

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fludarabin Actavis 25 mg/ml stungulyfs- eða innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af stungulyfs- eða innrennslisþykkni, lausn inniheldur 25 mg af flúdarabínfosfati.

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 50 mg af flúdarabínfosfati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs- eða innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða nánast litlaus lausn, pH 7,3-7,7.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Aðeins skal nota flúdarabín sem fyrsta meðferðarvalkost hjá fullorðnum 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

Skammtar

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. Þann skammt sem nota á (reiknaður út frá upplýsingum um líkamsyfirborð sjúklings) skal draga upp í sprautu. Við notkun sem stök inndæling í bláæð skal þynna skammtinn með 10 ml af 0,9 % natríumklóríði. Einnig, við notkun sem innrennsli í bláæð má þynna þann skammt sem nota á með 100 ml af 0,9 % natríumklóríði og gefa í bláæð á u.þ.b. 30 mín. (sjá líka kafla 6.6).

Meðferðartími er háður svörun meðferðarinnar og þoli fyrir lyfinu. Gefa skal CLL sjúklingum flúdarabín þar til besta svörun fæst (algert sjúkdómshlé eða að hluta til, yfirleitt 6 meðferðarlotur) og síðan skal hætta meðferð með lyfinu.

Sérstakir sjúklingahópar

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 kafla 4.4).

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

Skert lifrarstarfsemi

Ekki eru til gögn um notkun flúdarabíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Flúdarabín skal gefið með varúð hjá þessum sjúklingahópi. Sjá einnig kafla 4.4.

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun flúdarabíns hjá börnum yngri en 18 ára. Ekki er mælt með notkun flúdarabíns hjá börnum.

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).

Hjá sjúklingum eldri en 65 ára skal mæla kreatínín úthreinsun áður en meðferð hefst (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ og kafla 4.4).

Lyfjagjöf

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

Eindregið er mælt með því að flúdarabín sé aðeins gefið í bláæð. Ekki hefur verið greint frá neinum alvarlegum staðbundnum aukaverkunum í þeim tilvikum þar sem flúdarabín var gefið utan æðar (paravenously). Hins vegar verður að forðast óviljandi gjöf utan æðar.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Skert nýrnastarfsemi, kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.
- Ómeðhöndlað blóðlýsublóðleysi.
- Brjóstagjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Beinmergsbæling

Greint hefur verið frá alvarlegri beinmergsbælingu, aðallega blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð hjá sjúklingum eftir notkun flúdarabínfosfats. Í I. stigs rannsóknum á gjöf í bláæð hjá fullorðnum 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 beinmergsbælandi lyfjum.

Uppsöfnuð beinmergsbæling getur komið fram. Þótt beinmergsbæling af völdum krabbameinslyfja sé oft afturkræf, á að fylgjast nákvæmlega með blóðhag sjúklinga sem fá flúdarabínfosfat.

Flúdarabínfosfat er öflugt æxlishefjandi lyf með alvarlegum eituraukaverkunum. Fylgjast skal nákvæmlega með merkjum um eitrunverkun, jafnt í blóðmynd sem og annars staðar, hjá sjúklingum sem eru í meðferð. Mælt er með reglubundnu eftirliti með blóðkornafjölda 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 hjá ómeðhöndluðum sjúklingum.

Það gildir um flúdarabínfosfat eins og önnur frumueyðandi (cytotoxic) lyf að sýna þarf varkárni þegar frekari blóðmyndandi stofnfrumusöfnun er fyrirhuguð.

Sjálfsnæmissjúkdómar

Óháð fyrri sjúkrasögu um sjálfsnæmissjúkdóma eða niðurstöðum Coombs prófs, hefur lífshættulegum sjálfsnæmisviðbrögðum, sem stundum hafa leitt til dauða, verið lýst (sjá kafla 4.8) við eða eftir meðhöndlun með flúdarabínfosfati. Meirihluti sjúklinga sem fékk blóðlýsublóðleysi fékk aftur blóðlýsu þegar meðferð með flúdarabínfosfati var hafin á ný.

Fylgjast skal grannt með einkennum blóðlýsu hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með flúdarabínfosfati.

Mælt er með að hætta meðferð með flúdarabínfosfati þegar blóðlýsa greinist. Algengasta meðferð við sjálfsnæmisblóðlýsublóðleysi er blóðgjöf (geislameðhöndlað blóð, sjá að framan) og gjöf barkstera.

Taugaskemmdir

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

Fylgjast skal náð með aukaverkunum á taugakerfi hjá sjúklingum.

Í skammtarannsóknum hjá sjúklingum með bráðahvítblæði tengdist notkun flúdarabínfosfats í háum skömmtum í bláæð alvarlegum einkennum frá taugakerfi, þ.m.t. blindu, dái 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/sólarhring í 5-7 daga) en ráðlagðir skammtar. 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.

Notkun flúdarabíns getur verið tengd hvítfrumuheilakvilla (leucoencephalopathy (LE)), bráðum eitrunarhvítfrumnaheilakvilla (acute toxic leucoencephalopathy (ATL)), eða síðbúnum afturkræfum hvítfrumnaheilakvilla (reversible posterior leucoencephalopathy syndrome (RPLS)). Eftirfarandi getur gerst:

- ef ráðlagður skammtur er gefinn
 - þegar flúdarabín er gefið í framhaldi af, eða samhliða lyfjum sem tengjast LE, ATL eða RPLS,
 - eða þegar flúdarabín er gefið sjúklingum með aðra áhættuþætti eins og fyrir þá sem eru í geislum á heila eða líkama, blóðfrumuskriptum (hematopoietic cell transplantation), með aukaverkanir eftir stofnfrumu- eða beinmergsskipti (graft versus host disease), skert nýrnastarfsemi, eða heilaskemmd vegna lifrabilunar (hepatic encephalopathy).
- ef meira en ráðlagður skammtur er gefinn.

Einkenni LE, ATL eða RPLS geta verið höfuðverkur, ógleði og uppköst, krampar, sjóntruflanir, þ.m.t. tap á sjón, breytt hugarástand og taugafræðilegur einbeitingaskortur (focal neurological deficits).

Aðrar aukaverkanir geta verið sjóntaugabólga og sjóntaugarþroti, rugl, svefndrungi, æsingur, helftarveiklun (paraparesis)/útlimalömunarsnertur (quadripareisis) í öllum fjórum útlimum, vöðvakrampar og þvagleki.

LE/ATL/RPLS getur verið óafturkræft, lífshættulegt eða banvænt.

Þegar grunur leikur á LE, ATL eða RPLC skal hætta meðferð með flúdarabíni. Fylgjast skal með sjúklingum og þeir settir í heilamyndatöku, helst MRI. Ef greining er staðfest skal alfarið hætta meðferð með flúdarabíni.

Æxlislýsuheilkenni

Greint hefur verið frá æxlislýsuheilkenni hjá CLL sjúklingum með útbreidd æxli. Þar sem áhrif flúdarabínfosfat geta komið fram strax á fyrstu viku meðferðar, skal gæta varúðar hjá þeim sjúklingum sem eru í hættu að fá þennan fylgikvilla. Sjúkrahúsinnlögn getur verið ráðleg hjá þessum sjúklingum í fyrstu meðferðarloftu.

Hýsilsótt (graft versus host disease) sem tengist blóðgjöf

Hýsilsótt (graft-versus host) eftir blóðgjöf (viðbrögð ónæmiseitilfrumna sem gefnar hafa verið gegn hýsli) hafa sést hjá sjúklingum í meðferð með flúdarabínfosfati eftir gjöf á blóði sem ekki hefur verið geislameðhöndlað. Oft hefur verið tilkynnt um banvænar afleiðingar af þessum sjúkdómi. Því á eingöngu að gefa sjúklingum sem þurfa á blóðgjöf að halda og eru á eða hafa fengið flúdarabínfosfat, geislameðhöndlað blóð til að lágmarka hættu á hýsilsótt í tengslum við blóðgjöf.

Húðkrabbamein

Hjá nokkrum sjúklingum hefur verið greint frá versnun eða endurkomu vefjaskemmda vegna húðkrabbameins og einnig nýjum tilvikum húðkrabbameina, meðan á flúdarabínfosfat meðferð stendur eða eftir að henni lýkur.

Almennt heilsuleysi

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

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 líkamanum 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).

Skert lifrarstarfsemi

Flúdarabínfosfat skal nota með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna hættu á lifrareitrun. Flúdarabínfosfat á einungis að gefa ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Fylgjast skal vandlega með þessum sjúklingum vegna merkja um aukna eitrun og breyta á skömmtum eða hætta meðferð, ef við á. Sjá einnig kafla 4.2.

Aldraðir

Gæta skal varúðar við notkun flúdarabínfosfats hjá öldruðum sjúklingum (> 75 ára) þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun flúdarabínfosfats hjá þessum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.2).

