

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 25 mg Fludarabinphosphat.
2 ml der Lösung enthalten 50 mg Fludarabinphosphat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält <1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung.

Klare, farblose oder leicht bräunlichgelbe Lösung, die praktisch partikel-frei ist.

pH: 6,0–7,1

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei erwachsenen Patienten mit ausreichender Knochenmarkreserve.

Die First-line-Therapie mit Fludarabin sollte nur bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, d.h. im Rai-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder Rai-Stadium I/II (Binet-Stadium A/B) einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortschreitenden Erkrankung.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis von 25 mg Fludarabinphosphat pro m² Körperoberfläche soll täglich intravenös an 5 aufeinander folgenden Tagen in Abständen von 28 Tagen verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.6.)

Die erforderliche Dosis (errechnet auf Basis der Körperoberfläche des Patienten) der zubereiteten Lösung wird in eine Spritze aufgezogen. Für eine intravenöse Bolusinjektion wird diese Dosis in 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) weiter verdünnt. Alternativ kann für eine Infusion die in eine Spritze aufgezogene erforderliche Dosis auch in 100 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) verdünnt und über eine Dauer von etwa 30 Minuten infundiert werden.

Die Dauer der Behandlung hängt sowohl vom Behandlungserfolg als auch von 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 Präparat abzusetzen.

Besondere PatientengruppenPatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis anzupassen. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min muss die Dosis um bis zu 50% reduziert werden und eine engmaschige hämatologische Überwachung erfolgen, um die Toxizität zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4).

Fludarabin ist kontraindiziert, wenn die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fludarabin bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Fludarabin wird daher nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

Ältere Patienten

Da die Datenlage zur Anwendung von Fludarabin bei älteren Patienten (über 75 Jahren) begrenzt ist, muss die Gabe von Fludarabin bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen.

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

Art der Anwendung

Fludarabin soll nur unter Aufsicht eines in der Onkologie erfahrenen Arztes angewendet werden.

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

Vor der Handhabung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Informationen zur Handhabung und Zubereitung 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.
- Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min.
- Dekompensierte hämolytische Anämie.
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungMyelosuppression

Bei mit Fludarabin behandelten Patienten wurde über schwere Knochenmarksuppression, insbesondere Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie berichtet. Während einer Phase-I-Studie zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren betrug die mediane Zeit bis zum Nadir der Granulozyten 13 Tage (Streubreite: 3–25 Tage) und der Thrombozyten 16 Tage (Streubreite: 2–32 Tage). Bei den meisten Patienten bestand zu Beginn bereits eine hämatologische Störung infolge der Grundkrankheit oder einer vorausgegangenen myelosuppressiven Therapie.

Das Auftreten einer kumulativen Myelosuppression ist möglich. Obwohl eine chemotherapiebedingte Myelosuppression oft reversibel ist, erfordert die Behandlung mit Fludarabinphosphat eine sorgfältige hämatologische Überwachung.

Fludarabinphosphat ist eine potente antineoplastisch wirksame Substanz, die ausgeprägte toxische Nebenwirkungen haben kann. Bei Patienten, die sich einer Therapie unterziehen, ist sorgfältig auf Anzeichen hämatologischer und nichthämatologischer Toxizität zu achten. Es wird empfohlen, regelmäßig Kontrollen des peripheren Blutbildes durchzuführen, um eine sich entwickelnde Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie zu erkennen.

Bei erwachsenen Patienten wurde in mehreren Fällen über eine Knochenmarkhypoplasie bzw. -aplasie aller drei Zellreihen mit der Folge einer Panzytopenie berichtet, teilweise mit tödlichem Verlauf. Die Dauer der klinisch signifikanten Zytopenie belief sich in diesen gemeldeten Fällen auf etwa 2 Monate bis ungefähr 1 Jahr. Diese Episoden traten sowohl bei vorbehandelten als auch unvorbehandelten Patienten auf.

