

## 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/m<sup>2</sup> kroppsytan 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/m<sup>2</sup> kroppsytan per dag).

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

<b>Kroppsytan (BSA- Body Surface Area)</b> [m <sup>2</sup> ]	<b>Beräknad daglig dos baserat på kroppsytan</b> (avrundat till närmaste hela tal) [mg/dag]	<b>Antal tabletter per dag (total daglig dos)</b>
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 (terapistart 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.

<b>Granulocyter</b>	<b>och/eller</b> <b>[<math>10^9/l</math>]</b>	<b>Trombocyter</b>	<b>Dos fludarabinfosfat</b>
0,5 – 1,0		50 – 100	30 mg/m <sup>2</sup> /dag
<0,5		<50	20 mg/m <sup>2</sup> /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 ordineras 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.

Ackumulerad 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 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/m<sup>2</sup>/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 känsselförnimmelse och fokala neurologiska bortfall. Andra reaktioner kan inkludera optisk neurit och papillit, förvirring, somnolens, agitation, parapares/quadripares, muskelpasticitet och inkontinens.

Leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom kan vara irreversibelt, livshotande eller dödligt.

Vid misstanke om leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt 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.

#### Tumörlyssyndrom

Hos patienter med stor tumörbörda har behandling med Fludara rapporterats kunna utlösa tumörlyssyndrom. 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 uppblottande 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 råttor (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, synrubbningar, anorexi, mukositis, 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.

<b>Organsystem-klass MedDRA</b>	<b>Mycket vanlig</b> ≥1/10	<b>Vanlig</b> ≥ 1/100 till <1/10	<b>Mindre vanlig</b> ≥ 1/1 000 till <1/100	<b>Sällsynt</b> ≥ 1/10 000 till <1/1 000
<b>Infektioner och infestationer</b>	Infektioner/ opportunistiska infektioner (såsom reaktivering av latent virus, t.ex. progressiv multifokal leukoencefalopati, Herpes zoster-virus, Epstein-Barr-virus), Pneumoni			Lymfproliferativ sjukdom (EBV- associerad)
<b>Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>		Myelodysplastiskt syndrom och Akut Myeloid Leukemi (huvudsakligen i samband med tidigare, samtidig eller senare behandling med alkylerande medel, topoisomeras- hämmare eller strålning)		
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Neutropeni, Anemi, Trombocytopeni	Myelosuppression		
<b>Immunsystemet</b>			Autoimmun sjukdom (inklusive autoimmun hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopen purpura, förvärvad hemofili, pemfigus)	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Anorexi	Tumörlyssyndrom (inklusive njursvikt, metabolisk acidosis, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperurikemi, hematuri, uratkristalluri, hyperfosfatemi)	

<b>Organsystem-klass MedDRA</b>	<b>Mycket vanlig</b> ≥1/10	<b>Vanlig</b> ≥ 1/100 till <1/10	<b>Mindre vanlig</b> ≥ 1/1 000 till <1/100	<b>Sällsynt</b> ≥ 1/10 000 till <1/1 000
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Perifer neuropati	Förvirring	Koma, Krampanfall, Agitation
<b>Ögon</b>		Synrubbingar		Blindhet, Opticusneurit, Opticusneuropati
<b>Hjärtat</b>				Hjärtsvikt, Arytmi
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Hosta		Pulmonell toxicitet (inklusive lungfibros, pneumonit, dyspné)	
<b>Magtarmkanalen</b>	Kräkningar, Diarré, Illamående	Stomatit	Mag-tarmblödningar,  Onormala pankreasenzymer	
<b>Lever och gallvägar</b>			Onormala leverenzymer	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag		Hudcancer, Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens- Johnsons syndrom
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Feber, Trötthet, Svaghet	Ödem Mukosit, 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, bröstkorg och mediastinum
  - Blödningar i lungorna
- Njurar och urinvägar
  - Hemorragisk cystit

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala  
 www.lakemedelsverket.se

## 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 känsselförnimmelse 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: L01B B05

#### 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  $\alpha/\delta$  och  $\epsilon$ , 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 celledöd 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/m<sup>2</sup> var fjärde vecka). Följande resultat erhöles: total svarsfrekvens och komplett behandlingssvar 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 Fludaragruppen. Median-överlevnadstiden var 56,1 månader i Fludaragruppen 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 Fludaragruppen 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 Fludaragruppen 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 Fludaragruppen 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 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 Fludara jämfört med CAP (45 % mot 26 % respektive 13 % mot 6 %). Behandlingssvarets 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 defosforeras *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  $m^2$  hos KLL-patienter uppmättes den högsta plasmakoncentrationen av 2F-ara-A till i genomsnitt 3,5 - 3,7  $\mu M$ . Motsvarande koncentration av 2F-ara-A efter femte dosen visade på en moderat ackumulering med högsta medelvärde på 4,4 - 4,8  $\mu M$  vid slutet av infusionen. Under en femdagars behandlingsskur 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  $79 \pm 40$  ml/min/ $m^2$  ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/kg) och en genomsnittlig distributionsvolym ( $V_{ss}$ ) på  $83 \pm 55$  l/ $m^2$  ( $2,4 \pm 1,6$  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  $^3\text{H}$ -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  $\mu\text{M}$  (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 målcellerna 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, tumorgenes

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 (E 171)  
Järnoxid, gul (E 172)  
Järnoxid, röd (E 172)

### **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**

17317

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2002-02-22

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-10-13

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-08-08