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

Meðganga

Ekki skal nota flúdarabínfosfat 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 flúdarabín nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg hættu 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 karlmenn 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 flúdarabínfosfati stendur og eftir hana.

Möguleikar á endurtekinni meðferð eftir upphaflegu flúdarabín meðferðina

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

Hjálprefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml eftir blöndun, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

Klínískar rannsóknir og *in vitro* tilraunir við gjöf flúdarabíns ásamt cýtarabíni, sýndu hækkaðan 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 brjóstgjöf

Frjósemi

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

Kynferðislega virkir karlmenn og konur á barneignaraldri, eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

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 kaninum var gefið lyfið í bláæð bentu til fósturvísadauda 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.

Brjóstgjöf

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

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

Vegna hættu á alvarlegum aukaverkunum af völdum flúdarabíns hjá brjóstmylkingum mega konur með barn á brjósti ekki nota flúdarabín (sjá kafla 4.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Flúdarabínfosfat getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem t.d. þreyta, máttleysi, sjóntruflanir, rugl, æsingur og krampar hafa komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Byggt á reynslu við notkun á flúdarabínfosfati eru algengustu aukaverkanirnar m.a. beinmergsbæling (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. kuldahrollur, bjúgur, vanlíðan, úttaugakvilli, sjóntruflanir, lystarleysi, slímbólga, munnbólga og húðútbrot. Alvarlegar tækifærissýkingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flúdarabínfosfati. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll vegna alvarlegra aukaverkana.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér að neðan sýnir aukaverkanir samkvæmt MedDRA flokkunarkerfi eftir líffærakerfum. Tíðnin er byggð á gögnum úr klínískum rannsóknum, án tillits til orsakasambands við flúdarabín. 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 ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjand i gögnum
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar/ tækifærissýkingar (þ.m.t. endurvirkjun á veirum sem legið hafa í dvala, t.d. framsækinn fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilli (progressive multifocal leucoencephalopathy), Herpes zoster veira, Epstein-Barr veira), lungnabólga			Eitilæxlunartruflun (EBV-tengd)	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Mergmisþroski og bráðakyrningahvítblæði (aðallega tengt fyrri, samhliða eða			

		eftirmeðferð með alkýlerandi efnum, tóþóísómerasa-hemlum eða geislun)			
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð	Beinmergsbæling			
Ónæmiskerfi			Sjálfsnæmis-sjúkdómar (þ.m.t. sjálfsnæmis blóð-lýsublóðleysi, Evansheilkenni, blóðflagnafæðar-purpuri, áunnin dreyrasyki, blöðrusótt		

Efnaskipti og næring		Lystarleysi	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, hvítfrumnaheilakvilli (sjá kafla 4.4), bráður eitrunarhvítfrumnaheilakvilli (sjá kafla 4.4), síðbúinn afturkræfur hvítfrumnaheilakvilli (RPLS) (sjá kafla 4.4)
Augu		Sjóntruflanir		Blinda, sjóntaugabroti, 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 ensímum í briskirtli		
Lifur og gall			Óeðlileg þéttni lifrarensíma		
Húð og undirhúð		Útbrot		Húðkrabbamein, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)	

				(Lyells heilkenni), Steven Johnsons heilkenni	
Nýru og þvagsfæri					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. Framsetning á aukaverkunum er byggð á 12.0 útgáfu MedDRA.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Stórir skammtar af flúdarabínfosfati hafa verið tengdir við hvítfrumnaheilakvilla, bráðan eitrunarhvítfrumnaheilakvilla eða síðbúinn afturkræfan hvítfrumnaheilakvilla (RPLS). Einkennin geta verið höfuðverkur, ógleði og uppköst, krampar, sjóntruflanir þ.m.t. tap á sjón, breytt skynjun og taugafræðilegur einbeitingaskortur. Aðrar aukaverkanir geta verið sjóntaugabólga og sjóntaugarþroti, rugl, svefndrungi, æsingur, helftarveiklun (paraparesis)/ útlimalömunarsnertur í öllum fjórum útlimum (quadriparesis), vöðvakrampar, þvagleki, varanleg eituráhrif á miðtaugakerfið sem geta lýst sér sem síðkomin blindi, dauðadá og dauði. Einnig tengjast háir skammtar alvarlegri blóðflagnafæð og daufkyrningafæð vegna beinmergsbælingar.

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, púrínhlíðstæður. ATC flokkur: L01B B05.

Verkunarháttur

Flúdarabín 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 þrifosfatið 2F-ara-ATP. Þetta umbrotsefni bælir ríbónúkleótíð redúktasa, DNA pólýmerasa alfa/delta og epsilon, DNA prímasa, DNA lígasa og þar með DNA nýmyndun. Þá verður einnig að hluta hömlun á RNA pólýmerasa II sem dregur úr nýmyndun próteína.

Þrátt fyrir að verkun 2F-ara-ATP sé ekki að fullu þekkt, er álitid 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 eítílfrumna fyrir 2F-ara-A veldur víðtækri DNA sundrun og stýrðum frumudauða.

Verkun og öryggi

Eftirfarandi niðurstöður sáust í 3. stigs rannsókn á sjúklingum með langvinnt ómeðhöndlað B-eítílfrumuhvítblæði, þegar borin var saman flúdarabínfosfatmeðferð hjá 195 sjúklingum og klórambúcílmeðferð hjá 199 sjúklingum (40 mg/m² 4 sinnum í viku): Eftir fyrstu meðhöndlun með flúdarabínfosfati samanborið við klórambúcíl var heildarsvörunartíðni tölfraðilega marktækt hærri og algjör svörunartíðni einnig (61,1% gegn 37,6% og 14,9% gegn 3,4%, í þessari röð); fyrir sjúklinga í flúdarabínfosfathópnum var svörunin tölfraðilega marktækt lengri (19 gegn 12,2 mánuðum) og einnig sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn tók að versna (17 gegn 13,2 mánuðir). Miðgildi lifunar beggja sjúklingahópanna var 56,1 mánuðir fyrir flúdarabínfosfat og 55,1 mánuðir fyrir klórambúcíl, einnig var sýnt fram á ómarktækan mun á hæfnisástandi. Hlutfall sjúklinga sem greindi frá eiturvekunum var sambærilegur hjá sjúklingunum sem fengu flúdarabínfosfat (89,7%) og hjá klórambúcíl-sjúklingunum (89,9%). Þrátt fyrir að munurinn á heildartíðni eitúráhrifa á blóð væri ekki marktækur á milli þessara tveggja meðferðarhópa, var marktækt herra hlutfall sjúklinga á flúdarabínfosfati sem fékk eitúráhrif á hvít blóðkorn ($p=0,0054$) og eitúráhrif á eítílfrumur ($p=0,0240$) heldur en sjúklingar sem voru á klórambúcíli. 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 klórambúcíl sjúklingunum. Einnig var sjaldnar greint frá eitúráhrifum á lifur ($p=0,0487$) hjá sjúklingum í flúdarabínfosfa hópnum heldur en í klórambúcílhópnum.

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 lifunarferla 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 inndælingu í bláæð (bolus), innrennsli í æð í stuttan tíma og eftir stöðugt innrennsli flúdarabínfosfats (flúdarabínfosfat, 2F-ara-AMP).

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

Daufkyrningafæð og breytingar á blóðkornahlutfalli sem koma fram benda þó til þess að frumuskemmandi áhrif flúdarabínfosfats valdi skammtaháðri bælingu á blóðmyndun.

Dreifing og umbrot

2F-ara-AMP er vatnsleysanlegt forlyf flúdarabíns (2F-ara-A), sem affosfórást hratt og mikið hjá mönnum í núkleósíðinn flúdarabín (2F-ara-A).

Annað umbrotsefni, 2F-ara-hýpoxantín, sem er aðalumbrotsefnið í hundum, sást aðeins í litlum mæli hjá mönnum.

Eftir einn 25 mg 2F-ara-AMP/m² skammt gefið CLL sjúklingum sem innrennsli á 30 mín. næst 3,5 - 3,7 míkróm meðaltals hámarksþéttni 2F-ara-A í plasma við lok innrennslis. Samsvarandi 2F-ara-A gildi eftir fimmta skammt sýna hóflega uppsöfnun með 4,4 - 4,8 míkróm meðaltals hámarksgildi við lok innrennslis. Við 5 daga meðferðarlotu jókst lágmarksgildi 2F-ara-A í plasma u.þ.b tvöfalt. Hægt er að útiloka uppsöfnun á 2F-ara-A eftir nokkrar meðferðarlotur. Hámarksgildi í plasma lækkaði í þremur útskilnaðarþrepum með byrjunarhelmingunartíma u.þ.b. 5 mín., millihelmingunartímann 1-2 klst. og lokahelmingunartíma u.þ.b. 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. Plasmagildii 2F-ara-A og flatarmál undir plasmabéttnerli/tíma (AUC) jókst línulega með skammti. Helmingunartími, plasmaúthreinsun og dreifirúmmál voru hins vegar stöðug óháð skammti, sem bendir til línulegrar skammtafylgni.

Brotthvarf

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 merkt lyfið skilst út með þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi var heildarúthreinsun úr líkamanum minnkuð, sem bendir til þess að minnka þurfi 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 frumuskemmandi verkun. Hámarksmiðgildi 2F-ara-ATP í hvítblæðiseitilfrumum CLL sjúklinga var 4 klst. Umtalsverður breytileiki er til staðar með hámarksmiðgildi u.þ.b. 20 míkróm. Gildi 2F-ara-ATP í hvítblæðisfrumum eru alltaf umtalsvert hærri en hámarksgildi 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 þéttni og lengd ræktunar) og innihaldi innanfrumu 2F-ara-ATP. Brotthvarf 2F-ara-A úr markfrumum sýndi miðgildis helmingunartímana 15 og 23 klst. .

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Í rannsóknum á bráðum eituráhrifum olli einstakur skammtur af flúdarabínfosfati, sem var u.þ.b. tvöfalt hærri en lækningaskammtar, alvarlegum eitrunareinkennum eða dauða. Eins og við má búast af frumuskemmandi lyfi urðu beinmergur, eitlar, slímhimnur í meltingarvegi, nýru og kynkirtlar karldýra fyrir áhrifum. Alvarlegar aukaverkanir sáust hjá sjúklingum nær ráðlögum lækningaskömmtum og þar á meðal voru alvarlegar taugaskemmdir (þriðja til fjórða stigs) sem í sumum tilvikum leiddu til dauða (sjá kafla 4.9).

Altækar rannsóknir á eituráhrifum 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 eituráhrif á taugakerfi, sjáist hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Eiturverkanir á fósturvísu

Niðurstöður rannsókna á eiturverkun á fósturvísu hjá kaninum og rottum benda til þess að gjöf flúdarabínfosfats í bláæð geti valdið fósturvísadauða og vansköpun. Þetta birtist í vansköpunum á beinagrind, þyngdartapi fóstura og missi eftir bólfestu. 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 4.6).

Eituráhrif á erfðaefni, æxlismyndun

Sýnt hefur verið fram á að flúdarabínfosfat veldur skemmdum á DNA í víxlunarprófunum á systurlitningaþráðum “sister chromatoid exchange” og örvar breytingar á litningum í *in vitro* tilraunum á frumumyndun, 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-gildi 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.

Staðbundið þol

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.

Það hversu líkar vefskemmdirnar voru sem sáust í melitngarkerfinu eftir gjöf í bláæð eða gjöf í maga í dýratilraunum styður þá ályktun að garnabólga af völdum flúdarabín fosfats sé vegna altækra áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfattvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf
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:

3 ár.

Eftir þynningu:

Þynnt lausn af Fludarabin Actavis í 0,9% natríumklóríði er stöðug í allt að 28 daga í PVC og PE pokum við 2-8°C og við 25°C þegar það er varið gegn ljósi. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynningin hafi verið gerð í stýrðum og gilduðum aðstæðum við smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við 2-8°C.
Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, 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

2 ml hettuglas

5 x 2 ml hettuglös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þynning

Skammturinn sem á að nota (reiknað út frá líkamsyfirborði sjúklingsins) er dreginn upp í sprautu.

Fyrir stakan skammt til inndælingar í bláæði er þessi skammtur þynntur með 10 ml af 0,9% natríum klóríði. Annar kostur er innrennsli, þá er tilskilinn skammturinn þynntur með 100 ml af 0,9 % natríum klóríði og gefinn með innrennsli á u.þ.b. 30 mínútum (sjá kafla 4.2).

Skoðun fyrir notkun

Aðeins ætti að nota tærar litlausar til gulleitar lausnir án agna. Fludarabin Actavis á ekki að nota séu umbúðirnar skemmdar.

Meðhöndlun og förgun

Barnshafandi starfsfólk á ekki að meðhöndla Fludarabin Actavis.

Fylgja á reglum um rétta meðhöndlun æxlishefjandi lyfja í samræmi við leiðbeiningar um frumuskemmandi lyf á hverjum stað fyrir sig. Gæta skal varúðar við meðhöndlun og undirbúning Fludarabin Actavis lausnar. Ráðlagt er að nota hlífðarhanska og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaða ef hettuglas 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. Fordast skal að anda lyfinu að sér.

Lyfið er einungis einnota. Farga skal öllum ónotuðum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumuskemmandi lyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/13/061/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. júlí 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. ágúst 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. október 2023.

