



Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 25 mg Fludarabinphosphat (Ph.Eur.). 1 Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat enthält 50 mg Fludarabinphosphat (Ph.Eur.).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Klare, farblose oder fast farblose Lösung.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis von 25 mg Fludarabinphosphat pro m² Körperoberfläche soll täglich intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in Abständen von 28 Tagen verabreicht werden.

Die erforderliche Dosis (berechnet auf Basis der Körperoberfläche des Patienten) wird in eine Spritze aufgezogen. Für eine intravenöse Bolusinjektion wird diese Dosis in 10 ml isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) weiter verdünnt. Alternativ kann für eine Infusion die in die Spritze aufgezogene erforderliche Dosis auch in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) 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 HEXAL bis zum Erreichen des bestmöglichen Ansprechens (komplette oder partielle Remission; in der Regel 6 Behandlungszyklen) angewendet werden, und danach ist das Präparat abzusetzen.

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

Patienten mit Beeinträchtigung der Leber

Es liegen keine Erkenntnisse über die Anwendung von Fludarabinphosphat bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber vor. In dieser Patientengruppe sollte Fludarabin HEXAL mit Vorsicht verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Bei Patienten über 65 Jahre sollte die Kreatinin-Clearance bestimmt werden, siehe „Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung“ und Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

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

Es wird dringend empfohlen, Fludarabin HEXAL ausschließlich intravenös anzuwenden. Bislang wurden keine Fälle berichtet, bei denen es nach paravenöser Anwendung zu schweren lokalen Reaktionen kam. Dennoch muss die versehentliche paravenöse Anwendung von Fludarabin HEXAL vermieden werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

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
- Nierenfunktionsbeeinträchtigung mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min
- Dekompensierte hämolytische Anämie
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Bei mit Fludarabinphosphat 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 (Streuung: 3-25 Tage) und der Thrombozyten 16 Tage (Streuung: 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 Anwendung von 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 und Thrombozytopenie zu erkennen.

Bei erwachsenen Patienten wurde in mehreren Fällen über eine Knochenmarkhypoplasie bzw. -aplasie aller 3 Zelllinien 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-



Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Tests in der Anamnese kam es während oder nach der Behandlung mit Fludarabinphosphat 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 HEXAL behandelte Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Hämolyse beobachtet werden.

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

Neurotoxizität

Es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen eine chronische Anwendung von Fludarabinphosphat 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).

Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen neurologischer Wirkungen zu überwachen.

In Dosisfindungsstudien bei Patienten mit akuter Leukämie wurde Fludarabinphosphat intravenös in hohen Dosen mit schweren neurologischen Wirkungen in Zusammenhang gebracht, einschließlich Blindheit, Koma und Tod. Symptome traten während eines Zeitraums von 21-60 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 4-fachen 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, Agitiertheit) oder gelegentlich (Verwirrtheit) auf (siehe Abschnitt 4.8).

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

Die Anwendung von Fludarabin HEXAL 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 HEXAL nach oder in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln, die bekanntermaßen mit LE, ATL oder RPLS in Zusammenhang gebracht werden, angewendet wird,
 - oder wenn Fludarabin HEXAL 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 HEXAL 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 HEXAL dauerhaft abgebrochen werden.

Tumorlysesyndrom

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

Transfusion in Verbindung mit Graft-versus-Host-Erkrankung

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

sollten Patienten, die während oder nach einer Behandlung mit Fludarabin HEXAL eine Bluttransfusion benötigen, nur bestrahltes Blut erhalten, um so das Risiko einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung zu minimieren.

Hautkrebs

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

Beeinträchtigter Allgemeinzustand

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sollte Fludarabinphosphat nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Dies gilt besonders für Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (Thrombozytopenie, Anämie und/oder Granulozytopenie), Immundefizienz oder Infektion durch opportunistische Erreger in der Vorgeschichte.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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 Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) sind begrenzt.

Fludarabin HEXAL muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorsichtig angewendet werden. Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsbeeinträchtigung (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 HEXAL ist im Fall einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Da die Datenlage zur Anwendung von Fludarabinphosphat bei älteren Patienten (> 75 Jahre) begrenzt ist, muss die Anwendung von Fludarabin HEXAL 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 „Nierenfunktionsbeeinträchtigung“ und Abschnitt 4.2.



Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Schwangerschaft

Fludarabin HEXAL darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z. B. lebensbedrohliche Situationen, keine sicherere Behandlungsalternative verfügbar, ohne den therapeutischen Nutzen zu gefährden, Behandlung ist unumgänglich). Fludarabinphosphat hat das Potenzial, dem Fötus zu schaden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Die verordnenden Ärzte sollten die Anwendung von Fludarabin HEXAL 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 HEXAL-Therapie stehen.

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

Verhütung

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

Impfung

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

Möglichkeit einer erneuten Behandlung nach Initialbehandlung mit Fludarabin HEXAL

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel 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

Bei einer klinischen Untersuchung, in der Fludarabinphosphat 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 HEXAL in Kombination mit Pentostatin ist daher nicht zu empfehlen.

Die therapeutische Wirksamkeit von Fludarabin HEXAL kann durch Dipyridamol

und andere Inhibitoren der Adenosinaufnahme reduziert werden.

Klinische Studien und *In-vitro*-Versuche zeigten, dass es während der Anwendung von Fludarabinphosphat 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 Stillzeit

Schwangerschaft

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

Es gibt nur eingeschränkte Daten für die Anwendung von Fludarabinphosphat bei Frauen im ersten Drittel der Schwangerschaft.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fludarabinphosphat oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übertreten.

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

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

Fertilität

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).

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

Fludarabin HEXAL kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vermindern, denn es wurden z. B. Ermüdung, Schwäche, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Agitiertheit und Sehstörungen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Grundlage der Erfahrungen mit Fludarabinphosphat umfassen die häufigsten Nebenwirkungen Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie), Infektionen einschließlich Pneumonie, Husten, Fieber, Ermüdung, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen sind Schüttelfrost, Ödeme, Unwohlsein, periphere Neuropathie, Sehstörungen, Anorexie, Mukositis, Stomatitis und Hautausschläge. Während der Therapie mit Fludarabinphosphat traten schwerwiegende opportunistische Infektionen auf. Es wurde über Todesfälle als Folge schwerwiegender Nebenwirkungen berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle auf Seite 4 sind Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) aufgeführt. Dabei beziehen sich die aufgeführten Häufigkeitsangaben auf die Ergebnisse klinischer Prüfungen, unabhängig vom Kausalzusammenhang mit Fludarabinphosphat. Seltene unerwünschte Arzneimittelreaktionen stammen überwiegend aus Erfahrungen seit der Markteinführung.

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 18.1.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erfahrungen nach Markteinführung mit nicht bekannter Häufigkeit

- Erkrankungen des Nervensystems
 - Hirnblutung
 - Leukoenzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4)



Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Systemorganklassen	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)
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 (hauptsächlich im Zusammenhang mit vorheriger, gleichzeitiger oder nachfolgender Behandlung mit Alkylantzen, 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	Tumorlysesyndrom (einschl. Nierenversagen, metabolischer Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperurikämie, Hämaturie, Uratkristallurie, Hyperphosphatämie)	
Erkrankungen des Nervensystems		periphere Neuropathie	Verwirrtheit	Koma, Krampfanfälle, Agitiertheit
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Blindheit, Optikusneuritis, Neuropathie des Nervus opticus
Herzkrankungen				kardiales Versagen, Arrhythmie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Lungentoxizität (einschl. Lungenfibrose, Pneumonitis, Dyspnoe)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit	Stomatitis	Gastrointestinalblutung, Pankreasenzyme anormal	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberenzyme anormal	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag		Hautkrebs, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Typ), Stevens-Johnson-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung, Schwäche	Ödeme, Mukositis, Schüttelfrost, Unwohlsein		



Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

- akute toxische Leukoenzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4)
- reversibles posteriores Leukoenzephalopathiesyndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
 - Lungenblutung
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - hämorrhagische Zystitis

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 Fludarabinphosphat 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/Quadruparese, Muskelspastik, Inkontinenz und irreversible Toxizität des Zentralnervensystems, die zu verzögert auftretender Blindheit, Koma und Tod führen kann, sein. Hohe Dosen können auch mit schwerwiegender Thrombozytopenie und Neutropenie, bedingt durch Myelosuppression, in Zusammenhang gebracht werden.

Ein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Fludarabinphosphat 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: L01BB05

Wirkmechanismus

Fludarabin HEXAL enthält Fludarabinphosphat, ein wasserlösliches fluoriertes Nukleotid-Analog des Viostatikums Vidarabin (Ara-A, 9-β-D-Arabinofuransyladenin), 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 sowie der DNA-Primase und 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 bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ wurden 195 Patienten mit Fludarabinphosphat 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 Fludarabinphosphat im Vergleich zu Chlorambucil (61,1 % gegenüber 37,6 % bzw. 14,9 % gegenüber 3,4 %); statistisch signifikant längere Ansprechdauer (19 gegenüber 12,2 Monaten) und längere Zeit bis zur Progression (17 gegenüber 13,2 Monaten) bei Patienten im Fludarabinphosphat-Arm. Das mediane Überleben lag im Fludarabinphosphat-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 Fludarabinphosphat (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 Fludarabinphosphat-Arm Toxizitäten bezüglich Leukozyten (p = 0,0054) und Lymphozyten (p = 0,0240) signifikant häufiger auf als bei mit Chlorambucil behandelten Patienten. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö traten bei mit Fludarabinphosphat behandelten Patienten signifikant seltener auf als im Chlorambucil-Arm (p < 0,0001, p < 0,0001 bzw. p = 0,0489). Lebertoxizitäten wurden ebenfalls im Fludarabinphosphat-Arm signifikant seltener berichtet als im Chlorambucil-Arm (p = 0,0487).

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

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

Nachträgliche Analysen der Daten bis zu 6 Monaten nach Behandlungsbeginn zeigten in der Untergruppe der vorbehandelten Patienten mit Binet-Stadium C einen Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven bei Fludarabinphosphat- bzw. CAP-Behandlung, der zugunsten 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 Anwendung 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



Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

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 Halbwertszeit 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 ± 1,2 ml/min/kg) und ein mittleres Verteilungsvolumen (Vss) von 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Die Daten zeigten eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität. Nach intravenöser und peroraler Anwendung von Fludarabin 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 dosislinieres Verhalten hinweist.

Elimination

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

Eigenschaften bei Patienten

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung 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 Fludarabinphosphat

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 etwa 4 Stunden (Medianwert) beobachtet, und ergaben eine beträchtliche Abweichung mit einer medianen Höchstkonzentration von etwa 20 µM. 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 (Medianwerte).

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 2 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 3-4). 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 Schwelldosis 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 Fludarabinphosphat 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 Fludarabinphosphat mit einem bedeutsamen Risiko für teratogene Wirkungen beim Menschen in Zusammenhang gebracht werden (siehe Abschnitt 4.6).

Genotoxisches 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 tumorigenes 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



**Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung**

Fehlinjektion 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

- Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
- Natriumhydroxid
- 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

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der in Abschnitt 6.6 genannten Infusionslösungen wurde für 28 Tage im Kühlschrank (2-8 °C) unter Lichtschutz bzw. bei Raumtemperatur (20-25 °C), unabhängig vom Lichtschutz, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit grauem Chlorobutyl-Gummistopfen (mit Fluorpolymer-Beschichtung)

Packungsgrößen

1, 5 oder 10 Durchstechflasche(n) mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

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 (berechnet auf Basis der Körperoberfläche des Patienten) wird in eine Spritze aufgezogen.

Für eine intravenöse Bolusinjektion wird diese Dosis in 10 ml isotonischer (0,9 %) Natriumchloridlösung weiter verdünnt.

Alternativ kann für eine Infusion die erforderliche Dosis in 100 ml isotonischer (0,9 %) Natriumchloridlösung verdünnt und über eine Dauer von etwa 30 Minuten infundiert werden.

Prüfung vor der Anwendung

Die Lösung ist klar und farblos bzw. nahezu farblos. Sie muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Nur klare und farblose Lösungen ohne Partikel dürfen angewendet werden. Falls das Behältnis defekt ist, darf Fludarabin HEXAL nicht angewendet werden.

Handhabung und Beseitigung

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit Fludarabin HEXAL ausgeschlossen werden. Die Verfahren für eine ordnungsgemäße Handhabung gemäß den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel sind einzuhalten.

Bei der Handhabung und Zubereitung der Fludarabin HEXAL-Lösung ist Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Schutzhandschuhe und -brille zu tragen, um einen Kontakt mit der Substanz beim Zerschneiden der Durchstechflasche oder anderweitigem versehentlichen 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.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, verschüttete Mengen oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

74371.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Oktober 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig