

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 25 mg Fludarabinphosphat.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 50 mg Fludarabinphosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbbraune Lösung und im Wesentlichen partikelfrei.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei erwachsenen Patienten mit ausreichenden Knochenmarkreserven.

Die First-Line-Behandlung mit Fludarabin sollte nur eingeleitet werden bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung im RAI-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder im RAI-Stadium I/II (Binet-Stadium A/B), wenn krankheitsbezogene Symptome oder Hinweise auf eine progressive Erkrankung vorliegen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Fludarabinphosphat/m² Körperoberfläche täglich intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle 28 Tage. Die erforderliche Dosis (auf Basis der Körperoberfläche des Patienten errechnet) wird in eine Spritze aufgezogen. Zur intravenösen Bolusinjektion wird diese Dosis weiter in 10 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt. Alternativ kann die erforderliche Dosis zur Infusion in 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt und über etwa 30 Minuten infundiert werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

Die Dauer der Behandlung hängt vom Behandlungserfolg und der Verträglichkeit des Arzneimittels ab.

Bei CLL-Patienten sollte Fludarabin bis zum Erreichen des bestmöglichen Ansprechens (komplette oder partielle Remission; in der Regel 6 Behandlungszyklen) angewendet werden und danach ist das Arzneimittel abzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis anzupassen. Wenn die Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min liegt, sollte die Dosis um bis zu 50 % reduziert und eine engmaschige hämatologische Überwachung zur Beurteilung der Toxizität durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Fludarabin ist bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min kontraindiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine Erkenntnisse über die Anwendung von Fludarabin bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber vor. In dieser Patientengruppe sollte Fludarabin mit Vorsicht verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fludarabin bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Fludarabin wird daher nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

Ältere Patienten

Da zur Anwendung von Fludarabin bei älteren Personen (> 75 Jahre) nur wenig Daten vorliegen, ist Vorsicht bei Anwendung von Fludarabin bei diesen Patienten geboten.

Bei Patienten über 65 Jahren sollte die Kreatinin-Clearance bestimmt werden (siehe „Patienten mit Nierenfunktionsstörungen“ und Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Fludarabin darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit ausreichender Erfahrung in der Anwendung antineoplastischer Therapien angewendet werden.

Es wird dringend empfohlen, dass Fludarabin nur intravenös angewendet wird. Es sind keine Fälle bekannt, in denen paravenös verabreichtes Fludarabin zu schweren lokalen Nebenwirkungen geführt hat. Trotzdem ist die unbeabsichtigte paravenöse Verabreichung zu vermeiden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min
- Dekompensierte hämolytische Anämie
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Über schwere Knochenmarksuppression, vor allem Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, wurde bei mit Fludarabin behandelten Patienten berichtet. Nach intravenöser Verabreichung in einer Phase-I-Studie bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren betrug die mediane Zeit zum Nadir 13 Tage (Streuung 3–25 Tage) für Granulozyten und 16 Tage (Streuung 2–32 Tage) für Thrombozyten. Die meisten Patienten wiesen bereits zu Studienbeginn infolge ihrer Erkrankung oder aufgrund einer früheren myelosuppressiven Behandlung hämatologische Beeinträchtigungen auf.

Kumulative Myelosuppression konnte festgestellt werden. Obwohl die chemotherapieinduzierte Myelosuppression oft reversibel ist, erfordert die Anwendung von Fludarabinphosphat eine sorgfältige hämatologische Überwachung.

Fludarabinphosphat ist eine wirksame antineoplastische Substanz mit potenziell erheblichen toxischen Nebenwirkungen. Behandelte Patienten sollten engmaschig auf Zeichen hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität überwacht werden. Eine regelmäßige Beurteilung des peripheren Blutbilds wird empfohlen, um die Entwicklung einer Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie festzustellen.

Bei erwachsenen Patienten wurde über mehrere Fälle trilinearer Knochenmark-Hypoplasie oder -Aplasie mit der Folge einer Panzytopenie, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Dauer der klinisch signifikanten Zytopenie in den berichteten Fällen lag zwischen etwa 2 Monaten und etwa 1 Jahr. Diese Episoden traten sowohl bei bisher behandelten als auch unbehandelten Patienten auf.

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen ist bei Fludarabinphosphat Vorsicht geboten, wenn eine weitere Entnahme hämatopoetischer Stammzellen in Betracht gezogen wird.

Autoimmunerkrankungen

Unabhängig von Autoimmunprozessen oder positiven Coombs-Reaktionen in der Anamnese, wurde über das Auftreten lebensbedrohlicher und manchmal tödlicher Autoimmunphänomene (siehe Abschnitt 4.8) berichtet, die während oder nach Behandlung mit Fludarabin auftraten. Bei der Mehrzahl der Patienten, die eine hämolytische Anämie entwickeln, tritt diese erneut nach Wiederbehandlung mit Fludarabin auf. Mit Fludarabin behandelte Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Hämolyse überwacht werden.

Bei Hämolyse wird ein Abbruch der Therapie mit Fludarabin empfohlen. Die häufigsten Behandlungsmaßnahmen für autoimmunhämolytische Anämien sind Bluttransfusionen (bestrahltes Blut, siehe unten) und Adrenokortikoidpräparate.

Neurotoxizität

Die Wirkung einer Langzeitanwendung von Fludarabin auf das zentrale Nervensystem ist nicht bekannt. Jedoch vertrugen Patienten die empfohlene Dosis in einigen Studien über relativ lange Behandlungszeiträume, wonach bis zu 26 Therapiezyklen verabreicht wurden. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen neurologischer Auswirkungen zu überwachen.

Bei Anwendung in hoher Dosis in Dosisfindungsstudien bei Patienten mit akuter Leukämie führte die intravenöse Verabreichung von Fludarabin zu schweren neurologischen Auswirkungen, einschließlich Erblindung, Koma und Tod. Die Symptome traten 21 bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung auf. Diese schwere ZNS-Toxizität trat bei 36 % der Patienten auf, die mit etwa 4-mal größeren intravenösen Dosen (96 mg/m²/Tag über 5–7 Tage) als die empfohlene Dosis behandelt worden waren. Bei Patienten, die Dosen im Bereich der für die CLL empfohlenen Dosis erhielten, kam eine schwere Zentralnervensystemtoxizität selten (Koma, Krampfanfälle und Agitiertheit) oder gelegentlich (Verwirrtheit) vor (siehe Abschnitt 4.8).

In Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung wurde über ein früheres oder späteres Auftreten einer Neurotoxizität als in den klinischen Studien berichtet.

Die Anwendung von Fludarabin kann mit dem Auftreten von Leukoenzephalopathie (LE), akuter toxischer Leukoenzephalopathie (ATL) oder reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathiesyndrom (RPLS) in Zusammenhang gebracht werden. Dies kann auftreten:

- bei der empfohlenen Dosis
- wenn Fludarabin nach oder in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit LE, ATL oder RPLS in Zusammenhang gebracht werden, angewendet wird,
- oder wenn Fludarabin bei Patienten mit anderen Risikofaktoren wie Schädel- oder Ganzkörperbestrahlung, hämatopoetischer Zelltransplantation, Graft-versus-Host-Erkrankung, Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder hepatischer Enzephalopathie angewendet wird.
- bei höheren Dosen als der empfohlenen Dosis.

Die Symptome von LE, ATL oder RPLS können Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Krampfanfälle, Sehstörungen wie Sehverlust, verändertes Sensorium und fokale neurologische Störung sein. Weitere Effekte können Optikusneuritis und Papillitis, Verwirrtheit, Somnolenz, Agitiertheit, Paraparese/Quadriparese, Muskelspastik und Inkontinenz sein.

LE/ATL/RPLS können irreversibel, lebensbedrohlich oder tödlich sein.

Wann immer eine LE, ATL oder RPLS vermutet wird, muss die Behandlung mit Fludarabin unterbrochen werden. Patienten sollten überwacht und bildgebenden Verfahren des Gehirns, vorzugsweise MRI (Magnetic Resonance Imaging), unterzogen werden. Wenn die Diagnose von LE, ATL oder RPLS bestätigt ist, muss die Behandlung mit Fludarabin dauerhaft abgebrochen werden.

Tumorzerfallsyndrom

Bei Patienten mit großer Tumorlast wurde über ein Tumorzerfallsyndrom berichtet. Da die Wirkung von Fludarabin bereits in der ersten Behandlungswoche einsetzen kann, sind Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, bei denen das Risiko einer solchen Komplikation besteht, zu treffen und ein Krankenhausaufenthalt kann für diese Patienten während der ersten Behandlung ratsam sein.

Transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Erkrankung

Nach Transfusion von nicht bestrahltem Blut wurde bei mit Fludarabin behandelten Patienten eine transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Erkrankung (Reaktion der transfundierten immunkompetenten Lymphozyten auf den Wirt) beobachtet. Sehr häufig wurde über einen tödlichen Ausgang als Folge dieser Krankheit berichtet. Aus diesem Grund sollten Patienten, die eine Bluttransfusion benötigen und die sich einer Behandlung mit Fludarabin unterziehen oder eine Behandlung erhalten haben, nur bestrahltes Blut erhalten, um das Risiko einer transfusionsbedingten Graft-versus-Host-Erkrankung zu minimieren.

Hautkrebs

Bei einigen Patienten trat während oder nach einer Fludarabintherapie eine Verschlechterung oder ein Aufflammen vorbestehender Hautkrebsläsionen sowie ein erneutes Auftreten von Hautkrebs auf.

Eingeschränkter Gesundheitszustand

Bei Patienten mit eingeschränktem Gesundheitszustand sollte Fludarabin mit Vorsicht und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (Thrombozytopenie, Anämie und/oder Granulozytopenie), Immunschwäche oder opportunistischen Infektionen in der Anamnese zu.

Nierenfunktionsstörungen

Die Gesamt-Clearance des Hauptmetaboliten im Plasma, 2F-ara-A, weist eine Korrelation mit der Kreatinin-Clearance auf, was auf die Bedeutung des renalen Ausscheidungswegs für die Elimination der Substanz hinweist. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigten eine erhöhte Gesamtexposition (AUC von 2F-ara-A). Klinische Daten über Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) liegen nur in begrenztem Umfang vor.

Fludarabin ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht zu verabreichen. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min) sollte die Dosis um bis zu 50 % reduziert und eine engmaschige Überwachung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Fludarabin ist bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte Fludarabin mit Vorsicht angewendet werden, da es zu Lebertoxizität führen kann. Fludarabin sollte nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen jedes potenzielle Risiko überwiegt. Solche Patienten sind engmaschig auf übermäßige Toxizität zu überwachen und entsprechend ist die Dosis anzupassen oder das Arzneimittel abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Da zur Anwendung von Fludarabin bei älteren Personen (> 75 Jahre) nur wenig Daten vorliegen, ist Vorsicht bei Anwendung von Fludarabin bei diesen Patienten geboten.

Bei Patienten ab 65 Jahren sollte die Kreatinin-Clearance vor Beginn der Behandlung bestimmt werden; siehe „Nierenfunktionsstörungen“ und Abschnitt 4.2.

Schwangerschaft

Fludarabinphosphat hat sich als genotoxisch erwiesen. Fludarabinphosphat hat sich außerdem bei Kaninchen und Ratten als embryo- und fetotoxisch erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Fludarabin kann bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fötus schädigen. Daher darf Fludarabin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt die potenziellen Risiken für den Fötus.

Frauen im gebärfähigen Alter, die Fludarabin erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden und den behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, falls diese eintritt (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Fludarabinphosphat müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und mindestens für 6 Monate nach Beendigung der Therapie wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen. Männliche Patienten müssen wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden und darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Fludarabin und mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zeugen dürfen (siehe Abschnitt 4.6).

Impfung

Während und nach Behandlung mit Fludarabin ist die Impfung mit Lebendimpfstoffen zu vermeiden.

Wiederbehandlung nach anfänglicher Behandlung mit Fludarabin

Eine Überführung einer Initialbehandlung mit Fludarabin auf Chlorambucil bei Patienten, die nicht auf Fludarabin ansprechen, ist zu vermeiden, da die meisten Patienten, die resistent gegenüber Fludarabin waren, ebenfalls eine Resistenz gegenüber Chlorambucil zeigten.

Sonstige Bestandteile

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Untersuchung mit intravenösem Fludarabin in Kombination mit Pentostatin (Deoxycoformycin) zur Behandlung der refraktären chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) kam es zum unannehmbar gehäuften Auftreten tödlich verlaufender Lungentoxizität. Die Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Pentostatin wird daher nicht empfohlen.

Die therapeutische Wirksamkeit von Fludarabin kann durch Dipyridamol und andere Adenosin-Aufnahmehemmer vermindert werden.

Klinische Studien und *In-vitro*-Experimente belegten, dass es während der Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Cytarabin zu einem Anstieg der intrazellulären Spitzenkonzentration und der intrazellulären Exposition von Ara-CTP (aktiver Metabolit von Cytarabin) in leukämischen Zellen kommt. Die Plasmakonzentrationen von Ara-C und die Eliminationsrate von Ara-CTP blieben unbeeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen von der möglichen Gefährdung des Fötus in Kenntnis gesetzt werden.

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Fludarabinphosphat müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Männliche Patienten müssen wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden und darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Fludarabin und mindestens 3 Monate lang nach Beendigung der Behandlung keine Kinder zeugen dürfen.

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Fludarabinphosphat bei schwangeren Frauen vor. Fludarabinphosphat hat sich als genotoxisch erwiesen. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Fludarabin kann den Fötus schädigen, wenn es an schwangere Frauen verabreicht wird. Daher darf Fludarabin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fötus. Frauen im gebärfähigen Alter, die Fludarabin erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden und den behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, falls dies eintritt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fludarabinphosphat oder dessen Metaboliten über die Muttermilch ausgeschieden werden. Präklinische Daten weisen allerdings darauf hin, dass Fludarabinphosphat und/oder dessen Metaboliten aus dem mütterlichen Blut in die Milch übergehen.

Wegen des Risikos schwerwiegender unerwünschter Wirkungen von Fludarabin beim gestillten Säugling ist Fludarabin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fruchtbarkeit

Fludarabin beeinträchtigt die Fruchtbarkeit sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Vor einer Fludarabin-Behandlung wird Patienten, die eine Schwangerschaft planen empfohlen, sich genetisch beraten zu lassen. Männliche Patienten müssen sich vor einer Fludarabin-Behandlung über Möglichkeiten zur Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fludarabin kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, da beispielsweise Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen, Verwirrtheit, Agitiertheit und Krampfanfälle beobachtet wurden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aufgrund von Erfahrungen in der Anwendung von Fludarabin beinhalten die häufigsten unerwünschten Ereignisse Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie), Infektionen einschließlich Pneumonie, Husten, Fieber, Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Andere häufig gemeldete Ereignisse beinhalten Schüttelfrost, Ödeme, allgemeines Krankheitsgefühl, periphere Neuropathie, Sehstörungen, Anorexie, Mukositis, Stomatitis und Hautausschläge.

Bei Patienten, die mit Fludarabin behandelt wurden, traten schwerwiegende opportunistische Infektionen auf. Tödliche Ausgänge infolge schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden gemeldet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse sind in der nachstehenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) aufgeführt. Ihre Häufigkeiten beruhen auf Daten aus klinischen Studien unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit Fludarabin. Die seltenen unerwünschten Wirkungen wurden hauptsächlich im Rahmen der Erfahrungen nach Zulassung erfasst.

Systemorganklasse MedDRA	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen/ opportunistische Infektionen (wie Reaktivierung latenter Viren, z. B. progressive multifokale Leuko- enzephalopathie, Herpes-zoster- Virus, Epstein- Barr-Virus), Pneumonie			Lymphoproliferative Erkrankungen (EBV- assoziiert)	

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat

teva

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (hauptsächlich im Zusammenhang mit vorhergehender, gleichzeitiger oder nachfolgender Therapie mit alkylierenden Substanzen, Topoisomerase-Inhibitoren oder Bestrahlung)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie	Myelosuppression			
Erkrankungen des Immunsystems			Autoimmunerkrankungen (einschl. autoimmunhämolytische Anämie, Evans-Syndrom, thrombozytopenische Purpura, erworbene Hämophilie, Pemphigus)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Tumorzerfallsyndrom (einschl. Nierenversagen, metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperurikämie, Hämaturie, Urat-Kristallurie, Hyperphosphatämie)		
Erkrankungen des Nervensystems		Periphere Neuropathie	Verwirrtheit	Koma, Krampfanfälle, Agitiertheit	Zerebrale Hämorrhagie, Leukoencephalopathie (siehe Abschnitt 4.4), akute toxische Leukoencephalopathie (siehe Abschnitt 4.4), reversibles posteriores Leukoencephalopathiesyndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Erblindung, Optikusneuritis, optische Neuropathie	
Herzkrankungen				Herzinsuffizienz, Arrhythmie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Pulmonale Toxizität (einschl. Lungenfibrose, Pneumonitis, Dyspnoe)		Pulmonale Hämorrhagie

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Stomatitis	Gastrointestinale Hämorrhagie, abnorme Pankreasenzyme		
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnorme Leberenzyme		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag		Hautkrebs, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Müdigkeit, Schwäche	Ödeme, Mukositis, Schüttelfrost, Unwohlsein			

Aufgeführt ist für jedes unerwünschte Ereignis jeweils der zutreffendste MedDRA-Terminus. Synonyme oder verwandte Zustände/Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenso bedacht werden. Die Bezeichnung unerwünschter Ereignisse beruht auf der MedDRA-Version 12.0.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen von Fludarabin werden mit Leukoenzephalopathie, akuter toxischer Leukoenzephalopathie oder reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathiesyndrom (RPLS) in Zusammenhang gebracht. Symptome können Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Krampfanfälle, Sehstörungen wie Sehverlust, verändertes Sensorium und fokale neurologische Störung sein. Weitere Effekte können Optikusneuritis und Papillitis, Verwirrtheit, Somnolenz, Agitiertheit, Paraparese/Quadriparese, Muskelspastik, Inkontinenz und irreversible Zentralnervensystemtoxizität, charakterisiert durch eine verzögert auftretende Erblindung, Koma und Tod, in Zusammenhang gebracht worden. Hohe Dosen stehen auch aufgrund einer Knochenmarksdepression mit schweren Thrombozytopenien und Neutropenien in Zusammenhang.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung von Fludarabin. Die Behandlung besteht aus dem Absetzen des Arzneimittels und unterstützenden Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Purin-Analoga

ATC-Code: L01BB05

Wirkmechanismus

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält Fludarabinphosphat, ein wasserlösliches fluoriniertes Nukleotid-Analagon der antiviralen Substanz Vidarabin (Ara-A; 9- β -D-Arabinofuranosyladenin), das relativ stabil gegenüber der Desaminierung durch Adenosin-Desaminase ist.

Fludarabinphosphat wird rasch zu 2F-Ara-A dephosphoryliert. Dieses wird in die Zellen aufgenommen und dann intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat, 2F-Ara-ATP, phosphoryliert. Dieser Metabolit verhindert die DNA-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNA-Polymerasen α/δ und ϵ sowie der DNA-Primase und DNA-Ligase. Darüber hinaus findet die partielle Hemmung der RNA-Polymerase II und die folgende Reduktion der Proteinsynthese statt.

Obwohl einige Aspekte des Wirkungsmechanismus von 2F-Ara-ATP bis jetzt unklar sind, kann angenommen werden, dass die Wirkungen auf die DNA-, RNA- und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNA-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist. *In-vitro*-Untersuchungen haben zusätzlich gezeigt, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNA-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für die Apoptose sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ wurden 195 Patienten mit Fludarabin und 199 Patienten mit Chlorambucil (40 mg/m², q4 Wochen) behandelt. Folgende Ergebnisse konnten gezeigt werden:

Statistisch signifikant höheres Gesamtansprechen und kompletter Remissionen nach First-Line-Therapie mit Fludarabin im Vergleich zu Chlorambucil (61,1 % vs. 37,6 % bzw. 14,9 % vs. 3,4 %); statistisch signifikant längere Ansprechdauer (19 vs. 12,2 Monaten) und längere Zeit bis zur Progression (17 vs. 13,2 Monaten) bei Patienten in der Fludarabin-Gruppe. Das mediane Überleben der beiden Patientengruppen betrug für Fludarabin 56,1 Monaten und 55,1 Monaten für Chlorambucil; ein nicht-signifikanter Unterschied wurde ebenfalls mit dem Performance-Status gezeigt. Der Anteil von Patienten mit berichteten Toxizitäten war zwischen den Fludarabin-Patienten (89,7 %) und Chlorambucil-Patienten (89,9 %) vergleichbar. Während der Unterschied in der Gesamtinzidenz hämatologischer Toxizität zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant war, machte ein signifikant größerer Anteil der Fludarabin-Patienten Toxizitäten der weißen Blutzellen ($p = 0,0054$) und Lymphozyten ($p = 0,0240$) durch als die Chlorambucil-Patienten. Der Anteil der Patienten, die Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö durchmachten, war bei den Fludarabin-Patienten signifikant geringer

($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0489$) als bei den Chlorambucil-Patienten. Lebertoxizitäten wurden ebenfalls bei einem signifikant ($p = 0,0487$) geringeren Anteil der Patienten in der Fludarabin-Gruppe als in der Chlorambucil-Gruppe berichtet.

Patienten, die initial auf Fludarabin ansprechen, haben eine gute Chance, erneut auf eine Fludarabin-Monotherapie anzusprechen.

Eine randomisierte Studie mit Fludarabin vs. Cyclophosphamid, Adriamycin (Doxorubicin) und Prednisolon (CAP) bei 208 CLL-Patienten im Binet-Stadium B bzw. C ergab in einer Untergruppe von 103 vorbehandelten Patienten die folgenden Ergebnisse: Das Gesamtansprechen und die Rate kompletter Remissionen waren unter der Behandlung mit Fludarabin höher als unter der CAP-Behandlung (45 % vs. 26 % und 13 % vs. 6 %). Die Ansprechdauer sowie das Gesamtüberleben waren unter Fludarabin und CAP ähnlich. Während der festgesetzten Behandlungsdauer von 6 Monaten lag die Anzahl der Todesfälle bei 9 (Fludarabin) vs. 4 (CAP).

Post-hoc Analysen, die nur Daten von bis zu 6 Monaten nach Behandlungsbeginn verwendeten, zeigten in der Untergruppe der vorbehandelten Patienten im Binet-Stadium C einen Unterschied zwischen den Überlebenszeit-Kurven für Fludarabin und CAP zugunsten von CAP.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Plasma- und Urinpharmakokinetik von Fludarabin (2F-Ara-A)

Das pharmakokinetische Verhalten von Fludarabin (2F-Ara-A) wurde nach schneller intravenöser Bolusinjektion, nach Kurzzeitinfusion sowie nach kontinuierlicher Infusion von Fludarabinphosphat (2F-Ara-AMP) untersucht.

Zwischen der Pharmakokinetik von 2F-Ara-A und der Wirksamkeit der Behandlung wurde bei Patienten mit malignen Tumoren kein klarer Zusammenhang beobachtet.

Das Auftreten von Neutropenie und Hämatokritveränderungen zeigte jedoch, dass die zytotoxische Wirkung von Fludarabinphosphat zu einer dosisabhängigen Hemmung der Hämatopoese führt.

Verteilung und Metabolismus

2F-Ara-AMP ist ein wasserlösliches Prodrug von Fludarabin (2F-ara-A), das im menschlichen Organismus durch quantitative Dephosphorylierung rasch und zum Nukleosid Fludarabin (2F-Ara-A) metabolisiert wird.

Ein weiterer Metabolit, 2F-Ara-Hypoxanthin, der Hauptmetabolit bei Hunden, wurde beim Menschen nur in geringfügigem Maß nachgewiesen.

Nach Einzelinfusion von 25 mg 2F-Ara-AMP pro m² Körperoberfläche über 30 Minuten bei CLL-Patienten erreichte 2F-Ara-A mittlere maximale Konzentrationen im Plasma von 3,5-3,7 µM am Ende der Infusion. Die entsprechenden 2F-Ara-A-Spiegel nach der fünften Applikation zeigten eine mäßige Kumulation mit mittleren maximalen Spiegeln von 4,4-4,8 µM am Ende der Infusion. Während einer fünftägigen Behandlungszeit stiegen die Talspiegel im Plasma von 2F-Ara-A um einen Faktor von etwa 2 an. Eine Kumulation von 2F-Ara-A über mehrere Behandlungszyklen kann ausgeschlossen werden. Die postmaximalen 2F-Ara-A-Plasmaspiegel fielen in drei Dispositionsphasen ab: die initiale Halbwertszeit lag bei ca. 5 Minuten, die intermediäre Halbwertszeit betrug 1-2 Stunden und die terminale Halbwertszeit ca. 20 Stunden.

Eine vergleichende Untersuchung von Studien zur Pharmakokinetik von 2F-Ara-A ergab eine mittlere Gesamtplasmaclearance (CL) von 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) und ein mittleres Verteilungsvolumen (V_{ss}) von 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Die Daten wiesen eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Die 2F-Ara-A-Plasmaspiegel und die Flächen unter den Plasmaspiegel-Zeitkurven nahmen linear mit der Dosis zu, dagegen blieben die Halbwertszeiten, die Plasmaclearance und die Verteilungsvolumina unabhängig von der Dosis konstant, was auf ein dosislineares pharmakokinetisches Verhalten hinweist.

