

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

1 ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 25 mg fludarabinfosfat.

Ett 2 ml hetteglass inneholder 50 mg fludarabinfosfat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Konsentrat til injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs eller nesten fargeløs oppløsning, pH 7,3-7,7.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

Behandling av kronisk lymfatisk B-celleleukemi (KLL) hos voksne pasienter med tilstrekkelig benmargsreserve.

Førstelinjebehandling med fludarabin bør kun initieres hos voksne pasienter med fremskreden sykdom, Rai stadium III/IV (Binet stadium C) eller Rai stadium I/II (Binet stadium A/B) hvor pasienten har sykdomsrelaterte symptomer eller tegn på progressiv sykdom.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Den anbefalte dosen er 25 mg fludarabinfosfat /m<sup>2</sup> kroppsoverflateareal gitt intravenøst daglig i 5 påfølgende dager hver 28. dag. Den nødvendige dosen (beregnet på grunnlag av pasientens kroppsoverflateareal) trekkes opp i en sprøyte. For intravenøs bolusinjeksjon fortynnes denne dosen videre i 10 ml 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Alternativt kan den nødvendige dosen i sprøyten fortynnes i 100 ml 9 mg/ml natriumkloridoppløsning og infunderes over en periode på 30 minutter (se også pkt. 6.6).

Behandlingsvarigheten avhenger av hvor vellykket behandlingen er samt toleransen for legemidlet. Hos pasienter med KLL bør fludarabin administreres til man har oppnådd best mulig respons (fullstendig eller delvis remisjon, vanligvis 6 sykluser), og deretter seponeres behandlingen.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosene skal justeres for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hvis kreatininclearance er mellom 30 og 70 ml/min, bør dosen reduseres med inntil 50 % og nøye hematologisk monitorering utføres for å bedømme toksisitet (se pkt. 4.4).

Dersom kreatininclearance er under 30 ml/min, er behandling med fludarabin kontraindisert (se pkt. 4.3).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Det finnes ingen data på bruk av fludarabin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I denne pasientgruppen bør fludarabin anvendes med forsiktighet . Se også pkt. 4.4.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av fludarabin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Derfor anbefales ikke bruk av fludarabin til barn.

#### *Eldre*

Ettersom det finnes begrensede data om bruken av fludarabin hos eldre personer (> 75 år), skal det utvises varsomhet når fludarabin administreres til denne pasientgruppen (se også pkt. 4.4).

Kreatininclearance bør måles før oppstart av behandling hos pasienter over 65 år (se "Nedsatt nyrefunksjon" og pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

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

Det anbefales sterkt at fludarabin kun administreres intravenøst. Det er ikke rapportert tilfeller der paravenøst administrert fludarabin førte til alvorlige lokale bivirkninger. Imidlertid skal utilsiktet paravenøs administrering unngås.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Nedsatt nyrefunksjon hvor kreatininclearance er < 30 ml/min.
- Ukompensert hemolytisk anemi.
- Amming.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Myelosuppresjon

Alvorlig benmargssuppresjon, hovedsakelig anemi, trombocytopeni og neutropeni er rapportert hos pasienter som er behandlet med fludarabinfosfat. I en fase I-studie på pasienter med svulster, var mediantiden til nadir 13 dager (område 3-25 dager) for granulocytter og 16 dager (område 2-32 dager) for blodplater. De fleste pasientene hadde hematologiske abnormaliteter i utgangspunktet, enten som følge av sykdom eller som et resultat av tidligere myelosuppressiv behandling.

Kumulativ myelosuppresjon kan forekomme. Mens kjemoterapi-indusert myelosuppresjon ofte er reversibel, krever behandling med fludarabinfosfat nøye hematologisk oppfølging.

Fludarabinfosfat er et potent antineoplastisk middel med potensielt signifikante toksiske bivirkninger. Pasienter som får behandling, skal følges nøye med tanke på hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet. Regelmessige blodprøver anbefales for å oppdage eventuell utvikling av anemi, neutropeni og trombocytopeni.

Det er rapportert flere tilfeller av trelinjet benmargshypoplasi eller aplasi, som fører til pancytopeni, noen ganger med døden som følge, hos voksne pasienter. Varigheten av klinisk signifikant cytopeni i de rapporterte tilfellene varierte fra ca. 2 måneder til ca. 1 år. Disse episodene har oppstått både hos tidligere behandlede eller ubehandlede pasienter.

Som for andre cytostatika bør det utvises forsiktighet ved bruk av fludarabinfosfat når ytterligere prøvetaking av hematopoetiske stamceller vurderes.

#### Autoimmune sykdommer

Uavhengig av tidligere autoimmune prosesser eller status for Coombs test er livstruende og noen ganger dødelige autoimmune hendelser (se pkt. 4.8) rapportert å ha oppstått under eller etter behandling med fludarabinfosfat. De fleste av pasientene som fikk hemolytisk anemi utviklet

tilbakefall i den hemolytiske prosessen etter reintroduksjon av fludarabinfosfat. Pasienter som behandles med fludarabinfosfat skal monitoreres nøye for tegn på hemolyse.

Avslutning av behandling med fludarabinfosfat er anbefalt ved hemolyse. Blodoverføring (bestrålt, se nedenfor) og adrenokortikoide legemidler er de vanligste behandlingstiltakene mot autoimmun hemolytisk anemi.

#### Nevrotoksisitet

Effekten av kronisk administrering av fludarabin på det sentrale nervesystemet er ukjent. I noen studier tolererte imidlertid pasienter anbefalt dose i relativt lange behandlingsperioder (opp til 26 behandlingssykluser).

Pasienter skal overvåkes nøye for eventuelle tegn på nevrologiske bivirkninger.

Når intravenøs fludarabinfosfat ble gitt i høye doser til pasienter med akutt leukemi i dose-responsstudier, så man alvorlige nevrologiske effekter som innbefattet blindhet, koma og død. Symptomene oppstod fra 21 til 60 dager etter siste dose. Denne alvorlige toksisiteten i sentralnervesystemet forekom hos 36 % av pasienter behandlet intravenøst med doser omtrent fire ganger høyere ( $96 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  i fem til syv dager) enn den anbefalte dosen. Hos pasienter som ble behandlet med doser i området rundt anbefalt dose ved KLL, forekom alvorlig toksisitet i sentralnervesystemet sjeldent (koma, anfall og agitasjon) eller mindre vanlig (forvirring) (se pkt. 4.8).

Etter markedsføring er det rapportert om nevtoksisitet som har oppstått tidligere eller senere enn i de kliniske studiene.

Administrering av fludarabin kan være forbundet med leukoencefalopati (LE), akutt toksisk leukoencefalopati (ATL), eller reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS, også kalt posterior reversibelt leukoencefalopatisyndrom (PRES)). Dette kan oppstå:

- ved anbefalt dose
  - når fludarabin gis etter eller i kombinasjon med legemidler som er forbundet med LE, ATL eller RPLS,
  - eller når fludarabin gis til pasienter med andre risikofaktorer, som strålebehandling av kranium eller hele kroppen, hematopoietisk celletransplantasjon, transplantat-mot-vert sykdom, nedsatt nyrefunksjon eller hepatisk encefalopati.
- ved doser som er høyere enn anbefalt dose

Symptomer på LE, ATL eller RPLS kan inkludere hodepine, kvalme og oppkast, krampeanfall, synsforstyrrelser som synstap, endret sanseopplevelse og fokale nevrologiske utfall. Andre påvirkninger kan inkludere optisk nevritt, og papillitt, forvirring, somnolens, agitasjon, paraparese/kvadriparese, muskelkramper og inkontinens. LE/ATL/RPLS kan være irreversibelt, livstruende eller dødelig.

Ved mistanke om LE, ATL eller RPLS skal behandling med fludarabin avsluttes. Pasienter skal monitoreres og hjernen bør skannes, helst ved bruk av MR. Dersom diagnosen bekreftes, skal fludarabin seponeres permanent.

#### Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert hos pasienter med KLL med store tumorforekomster. Siden fludarabinfosfat kan indusere respons så tidlig som første behandlingsuke, bør det tas forholdsregler hos pasienter som er utsatt for å utvikle denne komplikasjonen, og innlegging på sykehus kan være anbefalt for disse pasientene under første behandlingssyklus.

#### Transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom

Det er observert transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom (en reaksjon mot vert fra transplanterte immunkompetente lymfocytter) etter transfusjon av ikke-bestrålt blod hos pasienter behandlet med fludarabinfosfat. Det er rapportert om høy frekvens av dødelig utgang som en konsekvens av denne sykdommen. Pasienter som trenger blodoverføring og som får eller som har fått behandling med fludarabinfosfat, bør derfor kun få bestrålt blod for å redusere risikoen for transfusjonsassosiert transplantat-mot-vert-sykdom til et minimum.

### Hudkreft

Forverring eller oppblussing av eksisterende hudkreftlesjoner, samt nye tilfeller av hudkreft, er rapportert hos enkelte pasienter under eller etter behandling med fludarabinfosfat.

### 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 svekket benmargsfunksjon (trombocytopeni, anemi og/eller granulocytopeni), immunsvikt eller pasienter med opportunistiske infeksjoner i anamnesen.

### Nedsatt nyrefunksjon

Total clearance av hovedmetabolitten i plasma, 2F-ara-A, viser korrelasjon med kreatininclearance, noe som viser hvor viktig utskillelse via nyrene er for eliminering av substansen. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon viste økt total eksponering (AUC for 2F-ara-A). Begrensede kliniske data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 70 ml/min).

Fludarabin må administreres med forsiktighet til pasienter med nyresvikt. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 70 ml/min) bør dosen reduseres med inntil 50 %, og pasienten skal monitoreres nøye (se pkt. 4.2). Behandling med fludarabin er kontraindisert dersom kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.3).

### Nedsatt leverfunksjon

Fludarabinfosfat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, da legemidlet kan forårsake levertoksisitet. Fludarabinfosfat bør bare administreres dersom antatt nytte oppveier potensiell risiko. Slike pasienter bør overvåkes nøye for overdreven toksisitet, og doseringen bør modifiseres eller legemidlet seponeres tilsvarende. Se også pkt. 4.2.

### Eldre

Siden det er begrenset erfaring med bruk av fludarabinfosfat hos eldre (>75 år), bør det utvises forsiktighet ved bruk av fludarabinfosfat hos denne pasientgruppen (se også pkt. 4.2).

Hvis pasienten er 65 år eller eldre bør det foretas måling av kreatininclearance før behandlingsstart, se "Nedsatt nyrefunksjon" og pkt. 4.2.

### Graviditet

Fludarabinfosfat bør ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig (f.eks. livstruende situasjon, ingen alternativ sikrere behandling tilgjengelig uten at nytten av behandlingen nedsettes, behandling kan ikke unngås). Legemidlet kan potensielt skade fosteret (se pkt. 4.6 og 5.3). Forskrivere må bare vurdere bruk av fludarabin hvis potensiell nytte oppveier potensiell risiko for fosteret.

Kvinner bør unngå å bli gravide mens de får fludarabinbehandling.

Kvinner i fertil alder må bli gjort oppmerksom på den potensielle skaderisikoen for fosteret.

### Prevensjonsmidler

Fertile kvinner eller menn må benytte effektive prevensjonsmidler 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.

### Andre behandlingsmuligheter etter initial behandling med fludarabin

Overgang fra initial behandling med fludarabinfosfat til klorambucil for ikke-responderende pasienter bør unngås, da de fleste pasienter som er resistente mot fludarabinfosfat også viser resistens mot klorambucil.

### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml etter rekonstituering, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

I en klinisk studie hvor intravenøst fludarabinfofat ble brukt i kombinasjon med pentostatin (deoksykoformycin) for behandling av refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL), var det en uakseptabel høy insidens av dødelig pulmonal toksisitet. Bruk av fludarabinfofat i kombinasjon med pentostatin anbefales derfor ikke.

Den terapeutiske effekten av fludarabinfofat kan reduseres av dipyridamol og andre hemmere av adenosinopptak.

Kliniske studier og *in vitro*-eksperimenter viste økt intracellulær makskonsentrasjon og intracellulær eksponering av Ara-CTP (aktiv metabolitt av cytarabin) i leukemiceller ved fludarabinbehandling kombinert med cytarabin. Plasmakonsentrasjonen av Ara-C og eliminasjonshastigheten til Ara-CTP var uforandret.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertilitet

Kvinner i fertil alder må informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Både fertile kvinner og menn som er seksuelt aktive må benytte effektive prevensjonsmidler under og minst 6 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

##### Graviditet

Prekliniske data fra rotter viser en overgang av fludarabinfofat og/eller metabolitter gjennom placentabarrieren. Resultater fra intravenøse embryotoksisitetsstudier hos rotter og kaniner tyder på et mulig embryoletalt og teratogent potensial ved terapeutiske doser (se pkt. 5.3).

Det foreligger svært begrensede data om fludarabinbruk hos gravide kvinner i første trimester.

Fludarabin skal ikke brukes ved graviditet med mindre det er helt nødvendig (f.eks. livstruende situasjon, ingen alternativ sikrere behandling tilgjengelig uten at nytten av behandlingen nedsettes, behandling kan ikke unngås). Fludarabin har potensielle til å forårsake skade på fosteret. Forskrivere må bare vurdere bruk av fludarabin hvis potensiell nytte oppveier potensiell fare for fosteret.

##### Amming

Det er ikke kjent om legemidlet eller dets metabolitter går over i morsmelken.

Det foreligger imidlertid dokumentasjon fra prekliniske data på at fludarabinfofat og/eller metabolitter går over i morsmelken.

På grunn av faren for alvorlige bivirkninger fra fludarabin hos spebarn som ammes er fludarabin kontraindisert hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Fludarabinfofat kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, da f.eks. fatigue, svakhetsfølelse, synsforstyrrelser, forvirring, agitasjon og anfall er observert.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Erfaringer med bruk av fludarabinfofat viser at de vanligste bivirkningene inkluderer myelosuppresjon (nøytropeni, trombocytopeni og anemi), infeksjoner deriblant pneumoni, hoste, feber, fatigue, svakhet, kvalme, oppkast og diaré. Andre vanlig rapporterte bivirkninger er frysninger, ødem, uvelhet, perifer nevropati, synsforstyrrelser, anoreksi, mukositt, stomatitt og hudutslett. Alvorlige opportunistiske infeksjoner har forekommet hos pasienter behandlet med fludarabinfofat. Dødsfall som følge av alvorlige bivirkninger er rapportert.

### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor angir bivirkninger i samsvar med MedDRA organklasser (MedDRA SOC). Frekvensene er basert på kliniske forsøksdata uavhengig av årsakssammenheng med fludarabin. De sjeldne bivirkningene ble hovedsakelig observert etter markedsføring.

| <b>Organklasser<br/>MedDRA</b>                                                                       | <b>Svært vanlige</b><br>≥ 1/10                                                                                                                                                                               | <b>Vanlige</b><br>≥ 1/100 til < 1/10                                                                                                                                                                             | <b>Mindre vanlige</b><br>≥ 1/1000 til<br>< 1/100                                                                                                              | <b>Sjeldne</b><br>≥ 1/10.000 til<br>< 1/1000     | <b>Ikke kjent</b><br>(kan ikke<br>anslås ut ifra<br>tilgjengelige<br>data) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og<br/>parasittære<br/>sykdommer</b>                                                   | Infeksjoner/<br>opportunistiske<br>infeksjoner (som<br>latent reaktivering<br>av virus, f.eks.<br>progressiv<br>multifokal<br>leukoencefalopati,<br>herpes zoster-virus,<br>Epstein-Barr-virus),<br>pneumoni |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                               | Lymfoprolifera-<br>tiv sykdom<br>(EBV-assosiert) |                                                                            |
| <b>Godartede,<br/>ondartede og<br/>uspesifiserte svulster<br/>(inkludert cyster og<br/>polypper)</b> |                                                                                                                                                                                                              | Myelodysplastisk<br>syndrom og akutt<br>myeloid leukemi<br>(assosiert med<br>tidligere, samtidig<br>eller påfølgende<br>behandling med<br>alkylerende<br>midler,<br>topoisomerase-<br>hemmere eller<br>stråling) |                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                            |
| <b>Sykdommer i blod-<br/>og lymfatiske<br/>organer</b>                                               | Nøytropeni, anemi,<br>trombocytopeni                                                                                                                                                                         | Myelosuppresjon                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                            |
| <b>Forstyrrelser i<br/>immunsystemet</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  | Autoimmun<br>sykdom<br>(herunder<br>autoimmun<br>hemolytisk<br>anemi, Evans<br>syndrom,<br>trombocyto-<br>penisk purpura,<br>ervert<br>hemofili,<br>pemfigus) |                                                  |                                                                            |
| <b>Stoffskifte- og<br/>ernæringsbetingede<br/>sykdommer</b>                                          |                                                                                                                                                                                                              | Anoreksi                                                                                                                                                                                                         | Tumorlyse-<br>syndrom<br>(herunder<br>nyresvikt,<br>metabolsk<br>acidose,<br>hyperkalemi,                                                                     |                                                  |                                                                            |

| <b>Organklasser MedDRA</b>                                    | <b>Svært vanlige</b><br>≥ 1/10 | <b>Vanlige</b><br>≥ 1/100 til < 1/10 | <b>Mindre vanlige</b><br>≥ 1/1000 til < 1/100                         | <b>Sjeldne</b><br>≥ 1/10.000 til < 1/1000                                    | <b>Ikke kjent</b><br>(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               |                                |                                      | hypokalemi, hyperurikemi, hematuri, ureatkrystalluri, hyperfosfatemi) |                                                                              |                                                                                                                                                                     |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 |                                | Perifer nevropati                    | Forvirring                                                            | Koma, anfall, opphisselse                                                    | Hjerneblødning, leukoencefalopati (se pkt. 4.4), akutt toksisk leukoencefalopati (se pkt. 4.4), reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se pkt. 4.4) |
| <b>Øyesykdommer</b>                                           |                                | Synsforstyrrelser                    |                                                                       | Blindhet, optisk nevritt, optisk nevropati                                   |                                                                                                                                                                     |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        |                                |                                      |                                                                       | Hjertesvikt, arytmi                                                          |                                                                                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> | Hoste                          |                                      | Pulmonær toksisitet (herunder pulmonal fibrose, pneumonitt, dyspné)   |                                                                              | Blødning i lungene                                                                                                                                                  |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            | Oppkast, diaré, kvalme         | Stomatitt                            | Gastrointestinale blødninger, abnormale pankreas-enzymmer             |                                                                              |                                                                                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |                                |                                      | Abnormale leverenzymmer                                               |                                                                              |                                                                                                                                                                     |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                             |                                | Hudutslett                           |                                                                       | Hudkreft, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell-type), Stevens-Johnsons syndrom |                                                                                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                          |                                |                                      |                                                                       |                                                                              | Hemoragisk cystitt                                                                                                                                                  |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-</b>   | Feber, fatigue, svakhet        | Ødem, mukositt, frysninger, uvelhet  |                                                                       |                                                                              |                                                                                                                                                                     |

| <b>Organklasser<br/>MedDRA</b> | <b>Svært vanlige</b><br>≥ 1/10 | <b>Vanlige</b><br>≥ 1/100 til < 1/10 | <b>Mindre vanlige</b><br>≥ 1/1000 til<br>< 1/100 | <b>Sjeldne</b><br>≥ 1/10.000 til<br>< 1/1000 | <b>Ikke kjent</b><br>(kan ikke<br>anslås ut ifra<br>tilgjengelige<br>data) |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>stedet</b>                  |                                |                                      |                                                  |                                              |                                                                            |

Den best egnede MedDRA-termen for å beskrive en viss bivirkning er angitt. Synonymer eller beslektede tilstander er ikke angitt, men bør også tas med i betraktning. Termene for bivirkninger er basert på MedDRA versjon 12.0.

Bivirkninger er oppført etter synkende alvorlighetsgrad innen hver frekvensgruppe.

#### 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Høye doser fludarabinfosfat har vært forbundet med leukoencefalopati, akutt toksisk leukoencefalopati eller reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS). Symptomer kan inkludere hodepine, kvalme og oppkast, krampeanfallet, synsforstyrrelser som synstap, endret sanseopplevelse og fokale nevrologiske mangler. Andre effekter kan inkludere optisk nevritt og papillitt, forvirring, somnolens, agitasjon, paraparese/kvadriparese, muskelspasmer, inkontinens, irreversibel toksisitet i sentralnervesystemet karakterisert ved forsinket blindhet, koma og død. Høye doser er også forbundet med alvorlig trombocytopeni og neutropeni som følge av benmargssuppresjon.

Det er ingen kjent antidot mot overdosering av fludarabinfosfat. Behandlingen består av seponering og støttebehandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

#### Virkningsmekanisme

Fludarabin Actavis inneholder fludarabinfosfat, en vannløselig fluorinert nukleotidanalogue til det antivirale midlet vidarabin, 9-β-D-arabinofuranosyladenin (ara-A) som er relativt resistent overfor deaminering av adenosindeaminase.

Fludarabinfosfat defosforyleres raskt til 2F-ara-A som tas opp av celler og deretter fosforyleres intracellulært av deoksytydinkinase til aktivt trifosfat, 2F-ara-ATP. Denne metabolitten er vist å hindre ribonukleotidreduktase, DNA-polymerase α/δ og ε, DNA-primase og DNA-ligase og derved hindre DNA-syntesen. Videre skjer delvis RNA-polymerase II-hemming og påfølgende reduksjon i proteinsyntesen.

Mens noen aspekter av virkningsmekanismen til 2F-ara-ATP fortsatt er uklare, antas det at alle effektene på DNA, RNA og proteinsyntesen bidrar til å hemme celleveksten, med hemmingen av DNA-syntesen som dominerende faktor. I tillegg har *in vitro*-studier vist at eksponering av KLL-lymfocytter overfor 2F-ara-A utløser stor DNA-fragmentering og celledød som er karakteristisk for apoptose.

#### Klinisk effekt og sikkerhet



En fase III-studie hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk B-celleleukemi sammenlignet behandling med fludarabinfosfat hos 195 pasienter med behandling med klorambucil hos 199 pasienter (40 mg/m<sup>2</sup> hver fjerde uke). Følgende resultater ble funnet: Statistisk signifikant høyere andel totalrespons (overall response rates) og komplett respons (complete response rates) etter førstelinjebehandling med fludarabinfosfat sammenlignet med behandling med klorambucil (henholdsvis 61,1 % vs. 37,6 % og 14,9 % vs. 3,4 %); statistisk signifikant lengre responsvarighet (19 vs. 12,2 måneder) og tid før progresjon (17 vs. 13,2 måneder) for pasientene i fludarabinfosfat-gruppen. Median overlevelse i de to pasientgruppene var 56,1 måneder for fludarabinfosfat og 55,1 måneder for klorambucil. Det ble også observert en ikke-signifikant forskjell i 'performance status'. Andelen av pasienter som rapporterte om toksisiteter var sammenlignbare i de to gruppene (89,7 % i fludarabinfosfat-gruppen og 89,9 % i klorambucil-gruppen). Forskjellen mellom behandlingsgruppene i total insidens av hematologisk toksisitet var ikke signifikant, men derimot viste en signifikant større andel av fludarabinfosfat-pasientene toksisitet med hensyn til hvite blodlegemer ( $p = 0,0054$ ) og lymfocytter ( $p = 0,0240$ ) sammenlignet med pasientene som fikk klorambucil. Andelen av pasienter som opplevde kvalme, oppkast og diaré var signifikant lavere i fludarabinfosfat-gruppen (henholdsvis  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  og  $p = 0,0489$ ) enn i klorambucil-gruppen. Det ble også rapportert om signifikant færre tilfeller av levertoksisitet ( $p = 0,0487$ ) blant fludarabinfosfat-pasientene enn blant klorambucil-pasientene.

Pasienter som responderer på initial behandling med fludarabinfosfat, kan muligens respondere på gjentatt monoterapi med fludarabinfosfat.

Et randomisert forsøk med fludarabinfosfat kontra cyklofosfamid, adriamycin og prednison (CAP) hos 208 pasienter med KLL Binet stadium B eller C viste følgende resultater for undergruppen med 103 tidligere behandlede pasienter: Den totale responsraten (overall response rate) og den komplette responsraten (complete response rate) var høyere med fludarabinfosfat sammenlignet med CAP (henholdsvis 45 % vs. 26 % og 13 % vs. 6 %), responsvarigheten og den totale overlevelsen var den samme med fludarabinfosfat og CAP. Innenfor fastsatt behandlingsperiode på seks måneder, var antallet døde ni (fludarabinfosfat) kontra fire (CAP).

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Plasma- og urinfarmakokinetikk for fludarabin (2F-ara-A)

Farmakokinetikken til fludarabin (2F-ara-A) er studert etter intravenøs administrasjon ved rask bolusinjeksjon og korttidsinfusjon så vel som etter kontinuerlig infusjon av fludarabinfosfat (fludarabinfosfat, 2F-ara-AMP).

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

Forekomst av neutropeni- og hematokritendringer indikerte imidlertid at cytotoksiciteten til fludarabinfosfat undertrykker hematopoesen på en doseavhengig måte.

#### *Distribusjon og biotransformasjon*

2F-ara-AMP er et vannløselig prodrug av fludarabin (2F-ara-A) som raskt og fullstendig defosforyles til nukleosidet fludarabin (2F-ara-A) i mennesker.

En annen metabolitt, 2F-ara-hypoxantin, som utgjør hovedmetabolitten hos hunder, ble kun observert i små mengder hos mennesker.

