

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fludarabin Actavis 50 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af flúdarabínfosfati.

1 ml af uppleystri lausn inniheldur 25 mg af flúdarabínfosfati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við langvinnu B-eitilfrumuhvítblæði (CLL) hjá sjúklingum með nægilegan beinmergsforða.

Aðeins skal nota Fludarabin Actavis sem fyrsta meðferðarvalkost hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm,

Rai stig III/IV (Binet stig C) eða Rai stig I/II (Binet stig A/B), þegar sjúklingurinn er með einkenni sem tengjast sjúkdómnum eða einkenni um versnun sjúkdóms.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fludarabin Actavis skal aðeins gefið af sérfræðingum með sérþekkingu í notkun æxlishefjandi lyfja.

Mælt er eindregið með að Fludarabin Actavis sé aðeins gefið í bláæð. Þótt sjálfsagt sé að gæta þess vandlega að lyfið berist ekki út fyrir æð, þá hafa slík tilvik ekki leitt til alvarlegra staðbundinna einkenna.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 25 mg af flúdarabínfosfati/m² líkamsyfirborðs daglega í 5 daga í röð.

Þetta er endurtekið á 28 daga fresti gefið í bláæð. Hvert hettuglas er þynnt með 2 ml af vatni fyrir stungulyf. Hver ml af upplausn inniheldur 25 mg af flúdarabínfosfati.

Þann skammt sem nota á (reiknaður út frá upplýsingum um líkamsyfirborð sjúklings) skal draga upp í sprautu.

Við notkun sem stök innspýting í bláæð skal þynna skammtinn með 10 ml af 0,9 % saltvatni.

Einnig má þynna þann skammt sem nota á með 100 ml af 0,9 % saltvatni og gefa í bláæð á u.þ.b. 30 mín. (sjá líka kafla 6.6).

Kjörmeðferðartími er ekki fyllilega ljós. Meðhöndlun er misjöfn og háð svörun meðferðarinnar og þoli fyrir lyfinu.

Ráðlagt er að gefa Fludarabin Actavis þar til svörun fæst (yfirleitt 6 meðferðarlotur) og síðan skal hætta meðferð með lyfinu.

Skert lifrastarfsemi

Ekki eru til gögn um notkun flúdarabínfosfats hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Fludarabin Actavis skal gefið með varúð og eingöngu eftir að hugsanlegur ávinningur hefur verið metinn gagnvart hugsanlegri áhættu hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlaga skal skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ef kreatínín úthreinsun er milli 30 og 70 ml/mín. skal minnka skammta um allt að 50%, og fylgjast að auki vel með blóðhag sjúklinga til að meta eitrunaráhrif. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.4.

Ekki á að gefa Fludarabin Actavis meðferð ef kreatínín úthreinsun er < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3).

Börn og unglingar yngri en 18 ára

Ekki er mælt með notkun Fludarabin Actavis fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri þar sem ekki er þekkt hversu öruggt og áhrifaríkt það er.

Aldraðir

Þar sem upplýsingar um notkun flúdarabíns hjá öldruðum (> 75 ára) eru af skornum skammti, skal gæta varúðar þegar þessir sjúklingar fá flúdarabín (sjá einnig kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir lyfinu eða einhverju hjálparefnum.
- Skert nýrnastarfsemi, kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.
- Ómeðhöndlað blóðlýsublóðleysi.
- Brjóstgjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Taugaskemmdir

Í skammtarannsóknnum hjá sjúklingum með bráðahvítblæði tengdist notkun flúdarabínfosfats í háum skömmtum alvarlegum einkennum frá taugakerfi, þ.m.t. blindu, meðvitundarleysi og dauða. Einkenni komu fram 21 til 60 dögum frá síðasta skammti. Þessi alvarlegu eitrunareinkenni á miðtaugakerfi sáust hjá 36% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með skömmtum sem voru u.þ.b. 4 sinnum hærri (96 mg/m²/dag í 5-7 daga) en ráðlagðir skammtar fyrir CLL. Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með skömmtum nálægt ráðlögðum skömmtum til meðferðar á CLL komu fram mjög sjaldgæf tilfelli (dá, krampar og æsingur) eða sjaldgæf tilfelli (rugl) alvarlegra eitrunaráhrifa á miðtaugakerfi (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um taugaskemmdir sem hafa komið fram fyrr eða síðar en þær komu fram í klínískum rannsóknum.

