

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fludarabin Ebewe 25 mg/ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 2 ml hetteglass inneholder 50 mg fludarabinfosfat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Fludarabin Ebewe 2 ml hetteglass: en klar, fargeløs til nesten fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av kronisk lymfatisk B-celle leukemi (KLL) hos pasienter med tilstrekkelig beinmargreserve.

Førstelinjebehandling med Fludarabin Ebewe bør kun initieres hos pasienter med framskreden sykdom, Raistadium III/IV (Binetstadium C), eller Raistadium I/II (Binetstadium A/B) hvor pasienten har sykdomsrelaterte symptomer eller tegn på progressiv sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen av Fludarabin Ebewe er 25 mg/m² kroppsoverflate gitt intravenøst daglig i fem påfølgende dager (= én syklus) hver 28. dag.

Den nødvendige dosen (beregnet på grunnlag av pasientens kroppsoverflate) trekkes opp i en sprøyte. Til intravenøs bolusinjeksjon fortynnes denne dosen videre i 10 ml natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske. Ved en eventuell infusjon fortynnes den nødvendige dosen i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske og infunderes intravenøst over en periode på ca. 30 minutter (se også pkt. 6.6).

Optimal varighet av behandlingen er ikke fullstendig fastlagt. Behandlingsvarigheten avhenger av hvor vellykket behandlingen er samt hvor godt legemidlet tolereres.

Det anbefales at Fludarabin Ebewe administreres inntil respons er oppnådd (vanligvis etter 6 sykluser) og at behandlingen med legemidlet deretter stoppes.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende bruk av Fludarabin Ebewe hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I denne pasientgruppen bør Fludarabin Ebewe brukes med forsiktighet.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosen bør justeres hos personer med nedsatt nyrefunksjon. Dersom kreatininclearance er 30-70 ml/minutt, må dosen reduseres med opptil 50 % og nøye hematologisk monitorering bør utføres for å vurdere toksisitet (se pkt. 4.4). Dersom kreatininclearance er <30 ml/minutt, er behandling med Fludarabin Ebewe kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Fludarabin Ebewe er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og/eller effekt.

Eldre personer

Siden det er kun begrensede data vedrørende bruk av fludarabinfosfat hos eldre personer (>75 år), bør det utvises forsiktighet når fludarabinfosfat brukes hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Fludarabin Ebewe skal administreres under tilsyn av kvalifisert lege med erfaring i bruk av antineoplastisk behandling.

Det anbefales på det sterkeste at Fludarabin Ebewe bare administreres intravenøst. Det er ikke rapportert tilfeller der paravenøs administrering av Fludarabin Ebewe førte til alvorlige lokale bivirkninger. Utilsiktet paravenøs administrering av Fludarabin Ebewe må imidlertid unngås.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene
- Nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 30 ml/minutt
- Dekompensert hemolytisk anemi
- Amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nevrotoksisitet

Ved bruk av høye doser i dosefinnende studier hos pasienter med akutt leukemi, ble intravenøs fludarabinfosfat forbundet med alvorlige nevrologiske effekter inkludert blindhet, koma og død. Symptomer forekommer fra 21 til 60 dager etter siste dose. Denne alvorlige toksisiteten på sentralnervesystemet forekom hos 36 % av pasientene som ble behandlet intravenøst med doser som var omtrent fire ganger høyere (96 mg/m²/dag for 5-7 dager) enn anbefalt dose. Hos pasienter som ble behandlet med doser i området for anbefalt dose kronisk lymfatisk leukemi, oppsto alvorlig toksisitet i sentralnervesystemet i sjeldne tilfeller (koma, anfall og agitasjon) eller i mindre vanlige tilfeller (forvirring) (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn på tegn på nevrologiske bivirkninger.

Effekten på sentralnervesystemet av kronisk administrering av fludarabinfosfat er ukjent. Pasienter tolererte imidlertid anbefalt dose, i noen studier over en relativt lang behandlingstid (opptil 26 behandlingskurser.)

Etter markedsføring er nevrotoksisitet rapportert å oppstå tidligere eller senere enn i kliniske forsøk.

Administrering av fludarabinfosfat kan være forbundet med leukoencefalopati (LE), akutt toksisk leukoencefalopati (ATL) eller reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS).

Dette kan forekomme:

- ved anbefalt dose
 - når fludarabinfosfat blir gitt etter, eller i kombinasjon med, medikamenter man vet kan være forbundet med LE, ATL eller RPLS.
 - eller når fludarabinfosfat blir gitt til pasienter med andre risikofaktorer, som strålebehandling av kraniet eller hele kroppen, hematopoietisk celletransplantasjon, transplantat-mot-vert-sykdom, nedsatt nyrefunksjon eller leverencefalopati.
- ved doser høyere enn anbefalt dose

Symptomer på LE, ATL eller RPLS kan omfatte hodepine, kvalme og oppkast, anfall (kramper), synsforstyrrelser som synstap, endrede sansefølelser og fokale nevrologiske utfall. Andre effekter kan omfatte optisk nevritt og papillitt, forvirring, somnolens, agitasjon, paraparese, kvadriparese, muskelspasmer og inkontinens.

LE/ ATL/ RPLS kan være irreversibelt, livstruende eller fatalt.

Dersom LE, ATL eller RPLS mistenkes, skal fludarabin seponeres. Pasienten skal overvåkes og hjernen bør avbildes, fortrinnsvis ved MRI. Dersom diagnosen blir bekreftet, skal fludarabin seponeres permanent.

Svekket helsetilstand

Hos pasienter med svekket helsetilstand bør fludarabinfosfat gis med forsiktighet og etter nøye vurdering av risiko/nytte. Dette gjelder særlig pasienter med alvorlig nedsatt beinmargsfunksjon (trombocytopeni, anemi og/eller granulocytopeni), immunsvikt eller pasienter med opportunistiske infeksjoner i anamnesen.

Nedsatt nyrefunksjon

Total kroppsclearance av hovedmetabolitten i plasma, 2-F-ara-A, viser en korrelasjon med kreatininclearance, og viser viktigheten av renal utskillelse for eliminering av komponenten. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon viste en øket total kroppseksposering (AUC av 2F-ara-A). Det er begrensede kliniske data tilgjengelig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 70 ml/min).

Fludarabinfosfat må administreres med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 70 ml/min) må dosen reduseres med opp til 50 % og pasienten må overvåkes nøye (se pkt 4.2). Behandling med fludarabinfosfat er kontraindisert hvis kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

Myelosuppresjon

Alvorlig beinmargssuppresjon, spesielt anemi, trombocytopeni og nøydropeni, er rapportert hos pasienter som er behandlet med fludarabinfosfat. I en fase I-intravenøsstudie hos voksne pasienter med faste svulster, var median tid til nadirtellinger 13 dager (i området 3-25 dager) for granulocytter og 16 dager (i området 3-32 dager) for blodplater. De fleste pasientene hadde reduserte verdier av hematologiske parametre ved baseline, enten som følge av sykdom eller som et resultat av tidligere myelosuppressiv behandling. Kumulativ myelosuppresjon kan observeres. Mens kjemoterapiindusert myelosuppresjon ofte er reversibel, krever behandling med fludarabinfosfat nøye hematologisk oppfølging.

Fludarabinfosfat er et potent antineoplastisk middel med potensielle, signifikante toksiske bivirkninger. Pasienter som får behandling må overvåkes nøye med tanke på hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet. Regelmessige blodcelletellinger anbefales for å oppdage eventuell utvikling av anemi, nøydropeni og trombocytopeni.

Alvorlige tilfeller av trelinjet benmargshypoplasi eller -aplasi fører til pancytopeni som enkelte ganger fører til død, er rapportert hos voksne pasienter. Varigheten av klinisk signifikant cytopeni i de rapporterte tilfellene har vart fra ca. 2 måneder til ca. 1 år. Disse episodene har oppstått både hos tidligere behandlede og ubehandlede pasienter.

Som for andre cytotatika bør det utvises forsiktighet ved bruk av fludarabinfosfat når det vurderes hvorvidt ytterligere prøvetaking av hematopoietiske stamceller skal gjøres.

Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom

Transfusjonassosiert transplantat-mot-vert-sykdom (reaksjon mot vert fra transfunderte immunkompetente lymfocytter) er sett etter transfusjon av ubestrålt blod hos fludarabinfosfatbehandlede pasienter. Det er rapportert om høy frekvens av fatal utgang som en konsekvens av denne sykdommen. Derfor må pasienter som trenger blodoverføring og som får eller som har fått behandling med fludarabinfosfat, bør derfor kun få bestrålt blod, for å minimere risikoen for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom.

Hudkreft

Forverring eller oppblussing av eksisterende hudkreftlesjoner samt nye forekomster av hudkreft er rapportert hos enkelte pasienter under eller etter fludarabinfosfatbehandling.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert hos KLL-pasienter med store tumorforekomster. Siden

fludarabinfosfat kan indusere respons så tidlig som i første behandlingsuke, bør det tas forholdsregler hos pasienter som er utsatt med hensyn til å utvikle denne komplikasjonen, og sykehusinnleggelse kan anbefales for disse pasientene under det første behandlingsforløpet.

Autoimmune sykdommer

Uavhengig av tidligere tilfeller av autoimmune prosesser eller status for Coombs test, er det rapportert om tilfeller av livstruende og noen ganger fatale autoimmune fenomener (f.eks. autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, trombocytopenisk purpura, pemfigus, Evans syndrom) under eller etter behandling med fludarabinfosfat. Hovedandelen av pasientene som fikk hemolytisk anemi, utviklet tilbakefall i den hemolytiske prosessen etter ny behandling med fludarabinfosfat. Pasienter som behandles med fludarabinfosfat bør følges nøye opp med hensyn på tegn til hemolyse. Behandlingen med fludarabinfosfat bør avsluttes ved hemolyse. Blodoverføring (bestrålt, se ovenfor) og adrenokortikoider er de vanligste behandlingstiltak ved autoimmun hemolytisk anemi.

Eldre personer

Det er begrenset erfaring med bruk av fludarabinfosfat hos eldre (>75 år), og det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av fludarabinfosfat hos denne pasientgruppen (se også pkt. 4.2). Hos pasienter på 65 år og eldre må kreatininclearance måles før behandlingsstart, se nedsatt nyrefunksjon og pkt. 4.2.

Graviditet

Fludarabin skal ikke brukes under svangerskapet med mindre det er helt nødvendig (f.eks. livstruende situasjoner uten alternative sikrere behandling uten å redusere behandlingsutbytte, behandling kan ikke seponeres). Det kan føre til fosterskade (se pkt. 4.6 og 5.3). Forskrivere av Fludarabin Ebewe kan kun beslutte bruk av Fludarabin Ebewe hvis fordelene oppveier den mulige risikoen for fosteret. Kvinner må unngå å bli gravide mens de behandles med Fludarabin Ebewe. Kvinner i fertil alder må underrettes om de potensielle skadene på fosteret.

Prevensjon

Kvinner i fertil alder eller fertile menn må bruke sikker prevensjon under og minst 6 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Vaksinasjon

Under og etter behandling med fludarabinfosfat bør vaksinasjon med levende vaksiner unngås.

Muligheter for ny behandling etter initiell fludarabinbehandling

Overgang fra initiell behandling med fludarabinfosfat til klorambucil hos pasienter som ikke har respondert på fludarabinfosfat bør unngås, da de fleste pasienter som er resistente mot fludarabinfosfat også viser resistens mot klorambucil.

Fludarabin Ebewe inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per gjennomsnittlige dose på 45 mg, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en klinisk studie hvor intravenøs fludarabinfosfat ble brukt i kombinasjon med pentostatin (deoksikoformycin) for behandling av refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL), var det en uakseptabel høy insidens av fatal lungetoksitet. Bruk av fludarabinfosfat i kombinasjon med pentostatin anbefales derfor ikke.

Dipyridamol og andre hemmere av adenosinopptak kan redusere terapeutisk effekt av fludarabinfosfat. Kliniske studier og *in vitro*-eksperimenter viste at under bruk av fludarabinfosfat sammen med cytarabin, økte den intracellulære toppkonsentrasjonen og intracellulære eksponeringen av Ara-CTP (aktiv metabolitt av cytarabin) i leukemiceller. Plasmakonsentrasjonen av Ara-C og eliminasjonshastigheten av Ara-CTP var uforandret.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Fertile kvinner må informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Fertile og seksuelt aktive menn og kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

Graviditet

Prekliniske data hos rotter viser en overføring av Fludarabin Ebewe og/eller metabolitter via placenta. Resultatene fra intravenøs embryotoksisitetsstudier hos rotter og kaniner indikerte et embryoletalt og teratogent potensial ved terapeutiske doser (se pkt. 5.3).