Etter avsluttet 30-minutters infusjon av 25 mg 2F-ara-AMP per m<sup>2</sup> i enkeltdose til KLL-pasienter, nådde 2F-ara-A en gjennomsnittlig maksimumskonsentrasjon i plasma på 3,5-3,7 µM ved infusjonsslutt. Tilsvarende 2F-ara-A-nivåer etter femte dose viste en moderat akkumulering med gjennomsnittlige maksimumsnivåer på 4,4-4,8 µM ved infusjonsslutt. I løpet av en 5-dagers behandlingsplan økte 2F-ara-A-plasmabunnivåene med en faktor på omtrent to. En akkumulering av 2F-ara-A over flere behandlingssykluser kan utelukkes. Postmaksimale nivåer avtok i tre fordelingsfaser med en initial halveringstid på ca. fem minutter, en intermediaær halveringstid på én til to timer og en terminal halveringstid på ca. 20 timer.

I en sammenligning mellom farmakokinetiske studier av 2F-ara-A ble det observert en gjennomsnittlig total plasmaclearance (CL) på  $79 \pm 40$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $2,2 \pm 1,2$  ml/min/kg) og et gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V<sub>ss</sub>) på  $83 \pm 55$  l/m<sup>2</sup> ( $2,4 \pm 1,6$  l/kg). Data viste høy interindividuell variasjon. Plasmanivåer av 2F-ara-A og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven økte lineært med dosen, mens halveringstider, plasmaclearance og distribusjonsvolumene holdt seg konstante uavhengig av dosen, noe som indikerer doselineær kinetikk.

#### *Eliminasjon*

2F-ara-A-elimineringen foregår hovedsakelig via renal ekskresjon. 40 til 60 % av den administrerte intravenøse dosen ble utskilt i urinen. Studier av massebalanse hos laboratoriedyr med <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP viste en komplett utskillelse av radiomerkede stoffer i urinen.

#### *Pasientkarakteristika*

Personer med svekket nyrefunksjon viste en redusert totalclearance, noe som indikerer behov for dosereduksjon. *In vitro*-undersøkelser med humane plasmaproteiner viste ingen uttalt tendens til 2F-ara-A-proteinbinding.

#### Cellulær farmakokinetikk av fludarabintrifosfat

2F-ara-A transporteres aktivt inn i leukemiceller der det refosforyles til monofosfatet og deretter til di- og trifosfatet. Trifosfatet 2F-ara-ATP er den viktigste intracellulære metabolitten og den eneste metabolitten som har kjent cytotoxisk effekt. Maksimale 2F-ara-ATP-nivåer i leukemiske lymfocytter hos KLL-pasienter ble observert etter en mediantid på fire timer og viste betydelig variasjon med en median toppkonsentrasjon på ca. 20 mikromol. 2F-ara-ATP-nivåene i leukemiske celler var alltid betydelig høyere enn de maksimale 2F-ara-A-nivåene i plasma og indikerer akkumulering på målstedene. *In vitro* inkubasjon av leukemiske lymfocytter viste et lineært forhold mellom den ekstracellulære 2F-ara-A-eksponeringen (produkt av 2F-ara-A-konsentrasjonen og inkubasjonsvarigheten) og den intracellulære ansamlingen av 2F-ara-ATP. 2F-ara-ATP-eliminering fra målcellene viste mediane halveringstider på 15 og 23 timer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### Systemisk toksisitet

I studier på akutt toksisitet forårsaket enkeltdoser fludarabinfosfat alvorlige forgiftningssymptomer eller død ved doser omtrent to ganger terapeutisk dose. Som forventet for et cytotoxisk legemiddel, ble benmarg, lymfoide organer, gastrointestinale slimhinner, nyrer og testis påvirket. Hos pasienter ble alvorlige bivirkninger observert nærmere den anbefalte terapeutiske dosen (faktor 3 til 4) og inkluderte alvorlig nevrotoksisitet delvis med dødelig utfall (se pkt. 4.9).

Studier av systemisk toksisitet etter gjentatt administrasjon av fludarabinfosfat viste også de forventede virkningene på raskt voksende vev over en terskeldose. Alvorlighetsgraden av morfologiske manifestasjoner økte med dosenivåene og doseringsvarigheten, og de observerte endringene ble generelt ansett som reversible. I prinsippet tyder den tilgjengelige erfaringen fra terapeutisk bruk av fludarabinfosfat på en lignende toksikologisk profil hos mennesker, selv om ytterligere bivirkninger, som nevrotoksisitet, ble observert hos pasienter (se pkt. 4.8).

#### Embryotoksitet

Resultatene fra intravenøse embryotoksitetsstudier hos rotter og kaniner indikerte at fludarabinfosfat har et embryoletalt og teratogent potensiale som manifesteres som deformiteter i skjelett, føtalt vekttap og tap av foster. Med tanke på den smale sikkerhetsmarginen mellom de teratogene dosene hos dyr og den humane terapeutiske dosen, så vel som kunnskapen om andre antimetabolitter som antas å interferere med differensieringsprosessen, er den terapeutiske bruken av fludarabinfosfat assosiert med en relevant risiko for teratogenitet hos mennesker (se pkt. 4.6).

#### Gentoksisk potensial, tumorgenisitet

Fludarabinfosfat er vist å forårsake DNA-skade i en søsterkromatidutvekslingstest, å indusere kromosomaberrasjoner i en *in vitro* cytogenetisk analyse, samt å øke andelen av mikronuklei i en *in vivo*-mikronukleustest hos mus, men var negativ i genmutasjonsanalyser og i dominant dødelighetstest

hos hannmus. Mutagent potensiale ble altså påvist i somatiske celler, men kunne ikke påvises i kjønnceller.

Den kjente aktiviteten til fludarabinfosfat på DNA-nivå og resultatene fra mutagenitetstester danner grunnlaget for mistanken om tumorigent potensiale. Fordi mistanke om økt risiko for sekundære tumorer på grunn av fludarabinfosfat-behandling kan bekreftes utelukkende ved hjelp av epidemiologiske data, er det ikke utført dyreforsøk som direkte tar opp spørsmålet om tumorinduserende evne.

#### Lokal toleranse

I henhold til resultatene fra dyreforsøk etter intravenøs administrasjon av fludarabinfosfat, forventes det ikke noen betydelig lokal irritasjon på injeksjonsstedet. Selv ved feilplasserte injeksjoner ble ingen relevant lokal irritasjon observert etter paravenøs, intraarteriell eller intramuskulær administrasjon av en vannløsning som inneholdt 7,5 mg fludarabinfosfat/ml.

Likhetene i karakter av de observerte lesjonene i gastrointestinalkanalen etter intravenøs eller intragastrisk dosering i dyreforsøk støtter antagelsen om at fludarabinfosfat-indusert enteritt er en systemisk effekt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Dinatriumfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker  
Natriumhydroksid (til pH-justering).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Hetteglass før åpning:

3 år

#### Etter fortynning:

Fludarabin Actavis fortynnet i 9 mg/ml natriumklorid er stabil i minst 28 dager i PVC- og PE-posers ved 2 °C - 8 °C og ved 25 °C hvis beskyttet mot lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes omgående. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er det brukeren selv som er ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene før bruk. Dette vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).  
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass (Type I klart glass) med stopper i bromobutylgummi og metallhette (aluminium) med propp av polypropylen. Hetteglasset pakkes med eller uten beskyttende plastfolie

#### Pakningsstørrelser

2 ml hetteglass

5 x 2 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>**

### Fortynning

Den nødvendige dosen (beregnet på grunnlag av kroppsoverflatearealet) trekkes opp i en sprøyte. For intravenøs bolusinjeksjon fortynnes denne dosen ytterligere i 10 ml 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Ved infusjon kan den nødvendige dosen alternativt fortynnes i 100 ml 9 mg/ml natriumkloridoppløsning og infunderes over ca. 30 minutter (se pkt. 4.2).

### Inspeksjon før bruk

Kun klare og fargeløse til gulaktige oppløsninger uten partikler skal benyttes. Fludarabin Actavis skal ikke brukes dersom beholderen er defekt.

### Håndtering og destruksjon

Fludarabin Actavis skal ikke håndteres av gravide personer. Prosedyrene for korrekt håndtering må følges i henhold til nasjonale retningslinjer for cytotoksiske legemidler. Forsiktighet skal utvises ved håndtering og tilberedning av Fludarabin Actavis oppløsning. Bruk av latekshansker og vernebriller anbefales for å unngå eksponering ved utilsiktet knusing av hetteglasset eller ved andre uhell.

Dersom oppløsningen kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal området vaskes grundig med såpe og vann. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med øynene, skal disse renses med rikelige mengder vann. Inhalasjon skal unngås.

Legemidlet er kun beregnet for engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel, søl samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske midler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

12-9135

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.07.2013  
Dato for siste fornyelse: 25.04.2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

29.06.2023