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

Autoimmunkrankheiten

Unabhängig von autoimmunen Vorkommnissen oder dem Ergebnis eines Coombs-Tests in der Anamnese kam

es während oder nach der Behandlung mit Fludarabin zu lebensbedrohlichen und manchmal tödlichen autoimmunen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten, die eine hämolytische Anämie entwickelt hatten, reagierten bei Reexposition erneut mit einer Hämolyse. Daher sollten mit Fludarabin behandelte Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Hämolyse beobachtet werden.

Es wird empfohlen, beim Auftreten einer Hämolyse die Therapie mit Fludarabin abzubrechen. Bluttransfusionen (bestrahlt, siehe unten) und die Behandlung mit Adrenokortikoiden sind die am häufigsten angewandten Therapiemaßnahmen bei autoimmun-hämolytischer Anämie.

- Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Fludarabinphosphat mit Vorsicht verwendet werden, da es zu Lebertoxizität kommen kann. Fludarabinphosphat ist nur zu verabreichen, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer erhöhten Toxizität überwacht und die Dosierung gegebenenfalls angepasst bzw. die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neurotoxizität

Es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen eine chronische Anwendung von Fludarabin auf das zentrale Nervensystem hat. Jedoch wird die empfohlene Dosis von Patienten vertragen, in einigen Studien über eine relativ lange Behandlungsdauer (bis zu 26 Therapie-Zyklen).

Die Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen neurologischer Wirkungen zu überwachen.

In Dosisfindungsstudien bei Patienten mit akuter Leukämie wurde Fludarabin intravenös in hohen Dosen mit schweren neurologischen Wirkungen in Zusammenhang gebracht, einschließlich Erblindung, Koma und Tod. Die Symptome traten während eines Zeitraums von 21 bis 60 Tagen nach der letzten Gabe auf. Diese starke toxische Wirkung auf das zentrale Nervensystem war bei 36 % der Patienten zu verzeichnen, die mit etwa dem Vierfachen der empfohlenen Dosis intravenös behandelt wurden (96 mg/m²/Tag über 5–7 Tage). Bei Patienten, die mit der für die Therapie der CLL empfohlenen Dosis behandelt wurden, trat eine schwere ZNS-Toxizität selten (Koma, Krampfanfälle, Erregung) oder gelegentlich (Verwirrtheit) auf (siehe Abschnitt 4.8).

Laut Berichten im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung trat Neurotoxizität früher oder später als in den klinischen Studien auf.

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

Diese können 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, Paparapese/Quadriparese, Muskelpastik 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 Accord unterbrochen werden. Patienten sollten überwacht und bildgebenden Verfahren des Gehirns, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie), unterzogen werden.

Wenn die Diagnose von LE, ATL oder RPLS bestätigt ist, muss die Behandlung mit Fludarabin Accord dauerhaft abgebrochen werden.

Tumor-Zerfall-Syndrom

Bei CLL-Patienten mit großen Tumorzellmassen wurde über ein Tumor-Zerfall-Syndrom berichtet. Da die therapeutische Wirkung von Fludarabin bereits in der ersten Behandlungswoche einsetzen kann, sind bei Patienten, bei denen das Risiko einer solchen Komplikation besteht, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Ein Krankenhausaufenthalt kann für diese Patienten während der ersten Behandlung ratsam sein.

Transfusionsassoziierte Graft-versus-host-Reaktion

Eine durch Transfusion von nicht-bestrahltem Blut ausgelöste Graft-versus-host-Reaktion (Reaktion der transfundierten immunkompetenten Lymphozyten gegen den Empfängerorganismus) wurde bei mit Fludarabin behandelten Patienten beobachtet. Sehr häufig wurde über einen tödlichen Ausgang als Folge dieser Krank-

heit berichtet. Deshalb sollten Patienten, die während oder nach einer Behandlung mit Fludarabin eine Bluttransfusion benötigen, nur bestrahltes Blut erhalten, um so das Risiko einer transfusionsassoziierten Graft-versus-host-Reaktion zu minimieren.