Det er svært begrensede data for bruk av Fludarabin Ebewe hos gravide i første trimester.

Fludarabin Ebewe må ikke brukes under graviditet hvis det ikke er helt nødvendig (f.eks. livstruende situasjoner uten alternative sikrere behandling uten å redusere behandlingsutbytte, behandling kan ikke seponeres). Fludarabin Ebewe kan føre til fosterskade. Forskrivere kan kun beslutte bruk av Fludarabin Ebewe hvis fordelene oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om dette legemidlet eller dets metabolitter utskilles i morsmelk.

Det er imidlertid bevis fra prekliniske data at fludarabinfosfat og/eller metabolitter overføres fra morens blod til melk.

På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger som Fludarabin Ebewe har på diende spedbarn, er Fludarabin Ebewe kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Fludarabinfosfat kan redusere evnen til å kjøre og bruke maskiner fordi det er observert f.eks. fatigue, svakhet, synsforstyrrelser, forvirring, agitasjon og epileptiske anfall.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på erfaringer med bruk av fludarabin, omfatter de vanligste bivirkningene myelosuppresjon (nøytropeni, trombocytopeni og anemi), infeksjon inkludert pneumoni, hoste, feber, fatigue, svakhet, kvalme, oppkast og diaré. Andre vanlig rapporterte hendelser omfatter frysninger, ødem, uvelhet, perifer nøytropati, synsforstyrrelse, anoreksi, mukositt, stomatitt og utslett.

Alvorlige opportunistiske infeksjoner har forekommet hos pasienter behandlet med fludarabin. Død som følge av alvorlige bivirkninger er rapportert.

Bivirkninger i tabellformat

Tabellen nedenfor rapporterer bivirkninger av MedDRA-organklasser (MedDRA SOCs). Hyppighetene er basert på data fra kliniske studier uavhengig av den kausale sammenhengen med fludarabin. De sjeldne bivirkningene er hovedsakelig identifisert fra erfaringer etter markedsføring.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklassesy stem MedDRA	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
---------------------------------	---------------	---------	----------------	---------	------------

Organklassesy- stem MedDRA	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Infeksjoner / opportunistiske infeksjoner (som latent viral reaktivering, f.eks. progressiv multifokal leukoencefalopati, herpes zoster virus, Epstein-Barr-virus), pneumoni			Lymfoproliferativ sykdom (EBV-assosiert)	
<u>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</u>		Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi (hovedsaklig assosiert med tidligere, samtidig eller etterfølgende behandling med alkyleringsmidler, topoisomerasehemmere eller stråling)			
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	Nøytropeni, anemi, trombocytopeni	Myelosuppresjon			
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>			Autoimmun sykdom (inkludert autoimmun hemolytisk anemi, Evans syndrom, trombocytopenisk purpura, ervervet hemofili, pemfigus)		
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Tumorlyse syndrom (inkludert nyresvikt, metabolsk acidose, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperurikemi, hematuri, uratkrySTALLURI, hyperfosfatemi)		

Organklassesystem MedDRA	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<u>Nevrologiske sykdommer</u>		Perifer nevropati	Forvirring	Koma, epileptiske anfall, agitasjon	Hjerneblødning, leukoencefalopati (se pkt. 4.4), akutt toksisk leukoencefalopati (se pkt. 4.4), reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS) (se pkt. 4.4).
<u>Øyesykdommer</u>		Synsforstyrrelse		Blindhet, optisk nevritt, optisk nevropati	
<u>Hjertesykdommer</u>				Hjertesvikt, arytmi	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>	Hoste		Pulmonær toksisitet (inkludert pulmonær fibrose, pneumonitt, dyspné)		Blødning i lungene
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	Oppkast, diaré, kvalme	Stomatitt	Gastrointestinal blødning, unormale pankreasenzymer		
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverenzymer		
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett		Hudkreft, nekrolyserende epidermal toksisitet (Lyell type), Stevens-Johnson syndrom	
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>					Hemoragisk cystitt
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Feber, fatigue, svakhetsfølelse	Ødem, mukositt, frysninger, malaise			

Den mest passende MedDRA-termen for å beskrive en viss bivirkning er oppgitt. Synonymer eller relaterte tilstander er ikke oppgitt, men må alltid tas hensyn til. Representasjon av bivirkning-termer er basert på MedDRA versjon 12.0.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Erfaring etter markedsføring, frekvens ikke kjent

- Nevrologiske sykdommer
 - Cerebral blødning
 - Leukoencefalopati (se pkt. 4.4)
 - Akutt toksisk leukoencefalopati (se pkt. 4.4)
 - Reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS) (se pkt. 4.4)
- Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
 - Lungeblødning
- Sykdommer i nyre og urinveier
 - Hemoragisk cystitt

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye doser med fludarabinfosfat har vært relatert til leukoencefalopati, akutt toksisk leukoencefalopati eller reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS). Symptomer kan omfatte hodepine, kvalme og oppkast, anfall, synsforstyrrelser som synstap, endret sensorium og fokale nevrologiske utfall. Tilleggs effekter kan omfatte optisk nevritt og papillitt, forvirring, søvnighet, uro, paraparese/kvadriparese, muskelspasticitet og inkontinens, irreversibel sentralnervøs toksisitetsreaksjon karakterisert ved forsinket blindhet, koma og død. Høye doser er også forbundet med alvorlig trombocytopeni og nøytropeni grunnet beinmargssuppresjon. Det er ikke antidot mot overdosering av fludarabinfosfat. Behandlingen består av seponering av legemidlet og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, ATC-kode: L01B B05

Virkningsmekanisme

Fludarabin Ebewe inneholder fludarabinfosfat (2F-ara-AMP), en vannløselig fluorinert nukleotidanalogue av den antivirale forbindelsen vidarabin (Ara-A, 9-beta-D-arabinofuranosyladenin) som er relativt resistent overfor deaminering av adenosindeaminase.

Fludarabinfosfat defosforyliseres raskt til 2F-ara-A som tas opp av celler og deretter fosforyliseres intracellulært av deoksycytidinkinase til aktivt trifosfat, 2F-ara-ATP. Denne metabolitten hemmer ribonukleotidreduktase, DNA-polymerase alfa/beta og epsilon, DNA-primase og DNA-ligase, og hindrer dermed DNA-syntesen. Videre skjer en delvis hemming av RNA-polymerase II, og derav en reduksjon i proteinsyntesen.

Selv om enkelte deler av virkningsmekanismen for 2F-ara-ATP fortsatt er ukjent, antas det at effektene på DNA-, RNA- og proteinsyntesen alle bidrar til å hemme cellevekst med hemming av DNA-syntesen som den dominerende faktoren. I tillegg har *in vitro*-studier vist at eksponering av KLL-lymfocytter overfor F2-ara-A setter i gang apoptose med omfattende DNA-fragmentering.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en fase III-studie hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk B-celle leukemi ble 195 pasienter behandlet med fludarabin og 199 pasienter med klorambucil (40 mg/m², gjentatt hver fjerde uke).

Den totale remisjonsraten og raten for komplett remisjon var statistisk signifikant høyere etter førstelinjebehandling med fludarabin sammenlignet med klorambucil, henholdsvis 61 % versus 37,6 % og 19 % versus 3,4 %. Varigheten av remisjon (19 måneder versus 12,2 måneder) og tid før progresjon (17 måneder versus 13,2 måneder) var statistisk signifikant lengre ved behandling med fludarabin enn med klorambucil. Median overlevelse var 56,1 måneder med fludarabinfosfat og 55,1 måneder med klorambucil, en ikke-signifikant forskjell ble også vist for funksjonstilstand. Insidensen av toksisitet var sammenlignbar (89,7 % med fludarabinfosfat og 89,9 % med klorambucil). Total hematologisk toksisitet var like hyppig, men en reduksjon i antall leukocytter og lymfocytter var signifikant mer hyppig med fludarabinfosfat enn med klorambucil (henholdsvis $p=0,0054$ og $0,0240$). Kvalme, oppkast og diaré var signifikant mindre hyppig med fludarabinfosfat enn med klorambucil (henholdsvis $p<0,0001$, $p<0,0001$ og $p=0,0489$).

Det ble også rapportert om signifikant færre tilfeller av levertoksisitet ($p = 0,0487$) i fludarabinfosfatarmen enn i klorambucilarmen.

Pasienter som hadde en initiell respons på fludarabinfosfat, har en god sjanse for å respondere på gjentatt monoterapi med fludarabinfosfat.

En randomisert studie som sammenlignet fludarabinfosfat med en kombinasjon med cyklofosfamid og adriamycin og prednison (CAP) hos 208 pasienter med KLL (Binetstadium B eller C) viste følgende resultater for en undergruppe med 103 tidligere behandlede pasienter: Den totale responsraten og antall komplette remisjoner var høyere med fludarabinfosfat sammenlignet med CAP (henholdsvis 45 % versus 26 % og 13 % versus 6 %), responsvarigheten og total overlevelse var lik for fludarabinfosfat og CAP. Innenfor fastsatt behandlingsperiode på seks måneder, var antall dødsfall ni (fludarabinfosfat) versus fire (CAP).

Post hoc-analyser ved bruk av data fra opptil seks måneder etter behandlingsstart viste forskjell mellom overlevelseskurvene for fludarabinfosfat og CAP i favør av CAP i undergruppen av forhåndsbehandlede Binetstadium C-pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fludarabin (2F-ara-A) i plasma og urin

De farmakokinetiske egenskapene for fludarabinfosfat er studert etter intravenøs bolusinjeksjon og etter kort- og langtidsinfusjon av fludarabinfosfat (2F-ara-AMP) hos pasienter med maligne sykdommer.

Distribusjon og biotransformasjon

2F-ara-AMP er et vannløselig prodrug som raskt og kvantitativt defosforyleres til nukleosidet fludarabin (2F-ara-A) i menneske. Etter en 30-minutters infusjon av 2F-Aa-AMP 25 mg/m² som enkeltdose til kreftpasienter, nådde 2F-ara-A en gjennomsnittlig maksimumskonsentrasjon i plasma på 3,5-3,7 mikromol ved avslutning av infusjonen. Tilsvarende 2F-ara-A-nivåer etter femte dose viste en moderat akkumulering med gjennomsnittlige maksimumsnivåer på 4,4-4,8 mikromol ved slutten av infusjonen. I løpet av en 5-dagers behandlingsperiode økte plasmabunnivåene av 2F-ara-A med en faktor på omtrent to. En akkumulering av 2F-ara-A over flere behandlingssykluser kan utelukkes. Etter maksimal plasmakonsentrasjon avtok nivået 2F-ara-A i tre fordelingsfaser med en initial

halveringstid på ca. 5 minutter, en intermediær halveringstid på 1-2 timer og en terminal halveringstid på ca. 20 timer.

I en sammenligning mellom farmakokinetiske studier av 2F-ara-A ble det sett en gjennomsnittlig total plasmaclearance (CL) på 79 ± 40 ml/minutt/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/minutt/kg) og et gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_{ss}) på 83 ± 55 liter/m² ($2,4 \pm 1,6$ liter/kg). Data viste høy interindividuell variasjon. Plasmanivåer av 2F-ara-A og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven økte lineært med dosen, mens halveringstider, plasmaclearance og distribusjonsvolum forble konstant uavhengige av dosen, noe som indikerer doselineær kinetikk.

Forekomst av nøytropeni- og hematokritendringer indikerte at cytotoxisiteten til fludarabinfosfat forårsaker en doseavhengig hemming av hematopoiesen.

Eliminasjon

Eliminering av 2F-ara-A foregår hovedsakelig via nyrene. 40-60 % av den administrerte intravenøse dosen ble utskilt i urinen. Studier av massebalanse hos laboratoriedyr med ³H-2F-ara-AMP viste en fullstendig utskillelse av radiomerkede stoffer i urinen. 2F-ara-hypoxantin, som er hovedmetabolitten hos hunder, ble kun observert i små mengder hos menneske. Siden pasienter med nedsatt nyrefunksjon har en redusert totalclearance av 2F-ara-A, er det behov for dosereduksjon i disse tilfellene. *In vitro*-studier med humane plasmaproteiner viste ingen uttalt tendens til 2F-ara-A-proteinbinding.

Cellulær farmakokinetikk for fludarabintrifosfat

2F-ara-A absorberes aktivt inn i leukemiceller der det refosforyleres til mono- og difosfat og deretter til trifosfat. Fludarabintrifosfat, 2F-ara-ATP, er den viktigste intracellulære metabolitten og den eneste metabolitten som har kjent cytotoxisk aktivitet. Maksimale 2F-ara-ATP-nivåer i leukemiske lymfocytter hos pasienter med KLL ble observert ca. 4 timer etter administrering og viste betydelig variasjon med en median toppkonsentrasjon på ca. 20 mikroM. 2F-ara-ATP-nivåene i leukemiceller var betydelig høyere enn de maksimale 2F-ara-A-nivåene i plasma og indikerte akkumulering i målcellene. *In vitro*-inkubasjon av leukemiske lymfocytter viste et lineært forhold mellom den ekstracellulære 2F-ara-A-eksponeringen (resultat av 2F-ara-A-konsentrasjonen og inkubasjonsvarigheten) og den intracellulære ansamlingen av 2F-ara-ATP. Eliminering av 2F-ara-ATP fra målcellene viste mediane halveringstider på 15 og 23 timer.

Det ble ikke funnet noen klar sammenheng mellom farmakokinetikken til 2F-ara-A og behandlingseffekten hos kreftpasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av akutt toksisitet og toksisitet ved gjentatt dosering hos dyr viste at beinmargen, lymfatiske organer, gastrointestinal mukosa, nyrer og mannlige reproduksjonsorganer var primære målorganer for toksisitet. Nevrotoksisitet ble sett ved høye doser.

Fludarabinfosfat var teratogent hos dyr og forårsaket misdannelser i skjelettet og eksterne misdannelser ved doser lik eller mindre enn terapeutisk dose.

Studier av gentoksisitet viste at fludarabinfosfat var negativ i genmutasjonstester og i dominante letaltester hos hannmus, men induserte ikke klastogene effekter i ikke-aktivert kromosomaberrasjons-assay i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) i mikronukleustester *in vivo* i mus.

Basert på virkningsmekanismen og resultater fra mutagenitetstester er imidlertid et tumorfremkallende potensiale mistenkt for fludarabinfosfat.

Studier av karsinogenitet er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pakning for salg:
3 år.

Holdbarhet etter fortynning:

Infusjonsvæskene gitt under pkt. 6.6 er fysisk og kjemisk stabile i minst 28 dager ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C - 8 °C) beskyttet mot lys og ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) med og uten beskyttelse mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering og skal normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pakning for salg:
Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart hetteglass Type I med grå klorbutyl gummipropp belagt med fluorpolymer, med eller uten plastikkbeskyttelse (Onco-Safe eller beskyttelsesfolie). Onco-Safe og beskyttelsesfolie kommer ikke i kontakt med legemidlet, hvilket øker sikkerheten under transport for medisinsk og farmasøytisk personale.

Pakningsstørrelser: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml hetteglass .

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Fortynning

Nødvendig dose (beregnet på grunnlag av pasientens kroppsoverflate) trekkes opp i en sprøyte. For intravenøs bolusinjeksjon fortynnes denne dosen ytterligere med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. Ved en eventuell infusjon fortynnes nødvendig dose i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning og infunderes over ca. 30 minutter.

Inspeksjon før bruk

Kun klare og fargeløse oppløsninger uten partikler skal brukes. Preparatet skal ikke brukes dersom emballasjen er skadet.

Håndtering og destruksjon

Fludarabinfosfat skal ikke håndteres av gravide kvinner.

Forskrifter for korrekt håndtering og destruksjon må følges med tanke på retningslinjer for håndtering og destruksjon av cytostatika. Alt søl eller ikke anvendt legemiddel skal destrueres ved forbrenning.

Forsiktighet skal utvises ved håndtering og tilberedning av oppløsninger med fludarabinfosfat. Bruk av beskyttelseshansker og -briller anbefales for å unngå eksponering ved knusing av hetteglass eller søl på grunn av annet uhell. Dersom oppløsningen kommer i kontakt med hud eller slimhinner skal området vaskes grundig med såpe og vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Ngf. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4594

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. januar 2009

Dato for siste fornyelse: 16. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

23.11.2021