

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska à 2 ml innehåller 50 mg fludarabinfosfat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektions- eller infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

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

Den erforderliga dosen (beräknad utifrån av patientens kroppsyt) dras upp i en injektionsspruta. Vid intravenös bolusinjektion skall denna dos ytterligare spädas med 10 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning. Alternativt, vid infusion, kan avsedd dos spädas med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning och infunderas intravenöst under ca 30 minuter (se även avsnitt 6.6).

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Om kreatininclearance är mellan 30 och 70 ml/min skall dosen reduceras med upp till 50%, och noggrann hematologisk kontroll bör göras för att

bedöma toxicitet (se avsnitt 4.4). Behandling med Fludarabin Ebewe är kontraindicerad om kreatininclearance är lägre än 30 ml/min (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

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

Äldre

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

Administreringssätt

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

Det rekommenderas starkt att Fludarabin Ebewe endast administreras intravenöst. Inga fall har rapporterats där Fludarabin Ebewe administrerats paravenöst och orsakat svåra lokala biverkningar. Oavsiktlig paravenös administrering av Fludarabin Ebewe måste dock undvikas.

Försiktighetsåtgärder för hantering av läkemedlet

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Neurotoxicitet

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

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

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

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

Detta kan inträffa:

- vid rekommenderad dos

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

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

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

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

Nedsatt hälsostatus

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

Nedsatt njurfunktion

Det totala clearance av huvudmetaboliten 2F-ara-A korrelerar med kreatininclearance, vilket indikerar att renal utsöndring är viktig för eliminationen av substansen. Patienter med nedsatt njurfunktion har visat en större total exponering för huvudmetaboliten (AUC för 2F-ara-A). Det finns begränsade kliniska data från patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 70 ml/min). Fludarabinfosfat bör administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance mellan 30 och 70 ml/min) ska dosen reduceras med upp till 50 %, och patienten ska övervakas noga (se avsnitt 4.2). Behandling med Fludarabin Ebewe är kontraindicerad om kreatininclearance är lägre än 30 ml/min (se avsnitt 4.3).

Myelosuppression

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

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

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

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

Transfusionsassocierad antivävnadsreaktion graft versus host

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

Hudcancer

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

Tumörlyssyndrom

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

Autoimmuna sjukdomar

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

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

Äldre

Eftersom det finns begränsade kliniska data för behandling av äldre patienter (>75 år) med fludarabinfosfat, ska försiktighet iaktas med administrering till dessa patienter (se även avsnitt 4.2). Hos patienter från 65 års ålder och uppåt ska kreatininclearance mätas innan behandling påbörjas, se "Njurfunktionsnedsättning" och avsnitt 4.2.

Graviditet

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

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med fludarabin och ska informeras om att den behandlande läkaren måste meddelas omedelbart om kvinnan blir gravid (se avsnitt 4.6 och 5.3). Fertila kvinnor ska informeras om den potentiella faran för fostret.

Preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av risken för genotoxicitet med fludarabinfosfat måste fertila kvinnor använda effektiv preventivmetod under och i minst 6 månader efter behandling. Manliga patienter måste använda effektiva preventivmetoder och ska avrådas från att skaffa barn under behandlingen med Fludarabin Ebewe och i minst tre månader efter att behandlingen har upphört (se avsnitt 4.6).

Vaccinering

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

Alternativ för ombehandling efter inledande behandling med fludarabin

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

Fludarabin Ebewe innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en klinisk undersökning med intravenöst fludarabinfosfat i kombination med pentostatin (deoxycoformycin) 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.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor /Antikonception hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret. På grund av risken för genotoxicitet med fludarabinfosfat måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under och minst 6 månader efter avslutad behandling. Manliga patienter måste använda effektiva preventivmetoder och ska avrådas från att skaffa barn under behandlingen med Fludarabin Ebewe 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). Fludarabin Ebewe kan orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Fludarabin Ebewe ska därför inte användas under graviditet annat än om den potentiella nyttan för modern överväger de möjliga riskerna för fostret. Fertila kvinnor som får Fludarabin Ebewe 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 okänt om läkemedlet eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken.

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

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

Organklass MedDRA-	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<u>Infektioner och infestationer</u>	Infektioner/opportunistiska infektioner (såsom latent viral reaktivering, t.ex. progressiv leukoencefalopati, Herpes zoster, Epstein-Barr-virus (EBV), pneumoni			Lymfoproliferativ sjukdom (EBV-associerad)
<u>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</u>		Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi (huvudsakligen associerad till tidigare samtidig eller efterföljande behandling med alkylerande medel, topoisomerashämmare eller strålning)		

Organklass MedDRA-	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<u>Tillstånd i blodet och lymfsystemet</u>	Neutropeni, anemi, trombocytopeni	Myelosuppression		
<u>Immunsystemet</u>			Autoimmuna sjukdomar (inklusive autoimmun hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopen purpura, förvärvad hemofili, pemfigus)	
<u>Metabolism och nutrition</u>		Anorexi	Tumörlyssyndrom (inklusive njursvikt, metabol acidosis, hyperkalemi, hypokalcemi, hyperuricemi, hematuri, uratutfällning, hyperfosfatemi)	
<u>Centrala och perifera nervsystem</u>		Perifer neuropati	Förvirring	Koma, krampanfall, agitation
<u>Ögon</u>		Synrubbning		Blindhet, optisk neurit, optisk neuropati
<u>Hjärtat</u>				Hjärtsvikt, arytmier
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	Hosta		Pulmonell toxicitet (inklusive pulmonell fibros, pneumoni, dyspné)	
<u>Magtarmkanalen</u>	Kräkningar, diarré, illamående	Stomatit	Gastrointestinal blödning, onormala pankreasenzymer	
<u>Lever och gallvägar</u>			Onormala leverenzymvärden	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Hudutslag		Hudcancer, epidermal toxisk nekrolys (Lyell-typ), Stevens-Johnsons syndrom

Organklass MedDRA-	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället</u>	Feber, trötthet, svaghet	Ödem, mukosit, frossa, sjukdomskänsla		

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

Inom varje grupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Erfarenheter som rapporterats efter marknadsföring med okänd frekvens

Centrala och perifera nervsystemet

- Hjärnblödning
- Leukoencefalopati (se avsnitt 4.4)
- Akut toxisk leukoencefalopati (se avsnitt 4.4)
- Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (se avsnitt 4.4)

Andningsvägar, 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, purinanaloger, ATC-kod: L01B B05

Verkningsmekanism

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

En randomiserad klinisk studie där fludarabinfosfat jämfördes med en kombination av cyklofosfamid plus adriamycin och prednisolon (CAP) med 208 patienter med KLL (Binet stadium B och C) visade följande resultat i en subgrupp av 103 tidigare behandlade patienter: den totala och kompletta svarsfrekvensen var högre med fludarabinfosfat jämfört med CAP (45% respektive 26% och 13% respektive 6%). Behandlingssvarets längd och överlevnadstiden var jämförbara för fludarabinfosfat och CAP. Inom den stipulerade behandlingstiden 6 månader var antalet dödsfall 9 (fludarabinfosfat) respektive 4 (CAP).

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Fludarabinfosfats farmakokinetiska egenskaper har undersökts efter intravenös administrering genom snabb bolusinjektion och korttidsinfusion liksom även efter kontinuerlig infusion och efter peroral dosering av fludarabinfosfat (2F-ara-AMP).

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

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

Distribution och metabolism

2F-ara-AMP är en vattenlöslig prodrug till fludarabin (2F-ara-A), som snabbt och kvantitativt defosforyleras *in vivo* till nukleosiden fludarabin (2F-ara-A). En annan metabolit, 2F-ara-hypoxantin, som utgör huvudmetaboliten hos hund, har återfunnits hos människa endast i mindre utsträckning.

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

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

Eliminering

2F-ara-A elimineras huvudsakligen genom utsöndring via njurarna. 40 - 60% av intravenöst administrerad dos utsöndrades i urinen. Massbalansstudier på laboratoriedjur med ³H-2F-ara-AMP visade att radioaktivt märkta substanser utsöndrades fullständigt i urinen. 2F-ara-hypoxantin, som utgör huvudmetaboliten hos hund, har återfunnits hos människa endast i små mängder.

Karakteristika hos patienter

Eftersom patienter med nedsatt njurfunktion visar en minskad total clearance av 2F-ara-A krävs dosreducering för dessa patienter. *In vitro*-undersökningar med humana plasmaproteiner visade ingen uttalad tendens till proteinbindning av 2F-ara-A.

Cellulär farmakokinetik av fludarabintrifosfat

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

I akuta toxicitetsstudier, orsakade engångsdos av fludarabinfosfat allvarliga symtom på intoxication eller död vid doser två storleksordningar högre än den terapeutiska dosen. 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 fludarabin 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 fludarabin 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 fludarabininterapi 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.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Läkemedlet i originalförpackningen:

3 år

Hållbarhet efter spädning:

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedel i originalförpackningen:

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

För förvaring efter utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utspädning

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

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

Inspektion före användning

Endast klar och färglös lösning utan partiklar skall användas.

Produkten ska inte användas om förpackningen är defekt.

Hantering och destruktion

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

Försiktighet ska iakttas vid hantering och beredning av fludarabinfosfatlösning.

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

Ej använt läkemedel eller avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24838

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-10-03
Datum för den senaste förnyelsen: 2013-06-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-03