Hautkrebs

Während oder nach einer Therapie mit Fludarabin wurde bei Patienten eine Verschlimmerung oder ein Wiederaufflammen einer schon existierenden Hautkrebskrankung gemeldet. Über neu auftretenden Hautkrebs wurde ebenfalls berichtet.

Schlechter Allgemeinzustand

Bei Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand sollte Fludarabin nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Dies gilt besonders für Patienten mit einer schweren Einschränkung der Knochenmarkfunktion (Thrombozytopenie, Anämie und/oder Granulozytopenie), Immundefizienz oder opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte.

Niereninsuffizienz

Die Gesamtclearance des Hauptmetaboliten 2F-Ara-A im Plasma korreliert mit der Kreatinin-Clearance, was auf die Bedeutung der renalen Ausscheidung für die Elimination der Substanz hindeutet. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine erhöhte Gesamtexposition (AUC von 2F-Ara-A) nachgewiesen. Die klinischen Daten über Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) sind begrenzt.

Fludarabin muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtig angewendet werden. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min) ist die Dosis um bis zu 50% zu reduzieren, wobei eine engmaschige Überwachung erfolgen muss (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Fludarabin ist im Fall einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Da die Datenlage zur Anwendung von Fludarabin bei älteren Personen (>75 Jahre) begrenzt ist, muss die Anwendung von Fludarabin bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Bei Patienten ab 65 Jahren sollte vor dem Behandlungsbeginn die Kreatinin-Clearance gemessen werden; siehe Abschnitt „Niereninsuffizienz“ und Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft

Fludarabin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z.B. eine lebensbedrohliche Situation, keine sicherere Behandlungsalternative verfügbar, ohne den therapeutischen Nutzen zu gefährden, Behandlung ist unumgänglich). Fludarabin hat das Potenzial, dem Fötus zu schaden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Die verordnenden Ärzte sollten die Anwendung von Fludarabin nur in Betracht ziehen, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Frauen sollten vermeiden, schwanger zu werden, während sie unter Fludarabin-Therapie stehen.

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

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter oder zeugungsfähige Männer müssen während und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie zuverlässige kontrazeptive Maßnahmen ergreifen (siehe Abschnitt 4.6).

Impfung

Während und nach der Behandlung mit Fludarabin sollte keine Impfung mit Lebendvakzinen durchgeführt werden.

Möglichkeit einer erneuten Behandlung nach Initialbehandlung mit Fludarabin

Bei Nichtansprechen auf eine Initialbehandlung mit Fludarabin sollte ein Wechsel auf Chlorambucil vermieden werden, da die meisten Patienten mit Resistenz gegenüber Fludarabin auch auf Chlorambucil nicht ansprechen.

Sonstige Bestandteile

Jede Durchstechflasche Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer klinischen Untersuchung, in der Fludarabin intravenös in Kombination mit Pentostatin (Deoxycoformycin) zur Behandlung therapierefraktärer chronischer lymphatischer Leukämien (CLL) angewendet wurde, kam es zu einer nicht akzeptablen Häufung toxischer Wirkungen auf die Lunge mit letalem Ausgang. Die Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Pentostatin ist daher nicht zu empfehlen.

Die therapeutische Wirksamkeit von Fludarabin kann durch Dipyridamol und andere Inhibitoren der Adenosinaufnahme reduziert werden.

Klinische Studien und *In-vitro*-Versuche zeigten, dass es während der Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Cytarabin zu einem Anstieg der intrazellulären Spitzenkonzentrationen sowie der intrazellulären Exposition gegenüber Ara-CTP (aktiver Metabolit von Cytarabin) in leukämischen Zellen kam. Die Plasmakonzentrationen von Ara-C und die Eliminationsrate von Ara-CTP waren nicht betroffen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFertilität

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

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Präklinische Daten in Ratten zeigten einen Übergang von Fludarabin und/oder dessen Metaboliten durch die Plazenta. Die Ergebnisse von intravenösen Embryotoxizitätsstudien mit Ratten und Kaninchen deuteten bei therapeutischen Dosen auf ein embryonales und teratogenes Potenzial hin (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Fludarabin im ersten Drittel der Schwangerschaft.

Fludarabin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z. B. lebensbedrohliche Situation, keine sicherere Behandlungsalternative verfügbar, ohne den therapeutischen Nutzen zu kompromittieren, Behandlung ist unumgänglich). Fludarabin hat das Potenzial, dem Fötus zu schaden.

Die verordnenden Ärzte sollten die Anwendung von Fludarabin nur in Betracht ziehen, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel oder dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übertreten.

Jedoch deuten präklinische Daten darauf hin, dass Fludarabinphosphat und/oder dessen Metabolite vom Blut in die Muttermilch übertreten.

Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen von Fludarabin in gestillten Säuglingen ist Fludarabin bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Fludarabin kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vermindern, denn es wurden Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen, Verwirrtheit, Erregung und Krampfanfälle beobachtet.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Auf Grundlage der Erfahrungen mit Fludarabin umfassen die häufigsten Nebenwirkungen Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie), Infektionen einschließlich Pneumonie, Husten, Fieber, Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen sind Schüttelfrost, Ödeme, Unwohlsein, periphere Neuropathie, Sehstörungen, Anorexie, Mukositis, Stomatitis und Hautausschläge. Während der Therapie mit Fludarabin traten schwerwiegende opportunistische Infektionen auf. Es wurde über Todesfälle als Folge schwerwiegender Nebenwirkungen berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) aufgeführt. Dabei beziehen sich die aufgeführten Häufigkeitsangaben auf die Ergebnisse klinischer Prüfungen, unabhängig vom Kausalzusammenhang mit Fludarabin. Seltene unerwünschte Arzneimittelreaktionen stammen überwiegend aus Erfahrungen seit der Markteinführung.

Siehe Tabelle 1.

Für die Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung wurde der jeweils am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die Angaben der Nebenwirkungen basieren auf MedDra-Version 16.1.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Tabelle 1

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1000, <1/100	Selten ≥1/10.000, <1/1000	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen / Opportunistische Infektionen (wie latente Virus-Reaktivierung, z.B. progressive multifokale Leukenzephalopathie, Herpes-zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus), Pneumonie			Lymphoproliferative Erkrankung (EBV-assoziiert)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (vor allem bei vorheriger, gleichzeitiger oder nachfolgender Behandlung mit Alkylanzien, Topoisomerase-Hemmstoffen oder Strahlung)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie	Myelosuppression			
Erkrankungen des Immunsystems			Autoimmunkrankheit (einschl. autoimmunhämolytischer Anämie, Evans-Syndrom, thrombozytopenischer Purpura, erworbener Hämophilie, Pemphigus)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Tumorlyse-Syndrom (einschl. Nierenversagens, metabolischer Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperurikämie, Hämaturie, Urat-Kristallurie, Hyperphosphatämie)		
Erkrankungen des Nervensystems		Periphere Neuropathie	Verwirrtheit	Koma, Krampfanfälle, Erregung	Hirnblutung, Leukoenzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4), akute toxische Leukoenzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4), reversibles posteriores Leukoenzephalopathiesyndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Erblindung, Opticusneuritis, Opticusneuropathie	
Herzerkrankungen				Herzversagen, Arrhythmie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Pulmonale Toxizität (einschl. pulmonaler Fibrose, Pneumonitis, Dyspnoe)		Lungenblutung

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1000, <1/100	Selten ≥1/10.000, <1/1000	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Erbrechen, Durchfall, Übelkeit	Stomatitis	Gastrointestinale Blutung, veränderte Werte der Pankreas- enzyme		
Leber- und Gallen- erkrankungen			Veränderte Werte der Leberenzyme		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzelle- gewebes		Hautausschlag		Hautkrebs, toxische epider- male Nekrolyse (Lyell-Typ), Stevens-Johnson- Syndrom	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Fieber, Müdigkeit, Schwäche	Ödeme, Mukositis, Schüttelfrost, Unwohlsein			

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen von Fludarabin werden mit Leukoenzephalopathie, akuter toxischer Leukoenzephalopathie oder reversiblen posteriore 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 Toxizität des Zentralnervensystems sein, die zu verzögert auftretender Blindheit, Koma und Tod führen kann.

Hohe Dosen können auch zu schwerwiegender Thrombozytopenie und Neutropenie, bedingt durch Myelosuppression, führen.

Ein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Fludarabin ist nicht bekannt.

Die Behandlung muss in einem solchen Fall abgesetzt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

- Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Purin-Analoga

ATC-Code: L01B B05

Wirkmechanismus

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält Fludarabinphosphat, ein wasserlösliches

fluoriertes Nukleotid-Analogon des Virostatikums 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, DNA-Polymerase α/δ und ε, der DNA-Primase und der DNA-Ligase. Die Aktivität der RNA-Polymerase II wird ebenfalls partiell gehemmt und dadurch die Proteinsynthese reduziert.

Obwohl der Wirkungsmechanismus von 2F-Ara-ATP noch nicht vollständig geklärt ist, kann davon ausgegangen 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 außerdem gezeigt, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNA-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für Apoptose sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Phase-III-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ wurden 195 Patienten mit Fludarabin und 199 Patienten mit Chlorambucil (40 mg/m², Wiederholung alle 4 Wochen) behandelt. Folgende Ergebnisse konnten gezeigt werden: Statistisch signifikant höhere Gesamtansprechrate und Rate kompletter Remissionen nach First-Line-Therapie

mit Fludarabin im Vergleich zu Chlorambucil (61,1% gegenüber 37,6% bzw. 14,9% gegenüber 3,4%); statistisch signifikant längere Ansprechdauer (19 gegenüber 12,2 Monate) und längere Zeit bis zur Progression (17 gegenüber 13,2 Monate) bei den Patienten im Fludarabin-Arm. Das mediane Überleben lag im Fludarabin-Arm bei 56,1 Monaten, im Chlorambucil-Arm bei 55,1 Monaten; der Allgemeinzustand der Patienten unterschied sich ebenfalls nicht signifikant. Der Anteil von Patienten mit berichteten Toxizitäten war zwischen den mit Fludarabin (89,7%) bzw. Chlorambucil (89,9%) behandelten Patienten vergleichbar. Während der Unterschied in der Gesamtinzidenz hämatologischer Toxizität zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant war, traten im Fludarabin-Arm Toxizitäten bezüglich Leukozyten (p=0,0054) und Lymphozyten (p = 0,0240) signifikant häufiger auf als bei mit Chlorambucil behandelten Patienten. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe traten bei mit Fludarabin behandelten Patienten signifikant seltener auf als im Chlorambucil-Arm (p<0,0001, p<0,0001 bzw. p=0,0489). Lebertoxizitäten wurden ebenfalls im Fludarabin-Arm signifikant seltener berichtet als im Chlorambucil-Arm (p=0,0487).

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

Eine randomisierte Studie mit Fludarabin einerseits und Cyclophosphamid, Adriamycin und Prednisolon (CAP) andererseits an 208 CLL-Patienten des Binet-Stadiums B bzw. C ergab in einer Untergruppe von 103 vorbehandelten Patienten die folgenden Ergebnisse: Die Gesamtansprechrate sowie die Anzahl kompletter

Remissionen waren unter der Behandlung mit Fludarabin höher als bei der CAP-Behandlung (45% gegenüber 26% bzw. 13% gegenüber 6%). Die Dauer des Ansprechens sowie das Gesamtüberleben waren für Fludarabin und CAP ähnlich. Während der vorgegebenen Behandlungsdauer von 6 Monaten lag die Anzahl der Todesfälle bei 9 (Fludarabin) bzw. 4 (CAP).

Nachträgliche Analysen der Daten bis zu 6 Monaten nach Behandlungsbeginn zeigten in der Untergruppe der vorbehandelten Patienten im Binet-Stadium C einen Unterschied zwischen den Überlebenszeit-Kurven bei Fludarabin- bzw. CAP-Behandlung, der zu Gunsten von CAP ausfiel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Das pharmakokinetische Verhalten von Fludarabin (2F-Ara-A) wurde nach intravenöser rascher Bolusinjektion, Kurzzeitinfusion, Dauerinfusion und nach peroraler Gabe von Fludarabinphosphat (Fludarabin, 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 Biotransformation

2F-Ara-AMP ist ein wasserlösliches Prodrug von Fludarabin (2F-Ara-A), das im menschlichen Organismus rasch und quantitativ zum Nukleosid Fludarabin (2F-Ara-A) dephosphoryliert wird.

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

Nach einmaliger Infusion von 25 mg 2F-Ara-AMP pro m² Körperoberfläche an CLL-Patienten über 30 Minuten wurden am Ende der Infusion mittlere 2F-Ara-A-Höchstkonzentrationen im Plasma von 3,5–3,7 µM gemessen. Die entsprechenden Spiegel von 2F-Ara-A nach der fünften Applikation zeigten eine mäßige Akkumulation mit mittleren Höchstkonzentrationen von 4,4–4,8 µM am Ende der Infusion. Während einer fünftägigen Behandlungsperiode stiegen die Plasmaspiegelminima von 2F-Ara-A um einen Faktor von etwa 2 an. Eine Akkumulation von 2F-Ara-A über mehrere Behandlungszyklen kann ausgeschlossen werden. Die postmaximalen 2F-Ara-A-Plasmaspiegel fielen in drei Dispositionsphasen ab, mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 5 Minuten, einer intermediären Halb-

wertszeit von 1–2 Stunden sowie einer terminalen Halbwertszeit von ca. 20 Stunden.

Eine vergleichende Untersuchung von Studien zur Pharmakokinetik von 2F-Ara-A zeigte eine mittlere Gesamtplasma-Clearance (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 zeigten eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität. Nach intravenöser und peroraler Applikation von Fludarabinphosphat nahmen die 2F-Ara-A-Plasmaspiegel und die Flächen unter den Plasmaspiegelverläufen linear mit der Dosis zu; dagegen waren die Halbwertszeiten, die Plasma-Clearance und die Verteilungsvolumina unabhängig von der Dosis gleichbleibend, was auf ein dosislineares Verhalten hinweist.

Elimination

2F-Ara-A wird im Wesentlichen über die Nieren eliminiert, wobei 40–60% einer intravenös applizierten Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Studien zur Massenbilanz an Laborieren mit ³H-2F-Ara-AMP ergaben eine vollständige Ausscheidung der radioaktiv markierten Substanzen mit dem Urin.

Eigenschaften bei Patienten

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zeigte sich eine verminderte Gesamt-Clearance. In diesen Fällen ist daher eine Dosisreduktion angezeigt.

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Plasmaproteinen zeigten keine ausgeprägte Eiweißbindung 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 Triphosphat, 2F-Ara-ATP, ist der wichtigste intrazelluläre Metabolit von Fludarabin und der einzige Metabolit mit bekannter zytotoxischer Aktivität. Maximale 2F-Ara-ATP-Spiegel in leukämischen Lymphozyten von CLL-Patienten wurden nach etwa 4 Stunden (Median-Wert) beobachtet und ergaben eine beträchtliche Abweichung mit einer medianen Höchstkonzentration von etwa 20 µMD.

Die 2F-Ara-ATP-Spiegel in den leukämischen Zellen lagen immer 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 Halbwertszeiten für die Elimination von 2F-Ara-ATP aus den Zielzellen betragen 15 und 23 Stunden (Median-Werte).

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 im Knochenmark, in den lymphatischen Organen, der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts, den Nieren und den männlichen Gonaden. Bei Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen bereits unter Dosierungen beobachtet, die 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 Verabreichung 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 embryofetales und teratogenes Potenzial von Fludarabinphosphat ableiten, welches sich in Skelett-Fehlbildungen, fetalem Gewichtsverlust und Abort der Implantation manifestiert. Angesichts des geringen Sicherheitsabstandes zwischen den teratogenen Dosierungen im Tierexperiment und der therapeutischen Dosis beim Menschen sowie in Analogie zu anderen Antimetaboliten, für die eine Wechselwirkung mit dem Differenzierungsprozess vermutet wird, ist davon auszugehen, dass die therapeutische Anwendung von Fludarabin mit einem bedeutsamen Risiko für teratogene Wirkungen beim Menschen behaftet ist (siehe Abschnitt 4.6).

Genotoxisches Potenzial, Kanzerogenität

Fludarabinphosphat induzierte DNA-Schäden in einem Schwesterchromatidenaustauschtest sowie Chromosomenaberrationen in einem zytogenetischen Test in vitro und erhöhte die Mikrokernrate im Mausmikronukleustest 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 tumorigenes Potenzial dar. Spezielle tierexperimentelle Studien zur Klärung des tumorigenen Potenzials wurden nicht durchgeführt, da die bestehenden Verdachtsmomente hinsichtlich des Risikos für die Entstehung von Sekundärtumoren als Folge der zytotoxischen Therapie mit Fludarabin nur mit Hilfe epidemiologischer Daten abgeklärt werden können.

Lokale Verträglichkeit

Gemäß den tierexperimentellen Ergebnissen aus Versuchen mit intravenöser Verabreichung von Fludarabinphosphat sind bei Anwendung des Präparates keine bedeutsamen lokalen Reizwirkungen an der Injektionsstelle zu erwarten. Sogar bei einer Fehlinjektion wurden nach paravenöser, intraarterieller und intramuskulärer Verabreichung 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 Gabe 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.)
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung: 2 Jahre.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der gebrauchsfertigen Lösung in Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 6,0 mg/ml nach Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung und 5%iger Glucose-Injektionslösung wurde für 7 Tage bei 2°C – 8°C und für 5 Tage bei 20°C – 25°C in PVC-freien Beuteln und Glasflaschen nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nach Verdünnung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen

der Aufbewahrung verantwortlich, wobei eine Aufbewahrungsdauer von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden sollte, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit Fluorotec-Gummistopfen und Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Die 2-ml-Durchstechflaschen enthalten 50 mg Fludarabinphosphat und sind in Packungsgrößen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Verdünnung

Die erforderliche Dosis (errechnet auf Basis der Körperoberfläche des Patienten) wird in eine Spritze aufgezogen.

Für eine intravenöse Bolus-Injektion wird diese Dosis in 10 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung (9 mg/ml) weiter verdünnt. Alternativ kann für eine Infusion die erforderliche Dosis in 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) verdünnt und über eine Dauer von ca. 30 Minuten infundiert werden.

In klinischen Untersuchungen wurde das Präparat in 100 ml oder 125 ml 5%iger Dextroselösung für Injektionszwecke oder 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) verdünnt.

- Prüfung vor der Anwendung

Die verdünnte Lösung ist klar und farblos oder leicht bräunlich-gelb. Sie muss vor Gebrauch visuell geprüft werden.

Nur klare und farblose oder leicht bräunlich-gelbe Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Falls das Behältnis beschädigt ist, darf Fludarabin Accord nicht verwendet werden.

- Handhabung und Entsorgung

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit Fludarabin ausgeschlossen werden.

Die Verfahren für eine ordnungsgemäße Handhabung gemäß den nationalen Anforderungen für zytotoxische

Arzneimittel müssen beachtet werden.

Bei der Handhabung und Zubereitung der Fludarabinphosphat-Lösung ist Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Latexhandschuhe 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 Inhalation muss vermieden werden.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, verschüttetes Material oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

90741.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

03/2019