Ekki er vitað hvaða áhrif langvarandi gjöf flúdarabínfosfats hefur á miðtaugakerfi. Þó hafa sjúklingar í nokkrum rannsóknum þolað ráðlagða skammta, jafnvel í tiltölulega langan meðferðartíma, þar sem allt að 26 meðferðarlotur voru gefnar.

Fylgjast skal náið með aukaverkunum á taugakerfi hjá sjúklingum.

Almennt heilsuleysi

Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá veikburða sjúklingum og meta skal vandlega hugsanlegan ávinning gegn áhættu. Þetta á sérstaklega við um sjúklinga með alvarlega bælingu á mergstarfsemi (blóðflagnafæð, blóðleysi og/eða kyrningafæð), ónæmisbrest eða sjúklinga með sögu um tækifærissýkingar.

Beinmergsbæling

Greint hefur verið frá alvarlegri mergbælingu, aðallega blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð hjá sjúklingum eftir notkun flúdarabínfosfats. Í I. stigs rannsóknum á gjöf í æð hjá sjúklingum með föst æxli, var miðgildistími að lágmarksfjölda kyrninga 13 dagar (á bilinu 3-25 dagar) og 16 dagar fyrir blóðflögur (á bilinu 2-32 dagar). Flestir sjúklinganna höfðu skerta blóðmynd við upphaf sjúkdómsins, annaðhvort vegna sjúkdómsins eða fyrri meðhöndlunar með mergbælandi lyfjum. Uppsöfnuð mergbæling getur komið fram. Þótt mergbæling af völdum krabbameinslyfja sé oft afturkræf, á að fylgjast nákvæmlega með blóðhag sjúklinga sem fá flúdarabínfosfat.

Fludarabin Actavis er öflugt æxlishefjandi lyf með alvarlegum eituraukaverkunum. Fylgjast skal nákvæmlega með merkjum um almenna eitrun og eitrun á blóðmynd hjá sjúklingum sem eru í meðferð. Reglubundið eftirlit með blóðkornatalningu er nauðsynlegt til að hægt sé að greina blóðskort, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð.

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik af vanþroska þriggja gerða beinmergsfrumna eða frumubrests sem leiðir til blóðfrumnafæðar hjá fullorðnum sjúklingum, sem stundum leiðir til dauða. Tímabil klínískt marktækrar frumufæðar í þeim tilvikum sem þau hafa verið tilkynnt, er frá um það bil 2 mánuðum til um það bil 1 árs. Þessi tilvik hafa komið fram bæði hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir og ómeðhöndluðum sjúklingum.

Það gildir um flúdarabínfosfat eins og önnur frumuhemjandi lyf að sýna þarf varkárni þegar frekari blóðmyndandi stofnfrumusöfnun er fyrirhuguð.

Viðbrögð græðlings gegn hýsli tengd blóðgjöf

Viðbrögð græðlings gegn hýsli (graft-versus host) eftir blóðgjöf (viðbrögð ónæmiseitilfrumnagjafa gegn hýsli) hafa sést hjá sjúklingum á flúdarabínfosfati eftir gjöf á blóði sem ekki hefur verið geisla-meðhöndlað. Oft hefur verið tilkynnt um sjúklinga sem hafa dáíð af völdum þessa.

Því á eingöngu að gefa sjúklingum sem þurfa á blóðgjöf að halda, og eru á eða hafa fengið Fludarabin Actavis, geislameðhöndlað blóð til að lágmarka áhættuna.

Húðkrabbamein

Hjá nokkrum sjúklingum hefur verið greint frá afturkræfri versnun á húðkrabbameini, versnun sjúkdómsins og einnig nýjum tilvikum húðkrabbameina, meðan á flúdarabínfosfat meðferð stendur eða eftir að henni lýkur.

Æxlislýsuheilkenni

Greint hefur verið frá æxlislýsuheilkenni við flúdarabínfosfat meðferð hjá CLL sjúklingum með útbreidd æxli. Þar sem áhrif Fludarabin Actavis geta komið fram innan viku frá gjöf, skal gæta varúðar hjá þeim sjúklingum sem eru í hættu á myndun þessa aukakvilla.

Sjálfsnæmissjúkdómar

Óháð fyrri sjúkrasögu um sjálfsnæmissjúkdóma eða jákvæðum niðurstöðum Coombs prófs hefur lífshættulegum sjálfsnæmisviðbrögðum, sem stundum hafa leitt til dauða, verið lýst (t.d. sjálfsnæmis-blóðlýsublóðleysi, sjálfsnæmisblóðflagnafæð, blóðflagnafæðarpurpuri, blöðrusótt, Evans heilkenni) (sjá kafla 4.8) við eða eftir meðhöndlun með flúdarabínfosfati. Við endurmeðhöndlun með flúdarabínfosfati fékk meirihluti sjúklinga, sem fengið höfðu blóðlýsublóðleysi, endurupptöku sjúkdómsins.

Fylgjast skal vel með einkennum blóðlýsu hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með Fludarabin Actavis.

Það er ráðlagt að hætta meðferð með Fludarabin Actavis þegar blóðlýsa greinist.

Algengasta meðferð við sjálfsnæmisblóðlýsublóðleysi er blóðgjöf (geislameðhöndlað blóð, sjá að framan) og gjöf barkstera.

Skert nýrnastarfsemi

Heildarúthreinsun úr líkamanum á aðal umbrotsefninu í plasma 2F-ara-A er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun, sem bendir til mikilvægis nýrnaútskilnaðar við brotthvarf efnisins. Sjúklingar með minnkaða nýrnastarfsemi sýndu aukna útsetningu í líkamannum í heild (AUC fyrir 2F-ara-A). Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun undir 70 ml/mín.).

Gefa á flúdarabín með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun er milli 30 og 70 ml/mín.), skal minnka skammta um allt að 50%, og fylgjast náið með sjúklingnum (sjá kafla 4.2). Ekki skal gefa flúdarabín ef kreatínín úthreinsun er <30 ml/mín. (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Gæta skal varúðar við notkun Fludarabin Actavis hjá öldruðum sjúklingum (> 75 ára) þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þessa sjúklinga.

Mæla skal kreatínín úthreinsun hjá sjúklingum 65 ára og eldri fyrir upphaf meðferðar, sjá „skert nýrnastarfsemi“ og kafla 4.2.

Börn og unglingar undir 18 ára aldri

Engin gögn eru tiltæk um notkun flúdarabínfosfats hjá börnum og unglingum. Meðhöndlun með Fludarabin Actavis er ekki ráðlögð handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.

Meðganga

Ekki skal nota Fludarabin Actavis á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (t.d. lífshættulegt ástand, enginn öruggari valkostur sé fyrir hendi án þess að dregið sé úr notagildi meðferðar, ekki sé hægt að komast hjá meðferð). Hætta er á skaðlegum áhrifum á fóstur (sjá kafla 4.6 og 5.3). Læknar sem ávísa lyfinu eiga ekki að ákveða notkun nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg hætta fyrir fóstrið.

Konur eiga að forðast þungun meðan á meðferð með flúdarabín stendur. Gera verður konum á barneignaraldri grein fyrir hugsanlegri hættu fyrir fóstur.

Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri og frjóir karlar eiga að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðhöndlun lýkur (sjá kafla 4.6).

Bólusetningar

Forðast skal bólusetningu með lifandi bóluefni meðan á meðferð með Fludarabin Actavis stendur og eftir hana.

Möguleikar á endurtekinni meðferð eftir upphaflegu flúdarabín meðferðina

Forðast skal að skipta yfir í klórambúvíl meðferð hjá þeim sem byrjuðu á Fludarabin Actavis meðferð en svöruðu henni ekki, þar sem flestir sjúklingar sem hafa verið ónæmir fyrir flúdarabínfosfati hafa einnig sýnt ónæmi gegn klórambúvíli.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml eftir blöndun, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klíniskri rannsókn þar sem flúdarabínfosfat var gefið sjúklingum með þrálátt langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) á sama tíma og pentóstatín (deoxýcóformýcín) kom fram óviðunandi há tíðni eiturvekana frá lungum sem leiddu til dauða. Því á ekki að nota Fludarabin Actavis á sama tíma og pentóstatín.

Dípyramídól og önnur lyf sem hamla frásogi adenósíns geta dregið úr meðferðaráhrifum flúdarabínfosfats.

Klínískar rannsóknir og *in vitro* tilraunir við gjöf flúdarabíns ásamt cýtarabíni, sýndu hækkadan innanfrumu hámarksstyrk og aukna útsetningu Ara-CTP (virkt niðurbrotsefni cýtarabíns) innanfrumu í hvítblæðisfrumum. Þetta hafði engin áhrif á styrk Ara-C í plasma og brotthvarfshraða Ara-CTP.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Forklínískar upplýsingar úr rannsóknum á rottum sýndu að flúdarabín og/eða umbrotsefni þess bárust yfir fylgju. Niðurstöður úr rannsóknum á skaðleg áhrif á fósturvísa þegar rottum og kanínum var gefið lyfið í bláæð bentu til fósturvísadauða og hættu á vansköpunum við lækningarlega skammta (sjá kafla 5.3).

Upplýsingar um notkun flúdarabíns á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru mjög takmarkaðar.

Ekki skal nota flúdarabín á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (t.d. lífshættulegt ástand, enginn öruggari valkostur sé fyrir hendi án þess að dregið sé úr notagildi meðferðar, ekki sé hægt að komast hjá meðferð). Hætta er á að flúdarabín hafi skaðleg áhrif á fóstur. Læknar sem ávísa lyfinu eiga ekki að ákveða notkun nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstrið.

Gera verður konum á barneignaraldri grein fyrir hugsanlegri hættu fyrir fóstur.

Bæði karlar og konur, sem stunda kynlíf, eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort lyfið eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk.

Forklínískar upplýsingar sýna að flúdarabínfosfat og/eða umbrotsefni þess berast frá blóði í mjólk.

Vegna hættu á alvarlegum aukaverkunum af völdum flúdarabíns hjá brjóstmylkingum mega konur með börn á brjósti ekki nota flúdarabín.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni sjúklings til aksturs eða notkunar véla.

Fludarabín Actavis getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem þreyta, máttleysi, æsingur, krampar og sjóntruflanir hafa komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar eru m.a. mergbæling (daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi), sýkingar þ.á m. lungnabólga, hósti, hiti, þreyta, slappleiki, ógleði, uppköst og niðurgangur. Aðrar aukaverkanir sem algengt er að tilkynnt er um eru m.a. munnbólga, slímbólga, vanlíðan, lystarleysi, bjúgur, kuldahrollur, úttaugakvilli, sjóntruflanir og útbrot. Alvarlegar tækifærissýkingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flúdarabínfosfati. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll vegna alvarlegra aukaverkana.

Taflan hér að neðan sýnir aukaverkanir samkvæmt MedDRA flokkunarkerfi eftir líffærakerfum. Tíðnin er byggð á gögnum úr klínískum rannsóknum, án tillits til orsakasambands við fludarabín. Mjög sjaldgæfar aukaverkanir eru að mestu leyti fengnar frá reynslu eftir markaðssetningu.

Líffærakerfi	Mjög algengar >1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar/ tækifærissýkingar (þ.m.t. endur- virkjun á veirum sem legið hafa í dvala, t.d. framsækinn fjölhreiðra hvít- frumnaheilakvilli (progressive multifocal leuco- encephalopathy), Herpes zoster veira, Epstein- Barr veira), lungnabólga			Eitilæxlunar- truflun (EBV- tengd)	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Mergmisproski og bráðakyrn- ingahvítblæði (tengt fyrri, samhliða eða eftirmeðferð með alkýlerandi efnum, tópóísómerasa- hemlum eða geislun)			
Blóð og eitlar	Daufkyrninga- fæð, blóðleysi, blóðflagnafæð	Mergbæling			
Ónæmiskerfi			Sjálfsnæmis- sjúkdómar (þ.m.t. sjálfsnæmis blóð- lýsublóðleysi, Evans heilkenni, blóðflagnafæðar -purpuri, áunnin dreyrasýki, blöðrusótt		

Efnaskipti og næring		Lystarstol	Æxlislýsu-heilkenni (þ.m.t. nýrnabilun, efnaskiptablóðsýring, blóðkalíumhækkun, blóðkalsíumlækkun, þvagsýrudreyri, blóð í þvagi, nýrnasteinar, hækkun á fosfati í blóði)		
Taugakerfi		Úttaugakvilli	Rugl	Dauðadá, krampar, æsingur	Heila-blæðing
Augu		Sjóntruflanir		Blinda, sjóntaugaproti, sjóntaugakvilli	
Hjarta				Hjartabilun, hjartsláttartruflanir	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti		Eituráhrif á lungu (þ.m.t. bandvefsaukning í lungum, lungnabólga, andnauð)		Lungna-blæðing
Meltingarfæri	Uppköst, niðurgangur, ógleði	Munnbólgur	Blæðingar í meltingarfærum, óeðlileg breyting á ensíumum í briskirtli		
Lifur og gall			Óeðlileg þéttni lifrarendíma		
Húð og undirhúð		Útbrot		Húðkrabbamein, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis (Lyell's heilkenni)), Steven Johnson's heilkenni	
Nýru og þvaghæri					Blæðandi blöðrubólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, þreyta, þróttleysi	Bjúgur, slímbólga, kuldahrollur, lasleiki			

Notuð er sú MeDRA flokkun sem helst á við til að lýsa viðkomandi aukaverkun. Samheiti eða tengd viðbrögð eru ekki skráð, en það ætti einnig að taka tillit til þeirra.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

4.9 Ofskömmun

Stórir skammtar af flúdarabínfosfati hafa verið tengdir varanlegum eituráhrifum á miðtaugakerfið sem geta lýst sér sem síðkomin blindi, meðvitundarleysi og dauði. Einnig tengjast háir skammtar alvarlegri blóðflagnafæð og daufkyrningafæð vegna mergbælingar. Það er ekkert þekkt sértækt móteitur við ofskömmun flúdarabínfosfats. Meðferðin felst í stöðvun meðferðar og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólíti. ATC flokkur: L 01 B B 05.

Fludarabin Actavis inniheldur flúdarabínfosfat, vatnsleysanlega flúoreraða núkleótíða hliðstæðu veirusýkingalyfsins vídarabín, 9-beta-D-arabínófuránósýladenín (ara-A), sem er tiltölulega stöðugt gagnvart afamíneringu af völdum adenósíns deamínasa.

Flúdarabínfosfat affosfórást hratt í 2F-ara-A, sem er tekið upp af frumum og fosfórást aftur innan frumna vegna áhrifa deoxýcýtidínkínasa. Við það myndast virka þrífosfatíð 2F-ara-ATP. Þetta umbrotsefni bælir ríbónúkleótíð redúktasa, DNA pólymerasa alfa/delta og epsilon, DNA prímasa, DNA lígasa og þar með DNA nýmyndun. Þá verður einnig að hluta hömlun á RNA pólymerasa II sem dregur úr nýmyndun próteina.

Þrátt fyrir að verkun 2F-ara-ATP sé ekki að fullu þekkt, er álitíð að verkun á DNA, RNA og próteinnýmyndun eigi þátt í hindrun á frumuvexti, þar af er bæling á nýmyndun DNA mikilvægust. Þá sýna *in vitro* rannsóknir að útsetning CLL eitilfrumna fyrir 2F-ara-A veldur víðtækri DNA sundrun og stýrðum frumudauða.

Eftirfarandi niðurstöður sáust í 3. stigs rannsókn á sjúklingum með langvinnt ómeðhöndlað B-eitilfrumuhvítblæði, þegar borin var saman flúdarabínfosfat meðferð hjá 195 sjúklingum og klórambúcíll meðferð hjá 199 sjúklingum (40 mg/m² 4 sinnum í viku): Eftir fyrstu meðhöndlun með flúdarabínfosfati samanborið við klórambúcíll var heildarsvörunartíðni tölfræðilega marktækt hærri og algjör svörunartíðni einnig (61,1% gegn 37,6% og 14,9% gegn 3,4%, í þessari röð); fyrir sjúklinga í flúdarabínfosfat hópnum var svörunin tölfræðilega marktækt lengri (19 gegn 12,2 mánuðum) og einnig sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn tók að versna (17 gegn 13,2 mánuðir). Meðallifun beggja sjúklingahópanna var 56,1 mánuðir fyrir flúdarabínfosfat og 55,1 mánuðir fyrir klórambúcíll, einnig var sýnt fram á ómarktækan mun á hæfnisástandi. Hlutfall sjúklinga sem greindi frá eiturverkunum var sambærilegur hjá sjúklingunum sem fengu flúdarabínfosfat (89,7%) og hjá klórambúcíll sjúklingunum (89,9%). Þrátt fyrir að munurinn á heildartíðni eituráhrifa á blóð væri ekki marktækur á milli þessara tveggja meðferðarhópa, var marktækt hærri hlutfall sjúklinga á flúdarabínfosfati sem fékk eituráhrif á hvít blóðkorn ($p=0,0054$) og eituráhrif á eitilfrumur ($p=0,0240$) heldur en sjúklingar sem voru á klórambúcílli. Sá hluti sjúklinga sem fékk ógleði, uppköst og niðurgang var marktækt lægri hjá flúdarabínfosfat sjúklingunum ($p<0,0001$, $p<0,0001$ og $p=0,0489$, í þessari röð) heldur en hjá klórambúcíll sjúklingunum. Einnig var sjaldnar greint frá eituráhrifum á lifur ($p=0,0487$) hjá sjúklingum í flúdarabínfosfat hópnum heldur en í klórambúcíll hópnum.

Sjúklingar sem upphaflega svara flúdarabínfosfati eiga möguleika á því að svara aftur flúdarabínfosfat einlyfjameðferð.

Slembirannsókn á flúdarabínfosfati samanborið við cýklófosfamíð, adríamýcín og prednisón (CAP) á 208 sjúklingum með CLL Binet stig B eða C gaf eftirfarandi niðurstöður hjá undirhópi 103 sjúklinga sem áður höfðu verið meðhöndlaðir: Heildarsvörunartíðni og svörunartíðni að sjúkdómshléi var hærri með flúdarabínfosfati en með CAP (annars vegar 45% samanborið við 26% og 13% samanborið við 6%). Svörunartími og tíðni almenns lifunartíma var sá sami með flúdarabínfosfati og með CAP. Innan þess 6 mánaða meðferðartíma sem ákveðinn var, var fjöldi dauðsfalla 9 með flúdarabínfosfati samanborið við 4 með CAP.

Frekari greining á niðurstöðum, sem aðeins tók til fyrstu 6 mánaða meðferðar, sýndu mun á milli lífunarferla flúdarabínfosfats og CAP, CAP í hag, í þeim undirhópi sjúklinga með Binet stig C sem höfðu áður fengið meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf flúdarabíns (2F-ara-A) í plasma og í þvagi.

Lyfjahvörf flúdarabíns (2F-ara-A) hafa verið rannsökuð eftir hraða staka innspýtingu í bláæð (bolus), innrennsli í æð í stuttan tíma og eftir stöðugt innrennsli flúdarabínfosfats (flúdarabínfosfat, 2F-ara-AMP).

2F-ara-AMP er vatnsleysanlegt forlyf, sem affosfórást hratt og mikið hjá mönnum í núkleósíðinn flúdarabín (2F-ara-A). Eftir einn 25 mg 2F-ara-AMP/m² skammt gefið krabbameinssjúklingum sem innrennsli á 30 mín. næst 3,5 - 3,7 míkróm meðaltals hámarksstyrkur 2F-ara-A í plasma við lok innrennslis. Samsvarandi 2F-ara-A styrkur eftir fimmta skammt sýna hóflega uppsöfnun með 4,4 - 4,8 míkróm meðaltals hámarksstyrk við lok innrennslis. Við 5 daga meðferðarlotu jókst lágmarksstyrkur 2F-ara-A í plasma u.þ.b tvöfalt. Hægt er að útiloka uppsöfnun á 2F-ara-A eftir nokkrar meðferðarlotur. Brotthvarf virka efnisins, eftir að hámarksstyrk var náð í plasma, er í þremur útskilnaðarþrepum með byrjunarhelmingunartíma um 5 mín., millihelmingunartímann 1-2 klst. og lokahelmingunartíma um 20 klst.

Innri rannsókn á lyfjahvörfum 2F-ara-A sýndi 79 ± 40 ml/mín./m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/mín./kg) heildarplasmaúthreinsun (CL) að meðaltali og 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg) meðaltalsdreifirúmmál (V_{ss}). Niðurstöður sýndu mikinn breytileika á milli einstaklinga. Plasmabéttni 2F-ara-A og flatarmál undir plasmabéttnerfi/tíma (AUC) jókst línulega með skammti. Helmingunartími, plasmaúthreinsun og dreifirúmmál voru hins vegar stöðug óháð skammti, sem bendir til línulegrar skammtafylgni.

Frumuhemjandi áhrif flúdarabínfosfats á daufkyrningafæð og breytingar á blóðkornagildum sýna að hömlun blóðmyndunar er háð skömmtum.

Brotthvarf 2F-ara-A er að mestu leyti með nýrnaútskilnaði. 40 - 60% af skammti gefnum í æð skilst út með þvagi. Þyngdarjafnvægisrannsóknir á dýrum á ³H-2F-ara-AMP sýndu að allt merka lyfið skilst út með þvagi. Annað umbrotsefni, 2-F-ara-hýpoxantín, sem er aðalumbrotsefnið í hundum, sést í litlum mæli hjá mönnum. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi hafa minnkaða heildarúthreinsun, sem leiðir til þess að minnka þarf skammta.

In vitro rannsóknir á plasmapróteinum manna sýndu óverulega tilhneigingu 2F-ara-A til próteinbindingar.

Lyfjahvörf flúdarabínþrífosfats í frumum.

2F-ara-A flyst á virkan hátt inn í hvítblæðisfrumur þar sem það endurfosfórást í einfosfat og síðar í tví- og þrífosfat. Þrífosfatið 2F-ara-ATP er aðal innanfrumu umbrotsefnið og það eina sem vitað er að hefur frumuhemjandi verkun. Hámarksþéttni 2F-ara-ATP í hvítblæðiseitilfrumum CLL sjúklinga náðist að meðaltali eftir 4 klst. Umtalsverður breytileiki er til staðar með meðaltals hámarksstyrk u.þ.b. 20 míkróm. Styrkur 2F-ara-ATP í hvítblæðisfrumum er alltaf umtalsvert hærra en hámarksþéttni 2F-ara-A í plasma, sem bendir til uppsöfnunar í markfrumum. Ræktun hvítblæðiseitilfrumna *in vitro* sýndi línulegt samband milli áhrifa utanfrumu 2F-ara-A útsetningu (afleiða af 2F-ara-A styrk og lengd ræktunar) og innihaldi innanfrumu 2F-ara-ATP. Brotthvarf 2F-ara-A úr markfrumum sýndi helmingunartímana 15 og 23 klst. að meðaltali.

Það hefur ekki verið sýnt marktækt fram á sambengi milli lyfjahvarfa 2F-ara-A og virkni lyfsins hjá krabbameinssjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á bráðum eitúráhrifum olli einstakur skammtur af flúdarabínfosfati, sem var u.þ.b. tvöfalt hærri en lækningaskammtar, alvarlegum eitrunareinkennum eða dauða. Eins og við má búast af frumuhemjandi lyfi urðu beinmergur, eitlar, slímhimnur í meltingarvegi, nýru og kynfæri karla fyrir áhrifum.

Almennar rannsóknir á eitúráhrifum sýna að eftir endurtekna gjöf flúdarabínfosfats yfir þröskuldsskammta koma einnig fram áhrif á hraðvaxta vef eins og við mátti búast.

Alvarleiki formfræðilegra breytinga jókst við aukna skammta og lengingu meðferðar.

Breytingarnar sem sáust voru almennt metnar afturkræfar. Í aðalatriðum sýnir notkun flúdarabínfosfats til lækninga hjá mönnum svipuð eitrunarhvörf, þótt aðrar aukaverkanir svo sem eitúráhrif á taugakerfi, sjáist hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður rannsókna á eiturvekun á fósturvísu dýra benda til þess að flúdarabínfosfat sé vansköpunarvaldur. Sé litið til þess hve stutt er á milli þess skammts sem veldur vansköpun í dýrum og lækningaskammts hjá mönnum, og skyldleika við aðra andmetabólíta sem gert er ráð fyrir að hafi áhrif á þroska, þá fylgir raunhæf hætta á vansköpun hjá mönnum við notkun á flúdarabínfosfati til lækninga (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Sýnt hefur verið fram á að flúdarabínfosfat örvar breytingar á litningum í *in vitro* tilraunum á frumumyndun, veldur skemmdum á DNA í tilraunum með “sister chromatoid exchange” og eykur líkurnar á smákjörnum í músum (*in vivo*), á meðan það olli ekki stökkbreytingum á genum í tilraunum og var neikvætt í “dominant lethal test” á karlkyns músum. Þar af leiðandi hefur verið sýnt fram á að lyfið veldur stökkbreytingum í líkamsfrumum en ekki sannanlega í kynfrumum.

Þekkt áhrif flúdarabínfosfats á DNA-stigi og niðurstöður rannsókna á stökkbreytingum leiða líkur að því að efnið sé krabbameinsvaldandi. Það hafa ekki verið framkvæmdar dýratilraunir sem gætu beinlínis staðfest þetta þar sem grun um aukna áhættu á öðru krabbameini eftir flúdarabínfosfat meðferð er einungis hægt að kanna með faraldursfræðilegum rannsóknum.

Samkvæmt niðurstöðum dýratilrauna, þar sem flúdarabínfosfat var gefið í bláæð, er ekki að vænta umtalsverðar staðbundinnar ertingar á stungustað. Jafnvel eftir mistök við gjöf lyfsins hefur ekki sést umtalsverð staðbundin erting eftir gjöf vatnslausnar með 7,5 mg flúdarabínfosfati/ml fram hjá æð, í slagæð eða í vöðva.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannítól.

Natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi við önnur lyf en þau sem talin eru upp í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas:

4 ár.

Eftir uppleysingu:

Eftir þynningu með vatni fyrir stungulyf hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins í 8 klst. við $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ og $60\% \pm 5\%$ rakastig og í 7 daga við $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust eftir uppleysingu er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Eftir uppleysingu og þynningu, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri (tegund I) með brómóbútýl gúmmítappa og málmhettu (ál) með pólýprópýlenskífu. Hettuglasinu verður pakkað með eða án hlífðarumbúða úr plasti.

Pakkningastærðir

1 x 50 mg hettuglas
5 x 50 mg hettuglas

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Upplausn

Fludarabin Actavis skal þynnt fyrir gjöf í æð með dauðhreinsuðu vatni fyrir stungulyf, að viðhafðri smitgát. Þegar lyfið er leyst upp með 2 ml af dauðhreinsuðu vatni fyrir stungulyf, skal duftið vera algjörlega leyst upp innan 15 sekúnda. Hver ml lausnarinnar inniheldur 25 mg af flúdarabínfosfati, 25 mg af mannitóli og natríumhýdroxíð til að stilla pH að 7,7. Í fullbúinni lausn er pH 7,2-8,2.

Þynning

Skammturinn sem á að nota (reiknað út frá líkamsyfirborði sjúklingsins) er dreginn upp í sprautu. Þessi skammtur er þynntur frekar með 10 ml af 0,9% natríum klóríði fyrir stakan skammt í bláæð. Hins vegar er skammturinn sem á að nota þynntur með 100 ml af natríum klóríði fyrir innrennsli (sjá kafla 4.2).

Skoðun fyrir notkun

Uppleyst lausn er tær og litlaus. Skoðið útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins á að nota tærar lausnir án agna. Fludarabin Actavis á ekki að nota séu umbúðirnar skemmdar.

Meðhöndlun og förgun

Konur sem eru barnshafandi eiga ekki að meðhöndla Fludarabin Actavis.

Fylgja á reglum um rétta meðhöndlun æxlishefjandi lyfja.

Gæta skal varúðar við meðhöndlun og blöndun Fludarabin Actavis lausnar.

Ráðlagt er að nota gúmmíhanska og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaða ef glas brotnar eða annað óhapp verður. Ef lausnin berst á húð eða slímhúð skal þvo svæðið vel með sápu og vatni.

Ef lausnin berst í augu á að skola með miklu vatni. Forðast skal að anda lyfinu að sér.

Lyfið er einungis einnota. Farga á öllum ónotuðum lyfjaleifum og rusli samkvæmt reglum um meðferð og förgun krabbameinslyfja.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07/029/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. mars 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

6. október 2011.