-ara-A:n sitoutuvan proteiineihin huomattavassa määrin.

Fludarabiinifosfaatin farmakokinetiikka soluissa

2F-ara-A kulkeutuu aktiivisesti leukemiasoluihin, joissa se refosforyloituu ensin monofosfaatiksi ja sitten di- ja trifosfaatiksi. Fludarabiinifosfaatti, 2F-ara-ATP, on päämetaboliitti soluissa ja ainoa metaboliitti, jolla tiedetään olevan sytotoksista vaikutusta. 2F-ara-ATP:n enimmäispitoisuus KLL-potilaiden leukeemisissa lymfosyyteissä havaittiin 4 tunnin (mediaani) kuluttua annosta. Enimmäispitoisuus vaihteli huomattavasti, ja huippupitoisuuden mediaani oli noin 20 mikromol/l. 2F-ara-ATP-pitoisuus leukemiasoluissa oli aina huomattavasti suurempi kuin 2F-ara-A:n enimmäispitoisuus plasmassa, mikä viittaa kertymiseen kohdesoluihin. Leukeemisten lymfosyyttien *in vitro* -inkubaatio osoitti, että solunulkoisen 2F-ara-A-altistus (2F-ara-A:n pitoisuuden ja inkubaation keston tulo) ja solusisäinen 2F-ara-ATP-rikastuminen ovat keskenään lineaarisessa suhteessa. 2F-ara-ATP:n eliminaation puoliintumisaika kohdesoluissa oli 15–23 tuntia (mediaani).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Akuuttia toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa fludarabiinifosfaatin kerta-annokset aiheuttivat vaikeita myrkytysoireita tai kuoleman, kun annostus oli kaksi kertaa hoitoannosta suurempi. Muiden solunsalpaajien tavoin fludarabiini vaikutti luuytimeen, imukudoseleimiin, maha-suolikanavan limakalvoon, munuaisiin ja uroksen sukuelimiin. Potilailla todettiin suositeltua hoitoannosta lähelläkin olleilla (3–4-kertaisilla) annoksilla vaikeita haittavaikutuksia, muun muassa vaikeaa neurotoksisuutta, joka toisinaan johti kuolemaan (ks. kohta 4.9).

Fludarabiinifosfaatin toistuvaa antoa seuranneissa systeemisen toksisuuden tutkimuksissa todettiin myös odotetut vaikutukset nopeasti uusiutuviin kudoksiin, kun kynnsannos ylittyi. Morfologiset ilmentymät vaikeutuivat annoksen suurentuessa ja hoitoajan pidentyessä. Havaittuja muutoksia pidettiin yleensä korjaantuvina. Fludarabiinin hoitokäytöstä saatu kokemus viittaa periaatteessa vastaavaan toksikologiseen profiiliin ihmisellä, vaikka potilailla havaittiin lisäksi muitakin epätoivottuja vaikutuksia, kuten neurotoksisuutta (ks. kohta 4.8).

Alkiotoksisuus

Rotilla ja kaniineilla tehdyt alkiotoksisuustutkimusten tulokset osoittivat, että laskimoon annettava fludarabiinifosfaatti on mahdollisesti alkiotoksinen ja teratogeeninen, mikä ilmenee luuston epämuodostumina, sikiön painonlaskuna ja kohtuun jo kiinnittyneiden alkoiden menetyksenä. Koska eläimille teratogeenisten annosten ja ihmisen hoitoannoksen välinen turvallisuusmarginaali on pieni ja

koska fludarabiinifosfaatti muiden antimetaboliittien tavoin oletettavasti vaikuttaa solujen erilaistumisprosessiin, fludarabiinin hoitokäyttöön ihmisellä liittyy merkityksellinen 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*. Sen sijaan geenimutaatiotestien ja uroshiirillä tehdyn dominoivan letaalitestin tulokset olivat negatiiviset. Mahdollinen mutageenisuus osoitettiin siis somaattisilla soluilla mutta ei itusoluilla.

Epäilyt fludarabiinifosfaatin tuumorigeenisuudesta perustuvat sen tunnettuun DNA-vaikutukseen ja mutageenisuustestien tuloksiin. Fludarabiinilla ei ole tehty nimenomaan tuumorigeenisuutta koskevia eläintutkimuksia, koska epäily siitä, että fludarabiinihoito lisää sekundaaristen kasvainten riskiä voidaan todentaa vain epidemiologisilla tiedoilla.

Paikallinen siedettävyys

Eläinkokeista saatujen tulosten mukaan fludarabiinifosfaatin anto laskimoon ei odotettavasti aiheuta pistokohdassa merkittävää paikallisärsytystä. Merkityksellistä paikallisärsytystä ei ilmennyt edes silloin, kun 7,5 mg/ml fludarabiinifosfaattia sisältävää vesiliuosta pistettiin väärään paikkaan laskimon viereen, valtimeen tai lihakseen.

Eläinkokeissa maha-suolikanavassa havaitut vauriot ovat samankaltaisia fludarabiinifosfaatin laskimoon ja mahalaukkuun annon jälkeen, mikä tukee oletusta, että fludarabiinifosfaatin aiheuttama enteriitti on systeeminen vaikutus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti
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: 2 vuotta.

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu pitoisuuksilla 0,2 mg/ml ja 0,6 mg/ml, kun valmiste on ensin laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) -glukoosiliuoksella. Valmiste säilyy 7 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja 5 vuorokautta 20–25 °C:ssa PVC:tä sisältämättömissä infuusiopusseissa ja lasipulloissa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei saa ylittää 24:tä tuntia 2–8 °C:ssa, jos laimentamista ei ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

2 ml:n tyyppiin I lasinen injektiopullo, jossa on FluoroTec-kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

2 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg fludarabiinifosfaattia. Saatavana on pakkauksia, joissa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Laimentaminen

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

Laskimoon annettavaa bolusinjektiota varten annos laimennetaan edelleen 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridiliuosta. Tarvittava annos voidaan antaa myös infuusiona, jolloin se laimennetaan 100 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridiliuosta ja infusoidaan noin 30 minuutin aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa valmiste on laimennettu 100:aan tai 125 millilitraan 50 mg/ml (5 %) -glukoosiliuosta tai 9 mg/ml (9 %) -natriumkloridiliuosta.

Tarkastus ennen käyttöä

Laimennettu liuos on kirkas, väritön tai hieman ruskehtavankeltainen. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä.

Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas, väritön tai hieman ruskehtavankeltainen eikä siinä ole hiukkasia. Fludarabine Accord -valmistetta ei pidä käyttää, jos pakkaus on vioittunut.

Käsittely ja hävittäminen

Raskaana olevien työntekijöiden ei pidä käsitellä fludarabiinia.

Valmistetta on käsiteltävä asianmukaisesti solunsalpaajia koskevien paikallisten vaatimusten mukaan.

Varovaisuutta on noudatettava fludarabiinifosfaattiliuoksen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa. Lateksikäsineiden ja suojalasien käyttöä suositellaan, jotta vältetään altistuminen liuokselle, jos injektiopullo rikkoutuu tai liuosta muutoin roiskuu. Jos liuosta joutuu iholle tai limakalvoille, alue on pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos liuosta joutuu silmiin, ne on huuhdeltava perusteellisesti runsaalla vedellä. Aineen hengittämistä on vältettävä.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon. Käyttämätön lääkevalmiste, roiskeet ja vuodot tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 31752

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fludarabine Accord 25 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 25 mg fludarabinfosfat.
2 ml lösning innehåller 50 mg fludarabinfosfat.

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml lösning innehåller <1 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös eller svagt brungul lösning, fri från synliga partiklar.
pH: 6,0–7,1

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 Fludarabine Accord ska 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

Rekommenderad dos är 25 mg fludarabinfosfat/m² kroppsytta/dag givet intravenöst i 5 på varandra följande dagar. Behandlingen upprepas var 4:e vecka. (Se även avsnitt 6.6).

Den erforderliga dosen (beräknad utifrån patientens kroppsytta) rekonstituerad lösning dras upp i en spruta. Vid intravenös bolusinjektion skall denna dos ytterligare spädas i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %). Alternativt, vid infusion, kan erforderlig dos som dragits upp i en spruta, spädas i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och infunderas under ca 30 minuter.

Behandlingstidens längd bestäms av behandlingsresultatet och toleransen av läkemedlet.

Det rekommenderas att Fludarabin Accord för KLL-patienter ges tills dess att bästa möjliga svar erhålles (fullständig eller delvis förbättring, vanligtvis 6 behandlingscykler) och sedan avbryts behandlingen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om kreatininclearance är mellan 30 och 70 ml/minut ska dosen minskas med upp till 50 %, och noggrann hematologisk utvärdering bör användas för att bedöma toxiciteten (se avsnitt 4.4).

Fludarabinbehandling är kontraindicerad om kreatininclearance är <30 ml/minut (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga från användning av fludarabinfosfat hos patienter med nedsatt leverfunktion. I denna patientgrupp ska Fludarabin Accord användas med försiktighet (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Fludarabine Accord vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Fludarabine Accord rekommenderas därför inte till barn.

Äldre

Det finns endast begränsade data angående användning av fludarabinfosfat hos äldre (>75 år) och försiktighet ska därför iaktas när fludarabinfosfat ges till dessa patienter. Hos patienter över 65 år bör kreatininclearance mätas (se ”Nedsatt njurfunktion” och avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Fludarabine Accord ska administreras under uppsikt av läkare med stor erfarenhet av antineoplastisk behandling.

Fludarabine Accord ska enbart administreras intravenöst. Inga fall har rapporterats där paravenöst administrerad fludarabin har lett till allvarliga lokala biverkningar. Oavsiktlig paravenös administrering av fludarabin ska dock undvikas.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering av läkemedlet

För instruktioner om hantering och rekonstitution av läkemedlet före administreringen, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- 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 Fludarabine Accord. 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 trilineär 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 iaktas 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 Fludarabine Accord. Majoriteten av patienterna som fick hemolytisk anemi utvecklade på nytt hemolys efter återinsättning på fludarabinfosfat. Patienter som behandlas med fludarabinfosfat skall noggrant kontrolleras för hemolys.

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

Nedsatt leverfunktion

Till patienter med försämrad leverfunktion ska fludarabinfosfat ges med försiktighet eftersom det kan vara levertoxiskt. Fludarabinfosfat ska endast ges om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken. Dessa patienter ska följas noga med avseende på ökad toxicitet och doseringen ska modifieras eller behandlingen avbrytas om så krävs (se avsnitt 4.2.).

Neurotoxicitet

Effekten av kronisk administrering av Fludarabin Accord på det centrala nervsystemet är inte känd. Patienter har emellertid tolererat den rekommenderade dosen under relativt lång behandlingsperiod, i några studier administrerades upp till 26 behandlingscykler.

Patienter bör följas noga för tecken på neurologiska biverkningar.

Vid administrering av höga doser i dosfinnande studier till patienter med akut leukemi har intravenöst fludarabin associerats med allvarliga neurologiska effekter, inklusive blindhet, koma och död. Symtomen uppträdde från 21 till 60 dagar från sista dosen. Dessa allvarliga toxiska effekter på det centrala nervsystemet inträffade hos 36 % av patienterna som behandlades intravenöst med doser på ungefär fyra gånger högre (96 mg/m²/dag i 5 - 7 dagar) än den rekommenderade dosen för KLL. Hos patienter som behandlades med doser inom rekommenderat dosområde för KLL, förekom i sällsynta

fall allvarlig toxicitet från det centrala nervsystemet (koma, krampanfall och agitation) eller mindre vanligt förekommande (förvirring) (se avsnitt 4.8).

Efter godkännande för försäljning har neurotoxicitet rapporterats infalla tidigare eller senare än i kliniska prövningar.

Administrering av Fludarabine Accord kan associeras med leukoencefalopati (LE), akut toxisk leukoencefalopati (ATL) eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS).

Detta kan inträffa:

- vid rekommenderad dos
- när Fludarabine Accord ges efter eller tillsammans med läkemedel som kan bidra till uppkomst av LE, ATL eller RPLS
- eller när Fludarabine Accord 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 LE, ATL eller RPLS kan innefatta huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper, synstörningar såsom förlust av synförmågan, ändrad känsselförnimmelse och fokala neurologiska bortfall. Andra reaktioner kan inkludera optisk neurit och papillit, förvirring, somnolens, agitation, parapares/kvadriplegi, muskelpasticitet och inkontinens.

LE, ATL eller RPLS kan vara irreversibelt, livshotande eller dödligt.

Vid misstanke om LE, ATL eller RPLS ska behandlingen med Fludarabine Accord avbrytas. Patienterna ska övervakas och genomgå adekvat diagnostisk undersökning av hjärnan, företrädesvis MRT. Om diagnosen bekräftas ska Fludarabine Accord sättas ut för all framtid.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats hos patienter med stor tumörbelastning. Eftersom fludarabinfosfat kan inducera en reaktion så tidigt som första behandlingsveckan ska försiktighetsåtgärder vidtas för de patienter som löper risk att utveckla denna komplikation, och inläggning på sjukhus kan rekommenderas för dessa patienter under första behandlingsomgången.

Transfusionsassocierad graft versus host sjukdom

”Transfusionsassocierad graft versus host”-sjukdom (reaktion av transfunderade immunokompetenta lymfocyter till värdorganismen) har observerats efter transfusion av obestrålat blod hos patienter som behandlats med fludarabinfosfat. En hög frekvens av dödsfall som följd av denna sjukdom har rapporterats. För att minimera risken ska patienter som genomgår eller har fått behandling med fludarabinfosfat därför endast få bestrålat blod.

Hudcancer

Försämring eller uppblossande av befintlig hudcancer samt uppkomst av ny hudcancer har rapporterats hos vissa patienter under eller efter fludarabinfosfatbehandling.

Nedsatt allmäntillstånd

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

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 nedsatt njurfunktion uppvisade en större total exponering (AUC för 2F ara A). Det finns begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <70 ml/min).

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

Äldre

Det finns endast begränsade data angående användning av fludarabinfosfat hos äldre (>75 år) och försiktighet ska iakttas när fludarabinfosfat ges till dessa patienter (se även avsnitt 4.2)

Hos patienter 65 år eller äldre bör kreatininclearance bestämmas innan behandling påbörjas, se ”Nedsatt njurfunktion” och avsnitt 4.2.

Graviditet

Fludarabinfosfat ska inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt (t ex livshotande situation, ingen alternativ säkrare behandling finns tillgänglig, utan att äventyra de terapeutiska fördelarna, behandling kan inte undvikas). Fludarabinfosfat har potential att orsaka fosterskada (se avsnitt 4.6 och 5.3). Förskrivare ska endast överväga fludarabinanvändning, om den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret.

Kvinnor ska undvika att bli gravida under fludarabinbehandling.

Kvinnor i fertil ålder måste upplysas om den potentiella risken för fostret.

Preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder och fertila män måste använda effektiva preventivmedel under och minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Vaccination

Vaccinering med levande vacciner ska undvikas under och efter behandling med Fludarabine Accord.

Alternativ återbehandling efter initial fludarabinbehandling

Byte från initial behandling med fludarabinfosfat till klorambucil hos behandlingsresistenta för fludarabinfosfat ska undvikas, eftersom patienter som är resistenta mot fludarabinfosfat också uppvisat resistens mot klorambucil.

Hjälpämnen

En injektionsflaska Fludarabine Accord innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. näst intill natriumfri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Den terapeutiska effekten av fludarabinfosfat kan minskas av dipyridamol och andra hämmare av adenosinupptag.

Kliniska studier och in vitro-försök visar att vid användning av fludarabin i kombination med cytarabin ökar den intracellulära maxkoncentrationen och intracellulära exponeringen av Ara-CTP (aktiva metaboliten av cytarabin) i leukemiska celler. Plasmakoncentration av Ara-C och eliminationshastighet av Ara-CTP var oförändrade.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder måste upplysas om den potentiella risken för fostret.

Kvinnor i fertil ålder och fertila män måste använda effektiva preventivmedel under och minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Prekliniska data från råttor har visat på en passage av fludarabin och/eller metaboliter via moderkakan. Resultaten från intravenösa embryotoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade på en embryonal dödlighet och teratogen potential vid terapeutiska doser (se avsnitt 5.3).

Det finns mycket begränsade data av fludarabinanvändning hos gravida kvinnor i första trimestern.

Fludarabinfosfat ska inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt (t ex livshotande situation, ingen alternativ säkrare behandling finns tillgänglig, utan att äventyra de terapeutiska fördelarna, behandling kan inte undvikas). Fludarabinfosfat, om den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om detta läkemedel eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks.

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fludarabinfosfat kan påverka förmågan att köra bil och hantera maskiner eftersom trötthet, svaghet, agitation, förvirring, kramper och synrubbingar har observerats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av Fludarabine Accord inkluderar myelosuppression (neutropeni, trombocytopeni och anemi), infektion inklusive pneumoni, hosta, feber, trötthet, svaghet, illamående, kräkningar och diarré. Andra vanligt rapporterade biverkningar inkluderar stomatit, mukosit, sjukdomskänsla, anorexi, ödem, frossa, perifer neuropati, synrubbningar och hudutslag. Allvarliga opportunistiska infektioner har förekommit hos patienter som behandlats med fludarabinfosfat. 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 kliniska data oavsett orsakssambandet med fludarabinfosfat. De sällsynta biverkningarna har huvudsakligen observerats efter godkännande för försäljning.

Organ-systemklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/ 10 000 till <1/1 000	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektioner/ opportunistiska infektioner (såsom reakivering av latent virus, t.ex. progressiv multifokal leukoencefalopa ti, Herpes zoster-virus, Epstein-Barr- virus), pneumoni			Lymf- proliferativ sjukdom (EBV- associerad)	
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Myelodys- plastiskt syndrom och Akut Myeloid Leukemi (huvudsakligen i samband med tidigare, samtidig eller senare behandling med alkylerande medel, topoisomeras- hämmare eller strålning)			
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, anemi, trombocytopeni	Myelosuppressi on			
Immunsystem			Autoimmun		

Organ-systemklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/ 10 000 till <1/1 000	Ingen känd frekvens
et			sjukdom (inklusive autoimmun Hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopen purpura, förvärvad hemofili, pemfigus)		
Metabolism och nutrition		Anorexi	Tumörlös-syndrom (inklusive njursvikt, metabolisk acidosis, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperurikemi, hematuri, uratkristalluri, hyperfosfate mi)		
Nervsystemet		Perifer neuropati	Förvirring	Koma, krampanfall, agitation	Cerebral hemorragi, leukoencefalopati (se avsnitt 4.4), akut toxisk leukoencefalopati (se avsnitt 4.4), reversibelt posteriort leukoencefalopati-syndrom (RPLS) (se avsnitt

Organ-systemklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/ 10 000 till <1/1 000	Ingen känd frekvens
					4.4)
Ögon		Synstörningar		Blindhet, Opticusneurit, Opticusneuropati	
Hjärtat				Hjärtsvikt, arrytmi	
Andningsvägar, bröstkorget och mediastinum	Hosta		Pulmonell toxicitet (inklusive lungfibros, pneumonit, dyspné)		Pulmonell hemorragi,
Magtarmkanalen	Kräkningar, diarré, illamående	Stomatit	Magtarmblödningar, onormala pankreas-zymer		
Lever och gallvägar			Onormala leverzymer		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag		Hudcancer, toxisk Epidermal Nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom	
Njurar och urinvägar					Hemorragisk cystit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Feber, trötthet, svaghet	Ödem, mukosit, frossbrytningar, sjukdomskänsla			

Den MedDRA-term som bäst beskriver en viss biverkning anges. Synonymer eller relaterade tillstånd anges ej, men dessa bör beaktas. Biverkningstermerna baseras på version 16.1 av MedDRA.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter fallande svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Höga doser av fludarabinfosfat har associerats med leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS). Symtomen kan innefatta huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper, synstörningar såsom förlust av synförmågan, ändrad känselömmelse och fokala neurologiska bortfall. Andra reaktioner kan inkludera optisk neurit och papillit, förvirring, somnolens, agitation, parapares/kvadriplegi muskelspasticitet och inkontinens, irreversibel toxicitet i centrala nervsystemet i form av fördröjd blindhet, koma och dödsfall. Höga doser har också satts i samband med allvarlig trombocytopeni och neutropeni orsakad av benmärgssuppression.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Fludarabine Accord. Behandlingen består av utsättning av läkemedlet och stödjande terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

- Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, purinanaloger

ATC-kod L01B B05

Verkningsmekanism

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

Fludarabinfosfat defosforyleras snabbt till 2F-ara-A, vilken upptas i cellen. Intracellulärt sker fosforyleringen via deoxycytidinkinas till den aktiva metaboliten 2F-ara-ATP, vilken hämmar DNA-syntesen genom inhibering av DNA-polymeras alfa/delta och epsilon, DNA-primas, DNA-ligas, samt ribonukleotidreduktas. Det sker även 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 en omfattande DNA-fragmentering och celledöd, kännetecknande för apoptos.

Klinisk effekt och säkerhet

I en fas III-studie med tidigare obehandlade patienter med B-KLL jämfördes behandling med fludarabinfosfat (n = 195) och klorambucil (n = 199) (40 mg/m² var fjärde vecka). Följande resultat erhöles: Total svarsfrekvens och komplett behandlingssvar var signifikant högre för fludarabinfosfat som första linjens behandling än för klorambucil (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 fludarabinfosfatgruppen. Median-överlevnadstiden var 56,1 månader i fludarabinfosfat gruppen och 55,1 månader i klorambucilgruppen. Performance-status skilde sig inte signifikant mellan grupperna. Andelen patienter med symptom på toxicitet var jämförbara i de bägge grupperna: 89,7 % i fludarabinfosfat-gruppen och 89,9 % i klorambucilgruppen. Även om skillnaden i total förekomst av hematologisk toxicitet inte var signifikant, uppvisade en signifikant större andel av patienterna i fludarabinfosfatgruppen toxicitet med avseende på antal vita blodkroppar (p=0,0054) och lymfocyter (p=0,0240) jämfört med klorambucilgruppen. Andelen patienter som upplevde illamående, kräkningar och diarré var signifikant lägre i fludarabinfosfatgruppen än i klorambucilgruppen (p<0,0001, p<0,0001 respektive p=0,0489). Det rapporterades signifikant färre fall av levertoxicitet (p=0,0487) hos patienter behandlade med fludarabinfosfat än med klorambucil.

Patienter som svarat på förstahandsbehandling med fludarabinfosfat kan svara på förnyad monoterapi med fludarabinfosfat .

En randomiserad klinisk jämförande studie av fludarabinfosfat med cyklofosamid, 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 fludarabinfosfat jämfört med CAP (45 % respektive 26 % och 13 % respektive 6 %). Behandlingssvaret och överlevnadstiden var densamma för fludarabinfosfat och CAP. Inom den stipulerade behandlingsperioden 6 månader var antalet dödsfall 9 (fludarabinfosfat) respektive 4 (CAP).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Farmakokinetik av fludarabinfosfat (2F-ara-A) har undersökts vid intravenös administrering genom snabb bolusinjektion och korttidsinfusion såväl som kontinuerlig infusion av fludarabinfosfat (fludarabinfosfat, 2F-ara-AMP).

Ingen uppenbar korrelation har kunnat upptäckas mellan farmakokinetiken för 2F-ara-A och behandlingseffekten hos cancerpatienter.

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

Distribution och metabolism

2F-ara-AMP är en vattenlöslig prodrug, som hos människa snabbt och kvantitativt defosforlyteras 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 fludarabinfosfat/m² hos cancerpatienter, uppmättes den högsta plasmakoncentrationen av 2F-ara-A till i medelvärde 3,5–3,7 µM. Motsvarande koncentration

av 2F-ara-A nivåer efter femte dosen visade på en moderat ackumulering med ett 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. Det skedde ingen ackumulering av 2F-ara-A under flera behandlingscykler. Postmaximal nivå avklingade trifasiskt med en initial halveringstid på ca 5 minuter, en intermediär halveringstid på 1-2 timmar och en terminal halveringstid på ca 20 timmar.

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

Eliminering

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

Egenskaper hos patienter

Individer med nedsatt njurfunktion visar en minskad total clearance, vilket indikerar att dosen måste reduceras. In vitro-undersökningar med humana plasmaproteiner visade ingen uttalad tendens till proteinbinding av 2F-ara-A.

Cellulär farmakokinetik av fludarabintrifosfat

2F-ara-A transporteras aktivt in i leukemiska celler, varvid det refosforyleras till monofosfat och därefter till di- och trifosfat. Det trifosfatiska 2F-ara-ATP är den huvudsakliga intracellulära metaboliten, och den enda metaboliten som är känd för att ha cytotoxisk aktivitet. Maximala 2F-ara-ATP-nivåer i leukemiska lymfocyter hos KLL-patienter uppmättes till 4 timmar (medianvärde) och visade betydande variationer med en högsta koncentration på ca $20 \mu\text{M}$. 2F-ara ATP-nivåer i leukemiska celler var alltid avsevärt högre än de högsta koncentrationerna i plasma av 2F-ara-A, vilket indikerar ackumulation vid målorganen. In vitro observerades hos leukemiska lymfocyter ett linjärt samband mellan extracellulär 2F-ara-A-exposition (produkten av koncentrationen av 2F-ara-A och längden av inkubationstiden) och ansamlingen intracellulärt av 2F-ara-ATP. Elimination från målceller av 2F-ara-ATP visade en halveringstid mellan 15 och 23 timmar (medianvärde).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

I studier på akut toxicitet har engångsdos av fludarabinfosfat lett till allvarliga symtom på intoxication eller död vid dubbel terapeutisk dos. Som förväntats av en cytotoxisk substans, har toxiska effekter på benmärg, lymfoida organ, magtarmslemhinna, njurar och testiklar observerats. Hos patienter observerades allvarliga biverkningar nära den rekommenderade terapeutiska dosen (faktor 3 och 4) och inkluderade allvarlig neurotoxicitet med delvis dödlig utgång (se avsnitt 4.9).

Systemiska toxicitetsstudier med upprepad administrering 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 fludarabinfosfat på en jämförbar toxikologisk profil hos människa, även om ytterligare biverkningar som neurotoxicitet har observerats hos patienter (se avsnitt 4.8).

Embryotoxicitet

Embryotoxiska djurstudier på råttor och kaniner visar på embryonal dödlighet och teratogen potential av fludarabinfosfat manifesterad i skeletala missbildningar, vikt förlust hos fostret och förlust av fostret efter implantation. 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 fludarabinfosfat förenad med en relevant risk för teratogena effekter hos människa (se avsnitt 4.6.)

Genotoxisk potential, tumorgenes

Fludarabinfosfat har visats orsakat 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 avseende 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 fludarabinfosfaterapi 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 lokal irritation observerats efter paravenös, intraarteriell eller intramuskulär administrering av en vattenlösning som innehöll 7,5 mg fludarabinfosfat/ml.

Likheten i karaktären av observerade lesionerna i mag-tarmkanalen efter intravenös eller intragastrisk dosering i djurförsök stöder antagandet att fludarabinfosfat-inducerad enterit är en systemisk effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Dinatriumfosfatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i obruten förpackning: 2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats vid 0,2 mg/ml och 6,0 mg/ml efter spädning med 0,9 % natriumklorid och 5 % glukosinjektion i 7 dagar vid 2–8 °C och 5 dagar vid 20–25 °C, i påsar som inte är gjorda av PVC samt glasflaskor.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden innan användning och ska inte överskrida 24 timmar vid 2 till 8°C, om lösningen inte har späts under kontrollerade och godkända aspetiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 – 8 °C).
Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml Typ I (ofärgat glas) injektionsflaska med gummiförslutning av fluorotec och lättöppnat aluminiumlock.

Injektionsflaska på 2 ml innehåller 50 mg fludarabinfosfat och finns i förpackningsstorlekar om 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

- Spädning

Den erforderliga dosen (beräknad utifrån patientens kroppsytta) dras upp i en spruta. Vid intravenös bolusinjektion ska denna dos ytterligare spädas i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %). Alternativt kan, vid infusion, erforderlig dos spädas i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och infunderas under ca 30 minuter.

I kliniska studier har produkten späts med 100 ml eller 125 ml 5 % glukos (för injektion) eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

- Inspektion före användning

Den utspädda lösningen är klar, färglös eller svagt brungul. Lösningen bör inspekteras visuellt före användning. Endast klar, färglös eller svagt brungul lösning utan partiklar ska användas. Fludarabine Accord för injektion ska inte användas om behållaren är skadad.

- Hantering och destruktion

Fludarabine Accord ska inte hanteras av gravid personal.

Rutiner för lämplig hantering ska följas i enlighet med de lokala riktlinjer som gäller för hantering av cytostatika.

Försiktighet ska iakttas vid hantering och beredning av Fludarabine Accord lösning. Användning av skyddshandskar och skyddsglasögon rekommenderas för att undvika exponering om injektionsflaskan går sönder eller lösningen spills ut av misstag. Om lösningen kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, ska området noga sköljas med tvål och vatten. Vid kontakt med ögonen, skölj noga med stora mängder rinnande vatten. Inandning ska undvikas.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 31752

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.12.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.05.2022