

 6. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fludarabinphosphat "Teva", koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

23178

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fludarabinphosphat "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 25 mg fludarabinphosphat.

Hvert hætteglas med 2 ml indeholder 50 mg fludarabinphosphat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Fludarabinphosphat "Teva" er en klar, farveløs eller svagt gulbrun opløsning, essentielt fri for partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af kronisk B-celle lymfatisk leukæmi (CLL) hos voksne patienter med tilstrækkelige knoglemarvsreserver.

Første linje-behandling med fludarabin bør kun indledes hos voksne patienter med fremskreden sygdom, Rai-stadium III/IV (Binet-stadium C) eller Rai-stadium I/II (Binet-stadium A/B), hvor patienten udviser sygdomsrelaterede symptomer eller tegn på progressiv sygdom.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 25 mg fludarabinphosphat/m2 legemsoverfladeareal indgivet intravenøst dagligt i fem på hinanden følgende dage hver 28. dag. Den nødvendige dosis (beregnet på basis af patientens legemsoverfladeareal) af koncentratet trækkes op i en sprøjte. Ved intravenøs bolusinjektion fortyndes dosis yderligere i 10 ml 0,9 % natriumchlorid. Ved infusion kan den krævede dosis alternativt fortyndes i 100 ml 0,9 % natriumchlorid og infunderes over ca. 30 minutter (se også pkt. 6.6).
Behandlingstiden afhænger af behandlingsresultatet og tolerancen over for lægemidlet.
Til CLL patienter skal fludarabinphosphat gives, indtil den bedste respons er opnået (hel eller delvis remission, normalt seks cykler), hvorefter behandlingen afsluttes.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Dosis skal justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis kreatininclearance er mellem 30 og 70 ml/min, reduceres dosis med op til 50 % og tæt overvågning af de hæmatologiske parametre iværksættes for at vurdere toksiciteten (se pkt. 4.4).

Fludarabin-behandling er kontraindiceret, hvis kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Der findes ingen data vedrørende brug af fludarabin hos patienter med nedsat leverfunktion. Hos denne patientgruppe bør fludarabin bruges med forsigtighed (se desuden pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Fludarabins sikkerhed og virkning ved behandling af børn under 18 år er ikke fastslået. Fludarabin bør derfor ikke anvendes til børn.

*Ældre*

Da data om brugen af fludarabin hos ældre patienter (> 75 år) er begrænset, bør der udvises forsigtighed ved indgift af fludarabin hos denne patientgruppe (se desuden pkt. 4.4).

Patienter over 65 år bør have deres kreatininclearance målt før opstart af behandling (se "Nedsat nyrefunktion" og pkt. 4.4).

Administration

Fludarabin bør ordineres af en speciallæge med erfaring i antineoplastisk behandling.

Det anbefales på det kraftigste kun at give fludarabin intravenøst. Der er ikke indberettet alvorlige bivirkninger ved paravenøst indgivet fludarabin, men uforsætlig paravenøs indgivelse skal udgås.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Nedsat nyrefunktion med kreatininclearance < 30 ml/min.
* Dekompenseret hæmolytisk anæmi.
* Amning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Myelosuppression

Alvorlig knoglemarvssuppression, især anæmi, trombocytopeni og neutropeni, er rapporteret hos patienter under behandling med fludarabin. I et intravenøst fase I-studie hos voksne patienter med solid tumor var mediantiden for det laveste antal granolycytter 13 dage (variation: 3-25 dage) og 16 dage for trombocytter (variation: 2-32 dage). De fleste patienter havde hæmatologisk forstyrrelse ved baseline enten som resultat af sygdom eller af forudgående myelosuppressiv behandling.

Kumulativ myelosuppression kan ses. Mens kemoterapiinduceret myelosuppression ofte er reversibel, kræver administration af fludarabinphosphat nøje hæmatologisk monitorering.

Fludarabinphosphat er et potent antineoplastisk lægemiddel med potentielt signifikante toksiske bivirkninger. Patienter i behandling bør overvåges nøje for tegn på hæmatologisk og ikke-hæmatologisk toksicitet. Regelmæssig kontrol af perifere blodtal anbefales med henblik på at opdage udviklingen af anæmi, neutropeni og trombocytopeni.

Blandt voksne patienter er der rapporteret flere tilfælde af trestrenget knoglemarvs­hypoplasi eller ‑aplasi, som medfører pancytopeni og i nogle tilfælde død. Varigheden af klinisk signifikant cytopeni varierede i de indberettede tilfælde fra ca. to måneder til omtrent et år. Disse tilfælde forekom hos både tidligere behandlede og ubehandlede patienter.

Som med andre cytotoksika bør der udvises forsigtighed med fludarabinphosphat, hvis der overvejes yderligere hæmatopoietisk stamcelleopsamling.

Autoimmune sygdomme

Uanset om der er autoimmune processer eller positiv Coombs-test i anamnesen, er der blevet indberettet tilfælde af livstruende og til tider fatale autoimmune fænomener (se pkt. 4.8), der er opstået under eller efter behandling med fludarabin. Størstedelen af de patienter, der oplevede hæmolytisk anæmi, udviklede recidiv i den hæmolytiske proces efter genbehandling med fludarabin.

Patienter i behandling med fludarabin bør monitoreres nøje for symptomer på hæmolyse.

Det anbefales at seponere behandlingen med fludarabin, hvis der opstår hæmolyse. Blodtransfusioner (bestrålet blod, se nedenfor) og præparater med kortikosteroider er de mest almindelige behandlingsformer mod autoimmun hæmolytisk anæmi.

Neurotoksicitet

Effekten på centralnervesystemet ved kronisk anvendelse af fludarabin kendes ikke. Dog har patienter tolereret den anbefalede dosis i relativt langvarige behandlingsperioder i nogle studier (i op til 26 behandlingsforløb).

Patienter skal overvåges omhyggeligt for symptomer på neurologiske virkninger.

I dosisstudier hos patienter med akut leukæmi har intravenøs fludarabin i høje doser vist sig at være forbundet med alvorlige neurologiske virkninger som blindhed, koma og død. Symptomerne opstod 21 til 60 dage efter sidste dosis. Denne alvorlige toksicitet i centralnervesystemet opstod hos 36 % af patienterne, som blev behandlet med doser, der var ca. fire gange højere (96 mg/m2/dag i 5-7 dage) end den anbefalede dosis. Hos patienter, der er behandlet med doser inden for det anbefalede dosisinterval for CLL, opstod der sjældent alvorlig toksicitet i centralnervesystemet (koma, krampeanfald og agitation) eller ualmindeligt (konfusion) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er neurotoksicitet rapporteret som opstået tidligere eller senere end i de kliniske studier.

Administration af fludarabin kan være forbundet med leukoencephalopati (LE), akut toksisk leukoencephalopati (ATL) eller reversibel posterior leukoencephalopati syndrom (RPLS).

Disse kan forekomme:

* ved den anbefalede dosis
* når fludarabin anvendes efter behandling med, eller samtidig med, andre lægemidler, som er kendt for at være forbundet med LE, ATL eller RPLS.
* eller når fludarabin gives til patienter med andre risikofaktorer såsom kraniel- eller helkropsbestråling, hæmatopoietisk celletransplantation, Graft-versus-host sygdom, nedsat nyrefunktion eller hepatisk encephalopati.
* ved højere doser end den anbefalede.

Symptomer på LE, ATL og RPLS kan være hovedpine, kvalme og opkastninger, krampeanfald, synsforstyrrelser såsom synstab, ændret sensorium og fokale neurologiske udfald. Yderligere symptomer kan være optisk neuritis og papillitis, forvirring, døsighed, agitation, paraparese/quadriparese, muskelspasmer og inkontinens.

LE/ ATL/ RPLS kan være irreversibel, livstruende eller fatal.

Hvis der er mistanke om LE, ATL eller RPLS, skal behandlingen med fludarabin ophøre. Patienter skal monitoreres og en hjernescanning, fortrinsvis MRI, skal udføres. Hvis diagnosen bekræftes, skal behandlingen med fludarabin ophøre permanent.

Tumorlysesyndrom

Der er rapporteret om tumorlysesyndrom hos CLL-patienter med væsentlig tumorbyrde. Da fludarabin kan inducere respons allerede i den første behandlingsuge, bør der tages forholdsregler hos patienter, der er i risiko for at udvikle denne komplikation, og indlæggelse bør overvejes for disse patienter under første behandlingsforløb.

Transfusionsrelateret graft-versus-host-reaktion

Transfusionsrelateret graft-versus-host-reaktioner (reaktion ved de transfunderede immunkompetente host-lymfocytter) er observeret hos fludarabin-behandlede patienter efter transfusion med ikke-bestrålet blod. Rapporter om patienter, der er døde som følge af denne sygdom, er indberettet hyppigt. For at minimere risikoen for transfusionsrelateret graft-versus-host-reaktion må patienter, som kræver blodtransfusion, og som er eller har været i behandling med fludarabin, kun modtage bestrålet blod.

Hudkræft

Der er rapporteret om forværring eller opblussen af eksisterende hudcancerlæsioner samt forekomst af ny hudkræft hos nogle patienter under eller efter behandling med fludarabin.

Nedsat helbredstilstand

Hos patienter med nedsat helbredstilstand bør fludarabin gives med forsigtighed og efter nøje overvejelse af risk/benefit-forholdet. Dette gælder især for patienter med alvorlig nedsat knoglemarvsfunktion (trombocytopeni, anæmi og/eller granulocytopeni), nedsat immunforsvar eller med opportunistisk infektion i anamnesen.

Nyreinsufficiens

Den samlede kropsclearance af den primære metabolit i plasma 2-F-ara-A viser en sammenhæng med kreatininclearance, hvilket peger på vigtigheden af, at stoffet udskilles via nyrerne. Patienter med nedsat nyrefunktion udviser øget samlet kropseksponering (AUC af 2F-ara-A). Kun begrænsede kliniske data er tilgængelige om patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 70 ml/min).

Fludarabin skal administreres med forsigtighed hos patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance mellem 30 og 70 ml/min) bør dosis reduceres med op til 50 %, og patienten bør monitoreres nøje (se pkt. 4.2). Behandling med fludarabin er kontraindiceret, hvis kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

Leverinsufficiens

Hos patienter med nedsat leverfunktion bør fludarabin anvendes med forsigtighed, da det kan forårsage hepatisk toksicitet. Fludarabin bør kun administreres, hvis den oplevede fordel opvejer enhver potentiel risiko. Disse patienter bør monitoreres nøje for overdreven toksicitet, og dosis ændres eller lægemidlet seponeres i overensstemmelse hermed (se desuden pkt. 4.2).

Ældre

Da data om brugen af fludarabin hos ældre patienter (> 75 år) er begrænset, bør der udvises forsigtighed ved administration af fludarabin hos denne patientgruppe (se desuden pkt. 4.2).

Hos patienter der er 65 år eller derover bør kreatininclearance måles, før behandlingen iværksættes, se afsnittet "Nyreinsufficiens" og pkt. 4.2.

Graviditet

Det er blevet påvist, at fludarabinphosphat er genotoksisk. Det er også blevet påvist, at fludarabinphosphat er både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter (se pkt. 5.3). Fludarabin kan forårsage fosterskader, når det administreres til gravide kvinder. Fludarabin må derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer de potentielle risici for fosteret.

Kvinder i den fertile alder, der får fludarabin, bør rådes til at undgå at blive gravide og omgående informere den behandlende læge, hvis dette skulle ske (se pkt. 4.6 og 5.3).

Prævention til mænd og kvinder

På grund af den genotoksiske risiko ved fludarabinphosphat skal kvinder i den fertile alder anvende sikker prævention, mens behandlingen står på og i mindst 6 måneder efter behandlingens ophør. Mandlige patienter skal anvende sikre præventionsmetoder og rådes til ikke at gøre en kvinde gravid, mens de får fludarabin, og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør (se pkt. 4.6).

Vaccination

Vaccination med levende vacciner bør undgås under og efter behandling med fludarabin.

Genbehandlingsmuligheder efter initial behandling med fludarabin

Skift fra initial behandling med fludarabin til chlorambucil hos patienter, der ikke responderer på fludarabin, bør undgås, da de fleste patienter, som er resistente over for fludarabin har udvist resistens over for chlorambucil.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I et klinisk studie, hvor intravenøs fludarabin er brugt i kombination med pentostatin (deoxycoformycin) til behandling af refraktorisk kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), sås en uacceptabel høj forekomst af lungetoksicitet med dødeligt forløb. Brug af fludarabin i kombination med pentostatin frarådes derfor.

Den terapeutiske effekt af fludarabin kan reduceres af dipyridamol og andre hæmmere af adenosinoptagelsen.

Kliniske studier og *in vitro-*eksperimenter viste, at den intracellulære maksimum­koncentration og intracellulære eksponering for Ara-CTP (cytarabins aktive metabolit) steg i de leukæmiske celler ved brug af fludarabin i kombination med cytarabin. Plasmakoncentrationer af Ara-C og eliminationshastigheden af Ara-CTP blev ikke påvirket.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal informeres om de mulige risici for fostret. På grund af den genotoksiske risiko ved fludarabinphosphat skal kvinder i den fertile alder anvende effektive præventive foranstaltninger under og i mindst seks måneder efter behandlingsophør. Mandlige patienter skal anvende sikre præventionsmetoder og rådes til ikke at gøre en kvinde gravid, mens de får fludarabin, og i mindst 3 måneder efter behandlingens afslutning.

Graviditet

Der er begrænsede data om anvendelsen af fludarabinphosphat til gravide kvinder. Det er blevet påvist, at fludarabinphosphat er genotoksisk. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Fludarabin kan forårsage fosterskader, når det tages af gravide kvinder. Fludarabin må derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer de potentielle risici for fosteret. Kvinder i den fertile alder, der får fludarabin, bør rådes til at undgå at blive gravide og omgående informere den behandlende læge, hvis dette skulle ske (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke om fludarabinphosphat eller dets metabolitter udskilles i human modermælk.

Der findes dog bevis fra non-kliniske data for, at fludarabinphosphat og/eller -metabolitter overføres fra moderens blod til modermælken.

Fludarabin er kontraindiceret i ammeperioden på grund af muligheden for alvorlige bivirkninger forårsaget af fludarabin hos ammede spædbørn (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fludarabin påvirker fertiliteten hos både mænd og kvinder. Før behandling med fludarabin rådes patienter, der planlægger graviditet, til at søge genetisk rådgivning. Inden behandling med fludarabin skal mandlige patienter søge rådgivning om mulighederne for at bevare fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Fludarabin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da der har været observeret fx træthed, svaghed, synsforstyrrelser, konfusion, agitation og krampeanfald.

**4.8 Bivirkninger**

Resume af bivirkningsprofil

Baseret på erfaringen med brug af fludarabin er de mest almindelige bivirkninger myelosuppression (neutropeni, trombocytopeni og anæmi), infektion, herunder pneumoni, hoste, feber, træthed, svaghed, kvalme, opkastning og diarré. Andre almindeligt rapporterede bivirkninger inkluderer kulderystelser, ødemer, utilpashed, perifer neuropati, synsforstyrrelser, anoreksi, mucositis, stomatitis og hududslæt. Der er set alvorlige opportunistiske infektioner hos patienter, der behandles med fludarabin. Der er rapporteret dødsfald som følge af alvorlige bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel viser bivirkninger i overensstemmelse med MedDRA-systemorganklasserne (MedDRA SOCs). Hyppighederne er baseret på data fra kliniske forsøg uanset årsagssammenhængen med fludarabin. De sjældne bivirkninger er primært identificeret efter markedsføring

| **Systemorgan­klasse****MedDRA**  | **Meget almindelige**≥1/10 | **Almindelige**≥1/100 til <1/10 | **Ikke almindelige** ≥1/1000 til <1/100 | **Sjældne**≥1/10.000 til <1/1.000) | **Ikke kendt**kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektion og parasitære sygdomme** | Infektioner/opportunistiske infektioner (som reaktivering af latent virus, f.eks. progressiv multifokal leukoencephalopati, Herpes zoster, Epstein-Barr-virus), pneumoni |  |  | Lymfoproliferative lidelse (EBV-relateret) |  |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper)** |  | Myelodys-plastisk syndrom og akut myoloid leukæmi (primært forbundet med forudgående, samtidig eller efterfølgende behandling med alkylerende stoffer, topoisomerase-hæmmere eller strålebehand-ling) |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** | Neutropeni, anæmi,Trombocyto-peni  | Myelo-suppression |  |  |  |
| **Immun-systemet** |  |  | Autoimmun sygdom (herunder autoimmun hæmolytisk anæmi, Evans syndrom, trombocytopen purpura, erhvervet hæmofili, pemfigus) |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi | Tumorlyse-syndrom (herunder nyresvigt, metabolisk acidose, hyperkaliæmi, hypokalcæmi, hyperurikæmi, hæmaturi, urat krystaluri, hyperphospha­tæmi) |  |  |
| **Nervesystemet** |  | Perifer neuropati | Forvirring | Koma,krampeanfald, agitation | Cerebral hæmoragi, leukoencephalopati (se pkt. 4.4), akut toksisk leukoencephalopati (se pkt. 4.4), reversibel posterior leukoencephalopati syndrom (RPLS) (se pkt. 4.4) |
| **Øjne** |  | Synsforstyrrelser |  | Blindhed, optisk neuritis, optisk neuropati  |  |
| **Hjerte** |  |  |  | Hjertesvigt,arytmi |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  | Hoste |  | Lunge-toksicitet (herunder lungefibrose, pneumonitis, dyspnø) |  | Pulmonær hæmoragi |
| **Mave-tarm-kanalen** | Emesis, diarré, kvalme | Stomatitis | Gastro-intestinal hæmoragi, uregelmæssige pankrease-enzymer |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Uregelmæssige leverenzymer |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt |  | Hudkræft, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells), Stevens-Johnsons syndrom |  |
| **Nyre- og urinvejslidelser** |   |  |  |  | Hæmoragisk cystitis |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Feber, træthed, svaghed  | Ødem, mucositis, kuldegysninger, utilpashed  |  |  |  |

Den mest passende MedDRA-term, som beskriver en specifik bivirkning er angivet. Synonymer eller relaterede tilstande er ikke angivet, men skal også tages i betragtning. Bivirkningsbeskrivelse er baseret på MedDRA version 12.0.

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Høje doser af fludarabin er forbundet med leukoencephalopati, akut toksisk leukoencephalopati eller reversibel posterior leukoencephalopati syndrom (RPLS). Symptomer kan være hovedpine, kvalme og opkastninger, krampeanfald, synsforstyrrelser såsom synstab, ændret sensorium og fokale neurologiske udfald. Yderligere symptomer kan være optisk neuritis og papillitis, forvirring, døsighed, agitation, paraparese/quadriparese, muskelspasmer, inkontinens, irreversibel toksisk påvirkning af centralnervesystemet karakteriseret ved forsinket blindhed, koma og død. Høje doser er desuden forbundet med alvorlig trombocytopeni og neutropeni på grund af knoglemarvssuppression.

Der findes ingen kendt antidot mod overdosering af fludarabin. Behandling består i seponering af lægemidlet og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01BB05.

Virkningsmekanisme

Fludarabinphosphat "Teva" 25 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder fludarabinphosphat, en vandopløselig fluoreret nukleosidanalog til det antivirale stof vidarabin, 9-β-D-arabinofuranosyladenin (ara-A), som er relativ resistent over for deaminering ved adenosindeaminase.

Fludarabinphosphat defosforyleres hurtigt til 2F-ara-A, som optages af cellerne og efterfølgende fosforyleres intracellulært ved deoxycytidinkinase til det aktive trifosfat 2F-ara-ATP. Denne metabolit har vist sig at hæmme ribonukleotidreduktase, DNA-polymerase α/δ og ε, DNA-primase og DNA-ligase, hvorved DNA-syntesen hæmmes. Desuden hæmmes RNA-polymerase II delvist med efterfølgende reduktion i proteinsyntesen.

Selv om nogle aspekter af virkningsmekanismen for 2F-ara-ATP stadig er uklare, antages det, at virkningerne på DNA, RNA og proteinsyntesen alle bidrager til at hæmme cellevækst, hvor hæmningen af DNA-syntesen udgør den vigtigste faktor. *In vitro*-studier har desuden vist, at eksponering af CLL-lymfocytter for 2F-ara-A udløser omfattende DNA-fragmentering og celledød karakteriseret ved apoptose.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et fase III-studie hos patienter med ubehandlet B-kronisk lymfatisk leukæmi i anamnesen, som sammenlignede behandling med fludarabin vs. chlorambucil (40 mg/m2 q4 uger) hos henholdsvis 195 og 199 patienter, viste følgende: statistisk signifikant højere samlet respons og komplet respons efter første linje-behandling med fludarabin sammenlignet med chlorambucil (henholdsvis 61,1 % vs. 37,6 % og 14,9 % vs. 3,4 %), statistisk signifikant længere responstid (19 vs. 12,2 måneder) og tid til progression (17 vs. 13,2 måneder) for patienter, der fik fludarabin. Den gennemsnitlige overlevelse i de to patientgrupper var 56,1 måneder for fludarabin og 55,1 måneder for chlorambucil. Der var desuden ikke-signifikant forskel i performancestatus. Andelen af patienter, hvor der blev rapporteret toksicitet var sammenlignelig mellem patienter i behandling med hhv. fludarabin (89,7 %) og chlorambucil (89,9 %). Selv om der ikke var væsentlig forskel i den samlede forekomst af hæmatologisk toksicitet de to behandlingsgrupper imellem, oplevede en væsentlig højere andel af de patienter, der blev behandlet med fludarabin, toksicitet i det hvide blodlegemer (p=0,0054) og lymfocytter (p=0,0240) end chlorambucil-patienter. Andelen af patienter, der oplevede kvalme, opkastning og diarré, var betydeligt lavere blandt patienter i behandling med fludarabin (henholdsvis p<0,0001, p<0,0001 og p=0,0489) end blandt chlorambucil-patienter. Der blev endvidere rapporteret om levertoksicitet hos en væsentlig lavere andel af patienter i gruppen, som fik fludarabin (p=0,0487), end i chlorambucil-gruppen.

Patienter, der initialt responderer på fludarabin, kan respondere igen på monoterapi med fludarabin.

Et randomiseret studie af fludarabin vs. cyclofosfamid, adriamycin (doxorubicin) og predinison (CAP) hos 208 patienter med CLL Binet stadium B eller C afslørede følgende resultater hos undergruppen af 103 tidligere behandlede patienter: den samlede respons og den komplette respons var højere med fludarabin sammenlignet med CAP (henholdsvis 45 % vs. 26 % og 13 % vs. 6 %). Responstiden og samlet overlevelse var ens for fludarabin og CAP. Inden for den fastsatte behandlingsperiode på 6 måneder var antallet af dødsfald 9 for fludarabin vs. 4 for CAP.

Post hoc-analyser, som kun gør brug af data for op til 6 måneder efter behandlingsstart, afslørede en forskel i overlevelseskurverne for fludarabin og CAP til fordel for CAP i undergruppen af Binet stadium C-patienter, som allerede havde været i behandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fludarabins (2F-ara-A) farmakokinetik i plasma og urin

Fludarabins (2F-ara-A) farmakokinetik er blevet undersøgt efter intravenøs indgift ved hurtig bolusinjektion, kortvarig infusion samt efter kontinuerlig infusion af fludarabin (fludarabin, 2F-ara-AMP).

Der blev ikke fundet en entydig sammenhæng mellem farmakokinetikken for 2F-ara-A og behandlingseffekt hos kræftpatienter.

Neutropeni og ændringer i hæmatokrit indikerede dog, at fludarabinphosphats cytotoksicitet hæmmer hæmatopoiese på en dosisafhængig måde.

*Distribuering og biotransformation*

2F-ara-AMP er et vandopløseligt prodrug af fludarabin (2F-ara-A), som hurtigt og kvantitativt defosforyleres i den menneskelige organisme til nucleosidet fludarabin (2F-ara-A). En anden metabolit, 2-F-ara-hypoxanthin, som er den største metabolit hos hunde, er kun observeret hos mennesker i et mindre omfang.

2F-ara-A nåede en gennemsnitlig maksimal koncentration i plasma på 3,5-3,7 μM ved afslutning af en enkeltdosisinfusion af 25 mg 2F-ara-AMP pr. m2 hos CLL patienter over 30 minutter. De tilsvarende 2F-ara-A-niveauer efter femte dosis viste en moderat akkumulering med gennemsnitlige maksimumniveauer på 4,4-4,8 µM ved afslutning af infusionen. I forbindelse med et 5-dages behandlingsprogram steg plasmakoncentrationerne af 2F-ara-A med en faktor på ca. 2.

Akkumuleringen af 2F-ara-A over adskillige behandlingscyklusser kan udelukkes. Niveauerne efter maksimum faldt over 3 dispositionsfaser med en initial halveringstid på ca. 5 minutter, en intermediær halveringstid på 1-2 timer og en terminal halveringstid på ca. 20 timer.

Et interstudie, som sammenlignede 2F-ara-A-farmakokinetikker, resulterede i en gennemsnitlig samlet plasmaclearance (CL) på 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) og en gennemsnitlig fordelingsvolumen (Vss) på 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Data viste stor interindividuel variation. Plasmaniveauerne af 2F-ara-A og arealerne under plasmakoncentrationstidskurverne steg lineært med dosis, hvorimod halveringstider, plasmaclearance og fordelingsvolumen forblev konstante uafhængig af dosis, hvilket indikerer dosislinearitet.

*Elimination*

Eliminering af 2F-ara-A sker primært via nyrerne. 40 % til 60 % af den administrerede intravenøse dosis blev udskilt i urin. Massebalancestudier hos laboratoriedyr med ³H-2F-ara-AMP viste en fuldstændig genfinding af de radioaktivt mærkede stoffer i urinen.

*Karakteristika hos patienter*

Personer med nedsat nyrefunktion udviste nedsat totalclearance, hvilket indikerer nødvendighed af dosisreduktion. *In vitro*-studier med humane plasmaproteiner afslørede ikke en udpræget tendens til 2F-ara-A-proteinbinding.

Fludarabintriphosphats cellulære farmakokinetik

2F-ara-A transporteres aktivt ind i leukæmiceller, hvorefter det refosforyleres til monofosfat og efterfølgende til di- og trifosfat. Trifosfatet 2F-ara-ATP er den største intracellulære metabolit og den eneste metabolit, der vides at have cytotoksisk aktivitet. Der blev observeret maksimale 2F-ara-ATP-niveauer i leukæmiske lymfocytter hos CLL-patienter ved en mediantid på 4 timer, som udviste betydelig variation med en median maksimumkoncentration på ca. 20 µM. 2F-ara-ATP-niveauerne i leukæmiske celler var på alle tidspunkter højere end de maksimale 2F-ara-A-niveauer i plasma, hvilket indikerer en akkumulering i målcellerne. *In vitro*-inkubering af leukæmiske lymfocytter viste et lineært forhold mellem ekstracellulære 2F-ara-A-eksponering (produkt af 2F-ara-A-koncentration og inkubationstid) og intracellulær 2F-ara-ATP-opformering. 2F-ara-ATP-elimination fra målcellerne viste mediane halveringstider på 15 og 23 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Systemisk toksicitet

I akutte toksicitetsstudier resulterede enkeltdoser af fludarabinphosphat i alvorlige toksiske symptomer eller død ved doser, som lå to størrelsesordener over terapeutisk dosis. Som det kan forventes af et cytotoksisk stof, blev knoglemarven, lymfeorganerne, slimhinderne i mave/tarm, nyrerne og testikler påvirket. Hos patienter, der blev behandlet med doser tættere på den anbefalede dosis (faktor 3 til 4), blev der observeret alvorlige bivirkninger, som omfattede neurotoksisk effekt delvist med dødelig udgang (se pkt. 4.9).

Systemiske toksicitetsstudier efter gentagen administration af fludarabinphosphat viste desuden den forventede effekt på hurtigt udviklende væv over tærskeldosis. Alvorligheden af morfologiske manifestationer steg i takt med dosisniveauerne og doseringsvarigheden, og de observerede ændringer ansås generelt som værende reversible. Grundlæggende peger den tilgængelige viden fra terapeutisk brug af fludarabin på en sammenlignelig toksikologisk profil hos mennesker, selv om der blev observeret yderligere bivirkninger som f.eks. neurotoksicitet hos patienterne (se pkt. 4.8).

Embryotoksicitet

Resultaterne fra intravenøse embryotoksicitetsstudier i rotter og kaniner indikerer, at der er et embryoletalt og teratogent potentiale i forbindelse med fludarabinphosphat, manifesteret som skeletale misdannelser, vægttab hor fostret og post-implantationstab. I lyset af den snævre sikkerhedsmargin mellem de teratogene doser hos dyr og den terapeutiske dosis hos mennesker samt sammenhængen med andre antimetabolitter, som formodes at interferere med differentieringsprocessen, er terapeutisk brug af fludarabin forbundet med en relevant risiko for at være teratogen hos mennesker (se pkt. 4.6).

Genotoksisk potentiale, tumorigenicitet

Fludarabinphosphat har vist at forårsage skade på DNA i en søsterkromatidudvekslingstest, at inducere kromosomforandringer i et *in vitro* cytogenetisk assay samt at øge forekomsten af mikronuklei i *in vivo* micronukleustest hos mus, men var negativ i genmutationsassays og den dominerende letaltest hos hanmus. Det mutagene potentiale blev således påvist i somatiske celler, men kunne ikke påvises i kønsceller.

Den aktivitet, som fludarabinphosphat vides at have på DNA-niveauet, og resultaterne fra mutagenicitetsstudier danner grundlaget for formodningen om tumorigent potentiale. Der er ikke udført dyrestudier, som direkte behandler spørgsmålet om tumorgenicitet, da formodningen om øget risiko for sekundære tumorer grundet behandling med fludarabin udelukkende kan verificeres af epidemiologiske data.

Lokal tolerance

Ifølge resultaterne fra dyrestudier efter intravenøs administration af fludarabinphosphat kan der ikke forventes nævneværdig lokal irritation på injektionsstedet. Selv i tilfælde af fejlplacerede injektioner blev der ikke observeret relevant lokal irritation efter paravenøs, interarteriel og intramuskulær administration af en vandig opløsning indeholdende 7,5 mg fludarabinphosphat/ml.

Ligheden af de observerede typer læsioner i mave-tarm-kanalen efter intravenøs eller intragastrisk dosering i dyrestudier understøtter den antagelse, at fludarabinphosphat-induceret enteritis er en systemisk virkning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (E524, til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Grundet manglende kompatibilitetsstudier må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem nævnt under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den injektions- eller infusionsklare opløsning er påvist som:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Opbevaring i | Medium | Koncentration | Stabilt i |
| Ikke-PVC poser | 0,9 % natriumklorid | 0,3-6 mg/ml | 5 dage i køleskab (2 °C -8 °C) eller ved stuetemperatur og normal indendørsbelysning |
| 5 % glukose | 0,3-6 mg/ml | 5 dage i køleskab (2 °C -8 °C) eller ved stuetemperatur og normal indendørsbelysning |
| Glasbeholder | 0,9 % natriumklorid | 0,3-6 mg/ml | 5 dage i køleskab (2 °C -8 °C) eller ved stuetemperatur og normal indendørsbelysning |
| 5 % glukose | 0,3 mg/ml | 5 dage i køleskab (2 °C -8 °C) eller ved stuetemperatur og normal indendørsbelysning |
| 6 mg/ml | 5 dage i køleskab (2 °C -8 °C) eller 3 dage ved stuetemperatur og normal indendørsbelysning |

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes straks, hviler ansvaret for opbevaringstiden inden anvendelse og forholdene før anvendelsen på brugeren. Opbevaringstiden vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C -8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas forseglet med gummiprop af brombutyl, aluminiumhætte og snaplåg af polypropylen. Hætteglasset indeholder 2 ml opløsning.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Fortynding

Den nødvendige dosis (beregnet på basis af patientens legemsoverflade) trækkes op i en sprøjte.

Før intravenøs bolusinjektion fortyndes denne dosis yderligere i 10 ml 0,9 % natriumchlorid. Alternativt, ved infusion, kan den nødvendige dosis fortyndes i 100 ml 0,9 % natriumklorid og indgives over ca. 30 minutter.

I kliniske studier er fludarabin blevet fortyndet i 100 ml eller 125 ml 5 % dextrose til injektion eller 0,9 % natriumklorid.

Inspektion før anvendelse

Kun klare og farveløse opløsninger uden partikler må bruges. Produktet må ikke bruges, hvis beholderen er defekt.

Håndtering og bortskaffelse

Fludarabin må ikke håndteres af gravide.

Procedurer for korrekt håndtering skal overholdes i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske lægemidler.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af fludarabin-opløsning. Det anbefales at bruge latexhandsker og sikkerhedsbriller for at undgå eksponering, hvis hætteglasset går itu eller ved andet uheld. Hvis opløsningen kommer i kontakt med huden eller slimhinderne, skal det pågældende område vaskes grundigt med vand og sæbe. Ved kontakt med øjnene skal de skylles grundigt med rigelige mængder vand. Inhalation skal undgås.

Lægemidlet er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske lægemidler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68858

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. november 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. marts 2025