Elimination

2F-Ara-A wird im Wesentlichen über die Nieren eliminiert. 40-60 % der i.v.-Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. In Massenbilanzstudien mit ³H-2F-Ara-AMP an Labortieren wurde eine vollständige Ausscheidung der radioaktiv markierten Substanzen mit dem Urin beobachtet.

Eigenschaften bei Patienten

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wiesen eine verminderte Gesamtkörperclearance auf, was die Notwendigkeit einer Dosisreduktion zeigt. *In-vitro*-Untersuchungen mit menschlichen Plasmaproteinen zeigten keine ausgeprägte Proteinbindung von 2F-Ara-A.

Zelluläre Pharmakokinetik von Fludarabintriphosphat

2F-Ara-A wird nach aktiver Aufnahme in leukämischen Zellen zum Mono-, Di- und schließlich zum Triphosphat rephosphoryliert. Das Fludarabintriphosphat, 2F-Ara-ATP, ist der wichtigste intrazelluläre Metabolit und der einzige Metabolit, der eine zytotoxische Aktivität aufweist. Maximale 2F-Ara-ATP-Spiegel in leukämischen Lymphozyten von CLL-Patienten wurden im Median 4 Stunden nach der Applikation gemessen und wiesen erhebliche Schwankungen, mit einer medianen Höchstkonzentration von ca. 20 µM, auf. Die 2F-Ara-ATP-Spiegel in den leukämischen Zellen lagen beträchtlich über den maximalen 2F-Ara-A-Spiegeln im Plasma, was für eine Anreicherung in den Zielzellen spricht. Die *In-vitro*-Inkubation von leukämischen Lymphozyten zeigte eine lineare Beziehung zwischen der extrazellulären Exposition mit 2F-Ara-A (Produkt der 2F-Ara-A-Konzentration und der Inkubationsdauer) und der intrazellulären Anreicherung von 2F-Ara-ATP. Die medianen Halbwertszeiten für die Elimination von 2F-Ara-ATP aus den Zielzellen betragen 15 und 23 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

In akuten Toxizitätsprüfungen mit einmaliger Verabreichung von Fludarabinphosphat wurden schwere Vergiftungssymptome oder Todesfälle erst in einem Dosisbereich beobachtet, der zwei Größenordnungen über der therapeutischen Dosis liegt. Wie bei einer zytotoxischen Substanz zu erwarten, zeigten sich die toxischen Wirkungen vor allem im Knochenmark, den lymphatischen Organen, der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, den Nieren und den männlichen Gonaden. Bei Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen bereits unter Dosierungen beobachtet, die wesentlich näher an der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen (Faktor 3 bis 4). Hier sind insbesondere neurotoxische Wirkungen mit fallweise letalem Ausgang zu nennen (siehe Abschnitt 4.9).

Systemische Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Anwendung von Fludarabinphosphat zeigten oberhalb einer Schwellendosis ebenfalls die erwarteten Effekte auf die Organe mit hoher Zellteilungsrate. Die Schwere der morphologischen Veränderungen war mit zunehmender Dosis und Behandlungsdauer stärker ausgeprägt, und die beobachteten Veränderungen wurden generell als reversibel betrachtet. Grundsätzlich weisen die bisherigen Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung von Fludarabin auf ein vergleichbares toxikologisches Wirkungsprofil beim Menschen hin, obwohl bei Patienten zusätzliche unerwünschte Wirkungen wie Neurotoxizität beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Embryonale Toxizität

Aus den Ergebnissen der intravenösen tierexperimentellen Embryotoxizitätsstudien bei Ratten und Kaninchen lässt sich ein embryonales und teratogenes Potenzial von Fludarabinphosphat ableiten, welches sich in Skelett-Fehlbildungen, fetalem Gewichtsverlust und Abort nach der Einnistung manifestiert. Angesichts des geringen Sicherheitsabstandes zwischen den teratogenen Dosen im Tierexperiment und der therapeutischen Dosis beim Menschen sowie in Analogie zu anderen Antimetaboliten, für die eine Wechselwirkung mit dem Differenzierungsprozess vermutet wird, kann die therapeutische Anwendung von Fludarabin mit einem bedeutsamen Risiko für teratogene Wirkungen beim Menschen in Zusammenhang gebracht werden (siehe Abschnitt 4.6).

Gentoxisches Potenzial, Kanzerogenität

Fludarabinphosphat induzierte DNA-Schäden im Schwesterchromatidaustauschtest sowie Chromosomenaberrationen in einem zytogenetischen Test *in vitro* und erhöhte die Mikrokernrate im Mausmikrokerntest *in vivo*. Dagegen verliefen Genmutationsassays sowie der Dominant-letal-Test an männlichen Mäusen negativ. Folglich konnte ein mutagenes Potenzial zwar in somatischen, nicht aber in Keimzellen nachgewiesen werden.

Zusammen mit den Ergebnissen der Mutagenitätsprüfungen stellt der Wirkungsmechanismus von Fludarabinphosphat auf DNA-Ebene die Grundlage für den Verdacht auf ein tumorogenes Potenzial dar. Spezielle tierexperimentelle Tumorigenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da die bestehenden Verdachtsmomente hinsichtlich des Risikos für die Entstehung von Sekundärtumoren als Folge der zytotoxischen Therapie mit Fludarabinphosphat nur mit Hilfe epidemiologischer Daten abgeklärt werden können.

Lokale Verträglichkeit

Gemäß den tierexperimentellen Ergebnissen aus Versuchen mit intravenöser Anwendung von Fludarabinphosphat sind bei Anwendung des Präparates keine bedeutsamen lokalen Reizwirkungen an der Injektionsstelle zu erwarten. Sogar bei einer Fehl-injektion wurden nach paravenöser, intraarterieller und intramuskulärer Anwendung einer wässrigen Lösung mit 7,5 mg/ml Fludarabinphosphat keine bedeutsamen lokalen Reizerscheinungen beobachtet.

Die Vergleichbarkeit der Art von beobachteten Läsionen im Magen-Darm-Trakt nach intravenöser oder intragastrischer Anwendung im Tierversuch spricht für die Annahme, dass es sich bei der durch Fludarabinphosphat induzierten Enteritis um eine systemische Wirkung handelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Natriumhydroxid (E524, zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Nach Verdünnung

Nach Anbruch wurden folgende chemische und physikalische Stabilitäten der zubereiteten Injektions- oder Infusionslösung bewiesen:

Aufbewahrung in	Medium	Konzentration	Stabilität
Beutel PVC-frei	0,9 % Natriumchlorid	0,3 - 6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
	5 % Glucose	0,3 - 6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
Glasflasche	0,9 % Natriumchlorid	0,3 - 6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
	5 % Glucose	0,3 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
		6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 3 Tage bei Raumtemperatur/Licht

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Präparat sofort verwendet werden. Andernfalls trägt der Anwender die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in Gebrauch befindlicher Lösungen, wobei eine Aufbewahrungsdauer von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche aus Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Polypropylen-Snap-Cap, die 2 ml Lösung enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verdünnung

Die auf Basis der Körperoberfläche des Patienten errechnete erforderliche Dosis wird in eine Spritze aufgezogen.

Zur intravenösen Bolusinjektion ist diese Dosis weiter in 10 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verdünnen. Alternativ kann die erforderliche Dosis zur Infusion in 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt und über ca. 30 Minuten infundiert werden.

In klinischen Untersuchungen wurde Fludarabin in 100 ml oder 125 ml 5%iger Glukoselösung oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt.

Fludarabinphosphat-GRY[®] 25 mg/ml Konzentrat

teva

Visuelle Prüfung vor Gebrauch

Nur klare und farblose Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.
Bei versehrtem Behältnis darf das Produkt nicht verwendet werden.

Handhabung und Beseitigung

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit Fludarabin ausgeschlossen werden.

Die Verfahren für eine ordnungsgemäße Handhabung gemäß den lokalen Bestimmungen für zytotoxische Arzneimittel sind einzuhalten.

Bei der Handhabung von Fludarabinlösung ist Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Latex-Schutzhandschuhe und Schutzbrille zu tragen, um einen Kontakt mit der Substanz beim Zerbrechen der Durchstechflasche oder anderweitigem versehentlichem Verschütten zu vermeiden. Sollten Haut oder Schleimhaut mit der Lösung in Berührung kommen, so muss der betroffene Bereich sorgfältig mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei Kontakt mit den Augen sind diese gründlich mit reichlich Wasser auszuspülen. Eine Exposition durch Einatmen muss vermieden werden.

Das Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, verschüttete Mengen oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für Zytostatika zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

64929.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juni 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig