

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS 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 hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös eller svagt brungul lösning, väsentligen fri från 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 administreringssätt

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).

Pediatrisk 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 trilinejär 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 cytotatika 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 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 posterior 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 känselörlimmelse 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/risker. 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 iaktas 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 (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.

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 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 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 synrubbningar 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, mukositis, 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 leukoencefalopati , Herpes zoster-			Lymf- proliferativ sjukdom (EBV- associerad)	

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
	virus, Epstein-Barr-virus), pneumoni				
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Myelodysplastiskt syndrom och Akut Myeloid Leukemi (huvudsakligen i samband med tidigare, samtidig eller senare behandling med alkylerande medel, topoisomeras- hämmare eller strålning)			
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, anemi, trombocytopeni	Myelosuppression			
Immunsystemet			Autoimmun sjukdom (inklusive autoimmun Hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopen purpura, förvärvad hemofili, pemfigus)		
Metabolism och nutrition		Anorexi	Tumörlyssyndrom (inklusive njursvikt, metabolisk acidosis, hyperkalemi,		

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
			hypokalcemi, hyperurikemi, hematuri, uratkristalluri, hyperfosfatemi)		
Nervsystemet		Perifer neuropati	Förvirring	Koma, krampanfall , agitation	Cerebral hemorragi, leukoence- falopati (se avsnitt 4.4), akut toxisk leukoence- falopati (se avsnitt 4.4), reversibelt posteriort leukoence- falopati- syndrom (RPLS) (se avsnitt 4.4)
Ögon		Synstörningar		Blindhet, Opticusneur it, Opticusneur opati	
Hjärtat				Hjärtsvikt, arrytmi	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta		Pulmonell toxicitet (inklusive lungfibros, pneumonit, dyspné)		Pulmonell hemorragi,
Magtarmkanalen	Kräkningar, diarré, illamående	Stomatit	Mag- tarmblödningar, onormala pankreas- enzymer		

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
Lever och gallvägar			Onormala leverenzymmer		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag		Hudcancer, toxisk Epidermal Nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom	
Njuror och urinvägar					Hemoragisk cystit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Feber, trötthet, svaghet	Ödem, mukositet, frossbrytningar, sjukdomskänslighet			

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 till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Höga doser av fludarabinfosfat har associerats med leukoencefalopati, akut toxisk leukoencefalopati eller reversibelt posterior 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 uppgifter

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 defosforeras 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 ml/min/m² (2,2 + 1,2 ml/min/kg) och ett medelvärde för distributionsvolymen (V_{ss}) på 83 + 55 l/m² (2,4 + 1,6 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 proteinbindning av 2F-ara-A.

Cellulär farmakokinetik av fludarabintrifosfat

2F-ara-A transporteras aktivt in i leukemiska celler, varvid det reosforyleras 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 μ 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, tumorgenese

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 % dextros (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 Accordlösning. 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 OCH TILLVERKARE

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49857

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-09-18/2019-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-30