

Fludarabin

Versio 2.0

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Vaikka kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) esiintyvyyks länsimaissa on vastaava kuin Yhdysvalloissa, todellista esiintyvyyttä ei tunneta, ja se on todennäköisesti suurempi, eikä kaikkia tapauksia ole raportoitu. KLL on erittäin harvinainen Aasiassa (esim. Kiina, Japani). KLL on yleisempi valkoihoisen kuin mustaihoisen väestön keskuudessa. KLL on yleisempi miehillä kuin naisilla. KLL on sairaus, joka koskettaa pääasiassa vanhuksia.

Kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien ennuste vaihtelee suuresti diagnoosihetkellä. Sairauden ennuste riippuu sairauden vaiheesta diagnoosihetkellä samoin kuin siitä onko merkkejä korkeasta riskistä. KLL-potilailla esiintyy monenlaisia oireita. Sairaus saa alkunsa huomaamattomasti ja KLL havaitaan usein vahingossa. KLL:n muuttuminen diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi tapahtuu noin 3 - 10 % tapauksista. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidot ovat edelleen haasteellisia ja ennuste on heikko. Keskimääräinen elinaikaodote on vain joitakin kuukausia.

Richterin syndrooma tai Richterin transformaatio viittaa KLL:n transformatioon diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi, mikä tapahtuu 3 - 10 % tapauksissa.

KLL-potilaita ei tarvitse hoitaa kemoterapialla, jollei nähtävissä ole oireita taudin nopeasta etenemisestä. Kemoterapiaohjelmat sisältävät nukleotidianalogeja, alkyloivia aineita ja biologisia lääkkeitä, usein yhdistelmänä. Infektiokomplikaatioiden tiedetään olevan KLL-potilaiden pääasiallinen sairastavuus- ja kuolleisuusriski (Muhammad A Mir, 2013).

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Hoito ja sen kesto riippuvat hoidon onnistumisesta ja lääkkeen siedosta. On suositeltavaa, että fludarabiinifosfaattia annostellaan, kunnes vaste saadaan aikaan, minkä jälkeen lääkkeen antaminen lopetetaan.

Annoksia on sopeutettava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Toksisuutta on arvioitava tarkalla hematologisella valvonnalla. Hoitoa ei suositella, jos kreatiinipuhdistuma on alle 30 ml/min.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden fludarabiinifosfaatin käyttöön liittyviä tietoja ei ole saatavana, joten sitä on käytettävä varoen ja on arvioitava ovatko saavutetut hyödyt suurempia kuin mahdolliset riskit.

Fludarabiinia ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska ei ole riittävästi tietoa valmisteen siedettävyydestä ja vaikutuksesta tähän ikäryhmään. Koska vanhusten (yli 75-vuotiaat) fludarabiinin käyttöön liittyen on saatavana rajoitetusti tietoa, on oltava varovainen fludarabiinin annostelussa näille potilaille

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<p>Myelosuppressio</p> <p>Luuydin on sienimäinen kudossienimäinen kudos joidenkin luidesienin sisällä. Se sisältää kypsymättömiä soluja, joita kutsutaan kantasoluiksi. Kantasolut voivat kehittyä veren punasoluiksi, jotka kuljettavat happea kehossasi, valkosoluiksi, jotka taistelevat infektioita vastaan ja verihiiutaleiksi, jotka auttavat verihyytymien tapauksessa.</p> <p>Jos sinulla on luuydinsairaus, kantasolujen tai niiden kehittymisen kanssa on ongelmia. Leukemia on syöpä, jossa luuydin tuottaa epänormaaleja valkosoluja. Aplastisen anemian tapauksessa luuydin ei tuota veren punasoluja.</p>	<p>Vakavaa luuydinkatoa, eritoten anemiaa, trombosytopeniaa ja neutropeniaa, on raportoitu fludarabiinifosfaatilla hoidetuilla potilailla. Vaiheen I suonensisäinen tutkimus kiinteään tuumorin aikuispotilaissa. Useimmilla potilailla oli maksan vajaatoiminta joko sairauden tai aikaisemmasta luuydinsuppression hoidosta johtuen.</p> <p>Kumulatiivista myelosuppressiota voi olla havaittavissa. Kemoterapiasta johtuva luuydinsuppressio on usein palautuva ja fludarabiinifosfaatin antaminen vaatii huolellista hematologista seurantaa.</p>	<p>Kemoterapiasta johtuva luuydinsuppressio on usein palautuva ja huolellinen hematologinen seuranta on tarpeen fludarabiinin käytön aikana. Hematologisen toksisuuden vakavuudesta riippuen voi olla tarpeen sopeuttaa annostelua, keskeyttää hoito, ja/tai tehdä verensiirto. Neutrofiilit ja verihiiutaleet ovat yleensä palautuneet 5 – 7 viikon kuluessa fludarabiinilla hoidon lopettamisen jälkeen, mutta joskus siihen voi kulua pidempi aika. Luuydinfibroosia on tapahtunut harvoin</p>

<p>Autoimmuunisairaus</p> <p>Kehosi immuunijärjestelmä suojelee sinua sairauksilta ja infektioilta. Mutta jos sinulla on autoimmuunisairaus, immuunijärjestelmäsi hyökkää elimistösi terveitä soluja vastaan. Autoimmuunisairaudet voivat vaikuttaa kehon eri osiin.</p>	<p>Riippumatta aikaisemmasta autoimmuuniprosessien historiasta tai Coombsin testien tilasta, hengenvaarallisia ja joskus kuolemaan johtavia autoimmuunitapauksia on raportoitu fludarabiinifosfaatilla hoidon aikana tai sen jälkeen. Suurimmalla osalla hemolyyttisestä anemiasta kärsivillä potilailla hemolyyttinen prosessi uusiutui fludarabiinifosfaatin altistuksen uudelleen aloittaminen jälkeen. Fludarabiinifosfaattia saavia potilaita on seurattava tarkkaan hemolyysin oireiden varalta</p>	<p>Ei ole tiedossa onko kortikosteroidien antamisesta hyötyä näiden hemolyyttisten episodien hallintaan. Fludarabiinia saavia potilaita on seurattava tarkkaan hemolyysin oireiden varalta</p>
<p>Neurotoksisuus</p> <p>Neurologisiin sairauksiin kuuluvat aivojen, selkäytimen ja ääreishermoston sairaudet. Yhdessä ne huolehtivat kaikista kehon toiminnoista. Neurotoksisuus on yhdistetty palautumattomaan keskushermoston toksisuuteen, jolle on ominaista hitaasti etenevä sokeus, kooma ja kuolema</p>	<p>Fludarabiinifosfaatin pitkäaikaisen käytön vaikutuksia keskushermostoon ei tunneta. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti neurologisten merkkien varalta. Suurina annoksina käytettynä annostasojen määrittämiseksi tehtävissä tutkimuksissa akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla fludarabiinifosfaatti yhdistettiin vakaviin neurologisiin vaikutuksiin, mukaan lukien sokeus, kooma ja kuolema. Potilailla, joita hoidettiin kroonisen lymfaattisen leukemian annossuositusten mukaisesti, vakavaa keskushermoston toksisuutta esiintyi harvoin (kooma, kohtaukset tai rauhattomuus) tai poikkeuksellisesti (sekavuus)</p>	<p>Vaikka jotkin kliinikot suosittelivat alkuvaiheen lääketutkimuksissa, että jopa suhteellisen pieniä annosmääriä (esim. nykyisten suositusten mukaiset annosmäärät krooniseen lymfaattiseen leukemiaan) saavia potilaita olisi tarkkailtava huolellisesti tiheillä neurologisilla arvioilla ja testeillä mahdollisten neurotoksisten vaikutusten varalta, useimmat kliinikot katsovat nykyään, että tällainen arviointi ei ole kustannustehokasta, ja että visuaalisia muutoksia voidaan yleisesti ottaen tarkkailla merkkeinä neurotoksisuudesta</p>

<p>Verensiirtoon liittyvä käänteishyljintä (GvHD)</p> <p>Verensiirtoon liittyvä käänteishyljintä on harvinainen komplikaatio, jossa luovuttajan T-lymfosyytit aloittavat immunologisen reaktion vastaanottajan imusolmukekudosta vastaan. Vastaanottajan immuunijärjestelmä tunnistaa luovuttajan lymfosyytit yleensä vieraksi ja tuhoaa ne. Kuitenkin tilanteissa, joissa immuunijärjestelmä ei kykene tuhoamaan luovuttajan lymfosyyttejä, seurauksena on käänteishyljintä (GvHD).</p>	<p>Verensiirtoon liittyvä käänteishyljintää (siirretyt immunologisesti toimintakykyiset solut aiheuttavat hylkimisen potilaan omia kudoksia vastaan) on havaittu säteilyttämättömän veren antamisen jälkeen fludarabiinifosfaatilla hoidettavilla potilailla. Tähän sairauteen liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu paljon. Tämän vuoksi riskin minimoimiseksi fludarabiinifosfaatilla hoidettujen tai hoidettavien verensiirtopotilaiden tulee saada ainoastaan säteilytettyä verta.</p>	<p>Ennaltaehkäisy voidaan tehdä poistamalla T-lymfosyytit kokonaan luovuttajan verestä tai estämällä niiden lisääntymiskyky. Saatavana olevat valkosolujen poistomenetelmät eivät ole tehokkaita TA-GVHD:n ehkäisyssä. Ainoa tehokas tapa on T-lymfosyyttien inaktivointi. Tämä voidaan tehdä säteilyttämällä verituotetta gamma- tai röntgensäteilytyksellä. Solujen pahanlaatuisista muutoksista tai solunsisäisten virusten reaktiivatiosta ei ole toistaiseksi näyttöä. Tällä hetkellä testataan uusia T-solujen inaktivointiin käytettäviä teknologioita, jotka eivät perustu säteilytykseen.</p>
<p>Ihosityöpä</p> <p>Ihosityöpä on pahanlaatuinen kasvain ihon ulkopinnalla. Pahanlaatuinen kasvain voi mahdollisesti johtaa kuolemaan. Ihosityövät jaetaan usein kahteen eri ryhmään: pahanlaatuiseen melanoomaan ja non-melanoomasyöpiin.</p>	<p>Syöpää edeltävien muutosten paheneminen samoin kuin uuden ihosityövän ilmaantuminen on raportoitu joillakin potilailla fludarabiinifosfaatilla hoidon aikana tai jälkeen.</p>	<p>Potilaiden, joilla on lymfoomaan liittyvä ihosityöpä, on käytävä läpi aggressiivisia hoitotapoja, jotta uusiutumisen ja ihosityöpään liittyvän sairastavuuden ja kuolleisuuden riski voitaisiin minimoida. Ennakoivat strategiat, kuten esimerkiksi aikainen havaitseminen, auringolta suojautuminen, tiheät dermatologiset tutkimukset ja lymfoomaa sairastavien potilaiden kouluttaminen, eivät ainoastaan auta aggressiivisen ihosityövän kehittymisen estämisessä, vaan ne antavat myös paremman ihosityövän esiasteiden hoidon onnistumisasteen suuren riskin potilailla</p>

<p>Tuumorilyysioireyhtymä</p> <p>Tuumorilyysioireyhtymä viittaa metabolisiin komplikaatioihin, joita voi ilmetä syöpähoitojen jälkeen</p>	<p>Tuumorilyysioireyhtymä on raportoitu potilailla, joilla on suuria tuumoritaakkoja. Koska fludarabiinifosfaatti voi aiheuttaa vasteen jo hoidon ensimmäisen viikon aikana, on oltava huolellinen potilaiden kanssa, jotka ovat vaarassa saada näitä komplikaatioita.</p>	<p>Tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden aikainen havaitseminen riskipotilailla, mukaan lukien epänormaalien kliinisten tai laboratorioarvojen tunnistaminen, voi auttaa estämään oireyhtymän muutoin hengenvaaralliset komplikaatiot</p>
<p>Lisääntymistoksisuus</p> <p>Haittavaikutus useisiin miesten tai naisten sukupuolirakenteen tai toiminnan osa-alueisiin, joka voi häiritä normaalien jälkeläisten kehittymistä ja vaikuttaa niiden sukukypsyyteen ja lisääntymiskykyyn.</p>	<p>Fludarabiinifosfaattia ei tule käyttää raskauden aikana, jollei se ole ehdottoman tarpeellista (esim. hengenvaarallinen tila, vaihtoehtoista turvallisempaa hoitoa ei ole saatavana hoidollisia hyötyjä vaarantamatta, hoito ei ole vältettävissä). Jos sikiövaurion vaara on olemassa, lääkkeen määrääjä voi harkita fludarabiinin antamista ainoastaan, jos sen potentiaaliset hyödyt oikeuttavat potentiaaliset riskit sikiölle.</p>	<p>Fludarabiinia saavien naisten tulee välttää raskaaksi tuloa. Jos naisella on mahdollisuus tulla raskaaksi, sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara tulee selvittää potilaalle.</p>

Tärkeät mahdolliset riskit

<p>Tärkeät mahdolliset riskit</p>	<p>Myelosuppressio</p>
	<p>Autoimmuunisairaudet</p>
	<p>Neurotoksisuus</p>
	<p>Verensiirtoon liittyvä käänneishyljintä (GvHD)</p>
	<p>Ihosityöpä</p>
	<p>Tuumorilyysioireyhtymä</p>
	<p>Lisääntymistoksisuus</p>

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
	Fludarabiinin käytössä vanhuksille on saatavilla vain rajoitetusti tietoa.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Myyntiluvan jälkeisiä tehoon tai turvallisuuteen liittyviä tutkimuksia ei ole käynnissä tai suunnitteilla fludarabiinin osalta.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.0	05-03-2013	Alkuperäinen versio	
2.0	05-04-2013	Lisätyt riskit: <ul style="list-style-type: none">• Verensiirtoon liittyvä käänneishyljintä (GvHD)• Ihosyöpä• Tuumorilyysioireyhtymä• Lisääntymistoksisuus Päivitys kappaleeseen VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot	