

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fludarabinmedac 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Fludarabinphosphat: 25 mg/ml  
Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält 50 mg Fludarabinphosphat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung.

Fludarabinmedac 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung ist eine klare, farblose oder leicht gelbbraune Lösung und im Wesentlichen partikelfrei.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

**Erwachsene**

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Fludarabinphosphat/m<sup>2</sup> Körperoberfläche täglich intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle 28 Tage. Die erforderliche Dosis (auf Basis der Körperoberfläche des Patienten errechnet) wird in eine Spritze aufgezogen. Zur intravenösen Bolusinjektion wird diese Dosis weiter in 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung verdünnt. Alternativ kann die erforderliche Dosis zur Infusion in 100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung verdünnt und über ca. 30 Minuten infundiert werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

Die optimale Behandlungsdauer ist noch nicht eindeutig festgelegt worden. Die Dauer der Behandlung hängt vom Behandlungserfolg und der Verträglichkeit des Arzneimittels ab.

Es wird empfohlen Fludarabin bis zum Eintreten eines Behandlungserfolgs zu verab-

reichen (normalerweise 6 Zyklen) und dann ist das Arzneimittel abzusetzen.

**Besondere Patientengruppen****Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

Zur Anwendung von Fludarabin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. In dieser Patientengruppe sollte Fludarabin mit Vorsicht gegeben und angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Diese Patienten sind engmaschig bezüglich übermäßiger Toxizität zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen oder das Arzneimittel abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Die Gesamtklearance des Hauptmetaboliten im Plasma, 2F-ara-A, weist eine Korrelation mit der Kreatininclearance auf, was auf die Bedeutung des renalen Ausscheidungswegs für die Elimination der Substanz hinweist. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigten eine erhöhte Gesamtexposition (AUC von 2F-ara-A). Klinische Daten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance < 70 ml/min) liegen nur in begrenztem Umfang vor. Aus diesem Grund sollte bei Verdacht auf eine Nierenfunktionsstörung und bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, die Kreatininclearance bestimmt werden. Wenn die Kreatininclearance zwischen 30 und 70 ml/min liegt, sollte die Dosis um bis zu 50 % reduziert und eine engmaschige hämatologische Überwachung zur Beurteilung der Toxizität durchgeführt werden. Fludarabin ist bei Patienten mit einer Kreatininclearance von < 30 ml/min kontraindiziert.

**Kinder und Jugendliche**

Fludarabin wird nicht zur Behandlung von Kindern empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fludarabinphosphat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Nierenfunktionsstörung und Kreatininclearance von < 30 ml/Min.
- Dekompensierte hämolytische Anämie.
- Schwangerschaft und Stillen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****• Knochenmarkdepression**

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

Kumulative Myelosuppression kann festgestellt werden. Obwohl eine durch Chemo-

therapie induzierte Knochenmarkdepression oft reversibel ist, erfordert die Anwendung von Fludarabinphosphat eine sorgfältige hämatologische Überwachung.

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

Bei erwachsenen Patienten wurden mehrere Fälle von zu Panzytopenie führender „Trilineage“-Knochenmarkshypoplasie oder Aplasie berichtet, die in einigen Fällen zum Tode führten. Die Dauer der klinisch signifikanten Zytopenie betrug in den berichteten Fällen zwischen etwa 2 Monaten und etwa 1 Jahr. Die Episoden traten dabei sowohl bei vorbehandelten als auch bei unbehandelten Patienten auf.

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

**• Autoimmunerkrankungen**

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

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

**• Neurotoxizität**

Die Wirkung einer Langzeitgabe von Fludarabin auf das zentrale Nervensystem ist nicht bekannt. Jedoch vertrugen Patienten die empfohlene Dosis in einigen Studien über relativ lange Behandlungszeiträume (bis zu 26 Behandlungszyklen). Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von neurologischen Nebenwirkungen überwacht werden.

Bei hochdosierter Anwendung in Dosisfindungsstudien bei Patienten mit akuter Leukämie führte Fludarabin i. v. zu schweren neurologischen Auswirkungen, einschließlich Erblindung, Koma und Tod. Die Symptome traten 21 bis 60 Tage nach der letzten Dosis auf. Diese schwere ZNS-Toxizität trat bei 36 % der Patienten auf, die intravenös mit 4-mal größeren Dosen (96 mg/m<sup>2</sup>/Tag über 5–7 Tage) als die empfohlene Dosis behandelt worden waren. Bei Patienten, die Dosen im Bereich der für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) empfohlenen Dosis erhielten, kam eine ZNS-Toxizität selten

(Koma, Krampfanfälle und Agitiertheit) oder gelegentlich (Verwirrtheit) vor (siehe Abschnitt 4.8).

Die Berichte aus den Erfahrungen nach der Zulassung haben gezeigt, dass Neurotoxizität früher oder später als in den klinischen Studien aufgetreten ist.

- Tumorlyse-Syndrom

Über ein Tumorlyse-Syndrom wurde bei Patienten mit großer Tumorlast berichtet. Da die Wirkung von Fludarabin bereits in der ersten Behandlungswoche einsetzen kann, sind bei Patienten, bei denen das Risiko einer solchen Komplikation besteht, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

- Transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Erkrankung

Nach Transfusion von nicht bestrahltem Blut wurde bei mit Fludarabin behandelten Patienten eine transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Erkrankung (Reaktion der transfundierten immunkompetenten Lymphozyten auf den Wirt) beobachtet. Sehr häufig ist ein tödlicher Ausgang als Folge dieser Krankheit berichtet worden. Um das Risiko einer transfusionsbedingten Graft-versus-Host-Erkrankung möglichst gering zu halten, sollten daher Patienten, die eine Bluttransfusion benötigen und die sich einer Behandlung mit Fludarabin unterziehen oder eine Behandlung erhalten haben, nur bestrahltes Blut erhalten.

- Hautkrebs

Bei einigen Patienten traten während oder nach einer Fludarabintherapie eine Verschlechterung oder ein Aufflammen vorbestehender Hautkrebsläsionen sowie neue Vorkommen von Hautkrebs auf.

- Eingeschränkter Gesundheitszustand

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

- Nierenfunktionsstörungen

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

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss Fludarabin mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/Min) sollte die Dosis um bis zu 50% reduziert und der Patient engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/Min ist Fludarabin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- Leberfunktionsstörungen

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

- Ältere Patienten

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

Bei Patienten ab 65 Jahren sollte vor Behandlungsbeginn die Kreatinin-Clearance bestimmt werden, siehe "Nierenfunktionsstörungen" und Abschnitt 4.2.

- Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Fludarabin bei Kindern vor. Daher wird Fludarabin zur Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

- Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollte Fludarabin nur bei absoluter Notwendigkeit (z.B. lebensbedrohliche Situation, keine sicherere Alternativbehandlung ohne Beeinträchtigung des therapeutischen Nutzens verfügbar, Behandlung nicht vermeidbar) angewendet werden. Es kann dem Fetus schaden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Die Anwendung von Fludarabin sollte von der verordnenden Person nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fetus rechtfertigt.

Frauen dürfen während der Behandlung mit Fludarabin nicht schwanger werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen über die potenziellen Gefahren für den Fetus in Kenntnis gesetzt werden.

- Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer müssen während und bis zu 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

- Impfung

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

- Weiterbehandlungsoptionen nach Initialbehandlung mit Fludarabin

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

- Sonstige Bestandteile

Jede Durchstechflasche Fludarabin 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Dipyridamol und andere Adenosinaufnahmehemmer können die therapeutische Wirksamkeit von Fludarabin verringern.

Klinische Studien und *in vitro*-Experimente haben gezeigt, dass sich die intrazelluläre Spitzenkonzentration und die intrazelluläre Exposition von Ara-CTP (aktiver Metabolit von Cytarabin) in leukämischen Zellen während der Anwendung von Fludarabin in Kombination mit Cytarabin erhöhte. Die Plasmakonzentration von Ara-C und die Eliminationsrate von Ara-CTP blieben unbeeinflusst.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

- Schwangerschaft

Die präklinischen Daten aus Studien an Ratten verweisen auf den Transfer von Fludarabin und/oder seinen Metaboliten durch die Plazenta. Die Ergebnisse aus Studien zur Embryotoxizität bei i. v. Anwendung an Ratten und Kaninchen zeigen ein embryonales und teratogenes Potenzial bei den therapeutischen Dosierungen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Fludarabin bei Schwangeren im ersten Trimenon vor.

Fludarabin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich (z.B. lebensbedrohliche Situation, keine sicherere Alternativbehandlung ohne Beeinträchtigung des therapeutischen Nutzens verfügbar, Behandlung nicht vermeidbar). Fludarabin kann dem Fetus schaden. Die Anwendung von Fludarabin sollte von der verordnenden Person nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fetus rechtfertigt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen über die potenziellen Gefahren für den Fetus in Kenntnis gesetzt werden.

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

- Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Präklinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass Fludarabinphosphat und/oder seine Metaboliten vom Blut in die Milch übertreten.

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

- Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen zur Wirkung von Fludarabin auf die Fertilität vor. Bei Tieren hat Fludarabin unerwünschte Wirkungen auf das männliche Fortpflanzungssystem gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fludarabin kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, da z. B. Ermüdung, Schwäche, Sehstörungen, Verwirrtheit, Agitiertheit und Anfälle beobachtet wurden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Wie die Erfahrungswerte aus der Anwendung von Fludarabin zeigen, sind die häufigsten Nebenwirkungen Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie), Infektionen einschließlich Pneumonie, Husten, Fieber, Ermüdung, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Andere häufig berichtete Ereignisse sind Schüttelfrost, Ödem, Unwohlsein, periphere Neuropathie, Sehstörungen, Anorexie, Mukositis, Stomatitis und Hautausschläge.

Bei Patienten, die mit Fludarabin behandelt wurden, traten schwere opportunistische Infektionen auf. Es wurden tödliche Ausgänge

infolge von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gemeldet.

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOK) aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf den in klinischen Studien erhobenen Daten, ungeachtet eines kausalen Zusammenhangs mit Fludarabin. Die seltenen Nebenwirkungen wurden hauptsächlich im Rahmen der Erfahrungen nach Zulassung erfasst.

Es wird der jeweils geeignetste MedDRA-Begriff zur Beschreibung einer Nebenwirkung aufgeführt. Synonyme oder zugehörige

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektionen/opportunistische Infektionen (wie Reaktivierung latenter viraler Infektionen, z. B. progressive multifokale Leuko-enzephalopathie, Herpes zoster Virus, Epstein-Barr-Virus), Pneumonie			Lymphoproliferative Erkrankung (in Verbindung mit EBV)	
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		Myelo-dysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (hauptsächlich in Verbindung mit einer vorhergehenden, begleitenden oder anschließenden Therapie mit alkylierenden Substanzen, Topoisomerase-Hemmern oder Bestrahlung)			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie	Myelosuppression			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Autoimmunstörung (einschließlich autoimmunhämolytischer Anämie, Evans-Syndrom, thrombozytopenischer Purpura, erworbener Hämophilie, Pemphigus)		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Anorexie	Tumorlyse-Syndrom (einschließlich Nierenversagen, metabolischer Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperurikämie, Hämaturie, Uratkristallurie, Hyperphosphatämie)		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Periphere Neuropathie	Verwirrtheit	Koma, Anfälle, Agitiertheit	Hirnblutung

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Erblindung, Optikusneuritis, Neuropathie des Nervus opticus	
Herzerkrankungen				Herzinsuffizienz, Arrhythmie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Lungentoxizität (einschließlich Lungenfibrose, Pneumonitis, Dyspnoe)		Lungenblutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit	Stomatitis	Gastrointestinalblutung, Pankreas-enzyme anomal		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberenzyme anomal		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag		Hautkrebs, Nekrolyse epidermal toxisch (Lyell-Typ), Stevens-Johnson-Syndrom	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung, Schwäche	Ödem, Mukositis, Schüttelfrost, Unwohlsein			

Erkrankungen werden nicht aufgeführt, sollten jedoch berücksichtigt werden. Die Begriffe zur Darstellung der Nebenwirkungen basieren auf der MedDRA-Version 12.0.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### 4.9 Überdosierung

Hohe Dosen von Fludarabin sind mit einer irreversiblen Zentralnervensystemtoxizität in Zusammenhang gebracht worden, die durch eine verzögert auftretende Erblindung, Koma und Tod charakterisiert sind. Hohe Dosen stehen auch aufgrund einer Knochenmarksuppression mit schweren Thrombozytopenien und Neutropenien im Zusammenhang. Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung von Fludarabin.

Die Behandlung besteht aus dem Absetzen des Arzneimittels und unterstützenden Maßnahmen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe  
ATC-Code L01B B05

Fludarabin enthält Fludarabinphosphat, ein wasserlösliches fluoriniertes Nukleotid-Analogon der antiviralen Substanz Vidarabin (Ara-A; 9-β-D-Arabinofuranosyladenin), das relativ stabil gegenüber der Desaminierung durch Adenosin-Desaminase ist.

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

Obwohl einige Aspekte des Wirkungsmechanismus von 2F-Ara-ATP bis jetzt unklar sind, kann angenommen werden, dass die

Wirkungen auf die DNA, RNA und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNA-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist. In-vitro-Untersuchungen haben zusätzlich gezeigt, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNA-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für die Apoptose sind.

In einer Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ wurden 195 Patienten mit Fludarabin und 199 Patienten mit Chlorambucil (40 mg/m<sup>2</sup>, q 4 Wochen) behandelt. Folgende Ergebnisse konnten gezeigt werden: Statistisch signifikant höheres Gesamtansprechen und komplette Rücklaufquote nach First-Line-Therapie mit Fludarabin im Vergleich zu Chlorambucil (61,1 % vs. 37,6 % bzw. 14,9 % vs. 3,4 %); statistisch signifikant längere Ansprechdauer (19 vs. 12,2 Monaten) und längere Zeit bis zur Progression (17 gegenüber 13,2 Monaten) bei Patienten in der Fludarabin-Gruppe. Das mediane Überleben der beiden Patientengruppen betrug für Fludarabin 56,1 Monate und 55,1 Monate für Chlorambucil; ein nicht-signifikanter Unterschied wurde ebenfalls mit dem Performance-Status gezeigt. Der Anteil von Patienten mit berichteten Toxizitäten war zwischen den mit



Fludarabin-Patienten (89,7 %) bzw. Chlorambucil-Patienten (89,9 %) vergleichbar. Während der Unterschied in der Gesamtinzidenz hämatologischer Toxizität zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant war, machte ein signifikant größerer Anteil der Fludarabin-Patienten Toxizitäten der weißen Blutzellen ( $p = 0,0054$ ) und Lymphozyten ( $p = 0,0240$ ) durch als die Chlorambucil-Patienten. Der Anteil der Patienten, die Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö durchmachten, war für die Fludarabin-Patienten signifikant weniger ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0489$ ) als für Chlorambucil-Patienten. Lebertoxizitäten wurden ebenfalls für einen signifikant ( $p = 0,0487$ ) geringeren Anteil der Patienten in der Fludarabin-Gruppe als in der Chlorambucil-Gruppe berichtet.

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

2F-Ara-AMP ist ein wasserlösliches Prodrug, das im menschlichen Organismus durch quantitative Dephosphorylierung rasch und zum Nukleosid Fludarabin (2F-Ara-A) metabolisiert wird. Nach Einzelinfusion von 25 mg 2F-Ara-AMP pro  $m^2$  Körperoberfläche über 30 Minuten bei Krebspatienten erreichte 2F-Ara-A mittlere maximale Konzentrationen im Plasma von 3,5–3,7  $\mu M$  am Ende der Infusion. Die entsprechenden 2F-Ara-A-Spiegel nach der fünften Applikation zeigten eine mäßige Kumulation mit maximalen Spiegeln von 4,4–4,8  $\mu M$  am Ende der Infusion. Während einer fünftägigen Behandlungsdauer stiegen die Talspiegel im Plasma von 2F-Ara-A um einen Faktor von etwa 2 an. Eine Kumulation von 2F-Ara-A über mehrere Behandlungszyklen kann ausgeschlossen werden. Die postmaximalen

2F-Ara-A-Plasmaspiegel fielen in drei Dispositionsphasen ab: die initiale Halbwertszeit lag bei ca. 5 Minuten, die intermediäre Halbwertszeit betrug 1–2 Stunden und die terminale Halbwertszeit ca. 20 Stunden.

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

Das Auftreten von Neutropenie und Hämokritveränderungen zeigten, dass die zytotoxische Wirkung von Fludarabinphosphat zu einer dosisabhängigen Hemmung der Hämatopoese führt.

2F-Ara-A wird im Wesentlichen über die Nieren eliminiert. 40–60 % der i.v.-Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. In Massenbilanzstudien mit  $^3H$ -2F-Ara-AMP an Labortieren wurde eine vollständige Ausscheidung der radioaktiv markierten Substanzen mit dem Urin beobachtet. Ein anderer Metabolit, 2F-Ara-Hypoxanthin, der Hauptmetabolit von 2F-Ara-AMP beim Hund, wurde beim Menschen nur zu einem geringen Maß nachgewiesen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weisen eine verminderte Gesamtkörperclearance auf, die eine Dosisreduktion anzeigt. In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Plasmaproteinen zeigten keine ausgeprägte Proteinbindung von 2F-Ara-A.

### Zelluläre Pharmakokinetik von Fludarabintriphosphat

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

Eine eindeutige Korrelation zwischen der Pharmakokinetik von 2F-Ara-A und der Wirksamkeit der Behandlung bei Krebspatienten wurde nicht gefunden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien zur akuten Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe zeigte sich die toxische Wirkung vor allem im Knochenmark, den lymphatischen Organen, der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, den Nieren und den männlichen Fortpflanzungsorganen. Bei hoher Dosierung wurde eine Neurotoxizität beobachtet.

Fludarabinphosphat erwies sich in Tieren als teratogen und verursachte in Dosen, die etwa gleich hoch oder niedriger als die therapeutische Dosis waren, Skelett- und äußere Missbildungen.

Untersuchungen zur Genotoxizität ergaben in Genmutationsassays und im Dominant-Letal-Test bei männlichen Mäusen negative Ergebnisse für Fludarabin. Hingegen induzierte Fludarabin klastogene Wirkungen im Chromosomenaberrationstest ohne metabolische Aktivierung in chinesischen Hamsteroval-(CHO)-Zellen und im Mausmikrokernstest in vivo.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E421)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

**Ungeöffnete Durchstechflasche:**  
36 Monate

**Nach Verdünnung:**  
Die chemische und physikalische Aufbrauchstabilität der Injektions- bzw. Infusionslösung wurde für die nachfolgend dargestellten Bedingungen und Zeiträume nachgewiesen:

Siehe Tabelle Seite 6

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Brombutylgummistopfen, Aluminiumversiegelung und Polypropylen-Snap-Cap, die 2 ml Lösung enthält.

Behältnis	Lösungsmittel zur Verdünnung	Konzentration	Nachgewiesene Stabilität
PVC-freier Beutel	0,9%ige Kochsalzlösung	0,3–6 mg/mL	5 Tage im Kühlschrank (2–8 °C) oder bei maximal 25 °C und Licht
	5%ige Glukoselösung	0,3–6 mg/mL	5 Tage im Kühlschrank (2–8 °C) oder bei maximal 25 °C und Licht
Glasbehältnis	0,9%ige Kochsalzlösung	0,3–6 mg/mL	5 Tage im Kühlschrank (2–8 °C) oder bei maximal 25 °C und Licht
	5%ige Glukoselösung	0,3 mg/mL	5 Tage im Kühlschrank (2–8 °C) oder bei maximal 25 °C und Licht
		6 mg/mL	5 Tage im Kühlschrank (2–8 °C) oder 3 Tage bei maximal 25 °C und Licht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

### Verdünnung

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

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

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

### Visuelle Prüfung vor Gebrauch

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

### Handhabung und Entsorgung

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit Fludarabin ausgeschlossen werden.

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

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

Das Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
NL-2003 RN Haarlem, Niederlande

Mitvertrieb:  
medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

65680.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.07.2007

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt