

11 May 2016

Fludarabin

Version 2.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Förekomsten av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i västvärlden är likartad den i USA, men den verkliga siffran är okänd och troligtvis högre eftersom många fall aldrig rapporteras. KLL är extremt sällsynt i Asien (t.ex. Kina och Japan). KLL är vanligare hos vita människor än hos svarta, och förekommer oftare hos män än hos kvinnor. Det är huvudsakligen äldre som drabbas av sjukdomen.

Sjukdomsprognosen hos patienter med KLL varierar mycket beroende på ställd diagnos. Avgörande för prognosen är sjukdomsstadiet vid diagnos, samt förekomsten eller avsaknaden av högriskmarkörer. Patienter med KLL kan uppvisa en rad olika tecken och symptom. Sjukdomstecknen är till en början diffusa, och ofta upptäcks KLL av en ren slump. I ungefär 3–10 % av fallen utvecklas KLL till aggressivt storcelligt B-cellslymfom. Tillståndet är då mycket svårbehandlat med dålig prognos och en genomsnittlig överlevnad på bara några månader.

Utvecklingen av KLL till aggressivt storcelligt B-cellslymfom kallas även för Richters syndrom eller Richters transformation, och förekommer i ungefär 3–10 % av fallen.

Patienter med KLL behöver inte behandlas med kemoterapi förrän de uppvisar sjukdomsrelaterade symptom eller tecken på snabb sjukdomsprogression. Kemoterapibehandlingen sker med nukleosidanaloger, alkyleringsmedel och biologiska läkemedel, ofta i kombination med varandra. Det är känt att infektiösa komplikationer orsakar hög morbiditet och mortalitet hos patienter med KLL (Muhammad A Mir, 2013).

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Behandlingens utgång och varaktighet beror på behandlingsresultatet och läkemedlets tolerabilitet. Rekommendationen är att fludarabinfosfat administreras till dess att respons uppnås, därefter bör läkemedlet sättas ut.

Dosjustering bör ske för patienter med nedsatt njurfunktion. Regelbunden hematologisk övervakning bör genomföras för bedömning av toxiciteten. Behandlingen är kontraindicerad om kreatininclearance är <30 ml/min.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns inga tillgängliga data gällande användningen av fludarabinfosfat hos patienter med nedsatt leverfunktion. Läkemedlet ska användas med försiktighet och endast administreras om den förväntade nyttan överväger de potentiella riskerna.

Fludarabin rekommenderas inte för behandling av barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte finns tillräcklig information om behandlingens säkerhet och effektivitet. Det finns även begränsad information om användningen av fludarabin hos äldre (>75 år), därför ska läkemedlet användas med försiktighet hos dessa patienter

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<p>Myelosuppression</p> <p>Benmärg är den porösa vävnaden som finns inuti vissa av våra ben. Benmärgen innehåller outvecklade celler, så kallade stamceller. Stamcellerna utvecklas till röda blodkroppar (syrebärande), vita blodkroppar (bekämpar infektioner) och blodplättar som sköter blodets koagulation.</p> <p>Hos patienter med benmärgssjukdom utvecklas inte stamcellerna som de ska. Leukemi är exempelvis en cancerform där benmärgen producerar onormala vita blodkroppar. Ett annat exempel är aplastisk anemi där benmärgens förmåga att producera röda blodkroppar är kraftigt nedsatt.</p>	<p>Allvarlig benmärgssuppression, i synnerhet anemi, trombocytopeni och neutropeni, har rapporterats hos patienter som behandlas med fludarabinfosfat. I en intravenös fas I-studie hos vuxna patienter med solida tumörer, hade de flesta patienter hematologiska rubbningar vid baseline, som en följd av antingen sjukdomstillståndet eller en tidigare benmärgssuppressiv behandling.</p> <p>Kumulativ myelosuppression kan förekomma. Kemoterapiinducerad benmärgssuppression är ofta reversibel, administrering av fludarabinfosfat kräver emellertid noggrann hematologisk övervakning.</p>	<p>Benmärgssuppression är ofta reversibel, men behandling med fludarabin kräver noggrann hematologisk övervakning. Beroende på den hematologiska toxicitetens allvarlighetsgrad, kan dosjustering, avbrytande av behandlingen och/eller transfusioner krävas. En komplett återhämtning av antalet neutrofiler och blodplättar tar vanligtvis mellan 5–7 veckor efter avbrytande av fludarabin behandlingen, men kan i vissa fall ta längre tid. Förekomsten av myelofibros är sällsynt.</p>
<p>Autoimmuna sjukdomar</p> <p>Vårt immunförsvar skyddar oss mot sjukdomar och infektioner. Men vid autoimmuna sjukdomar attackerar kroppens immunförsvar av misstag de friska cellerna. Autoimmuna sjukdomar kan påverka olika delar av kroppen.</p>	<p>Oavsett förekomst av tidigare autoimmuna processer eller positivt Coombs test, har livshotande och i vissa fall fatala autoimmuna fenomen rapporterats under och efter behandling med fludarabinfosfat. Huvuddelen av patienterna med hemolytisk anemi hade återfall i sjukdomen efter återinsättning av fludarabinfosfat. Patienter som behandlas med fludarabinfosfat ska övervakas noggrant efter tecken på hemolys.</p>	<p>Det är inte känt huruvida administrering av kortikosteroider är gynnsamt vid behandling av hemolytiska episoder. Patienter som behandlas med fludarabin ska utvärderas och övervakas noggrant efter tecken på hemolys</p>

<p>Neurotoxicitet</p> <p>Neurologiska sjukdomar uppstår på grund av rubbningar i hjärnan, ryggmärgen och nerverna. Härifrån styrs alla kroppens funktioner. Neurotoxicitet har associerats med en irreversibel toxicitet i det centrala nervsystemet som kännetecknas av fördröjd blindhet, koma och dödsfall</p>	<p>Effekterna av kronisk administrering av fludarabinfosfat på det centrala nervsystemet är okända. Patienter ska övervakas noggrant med tanke på dessa neurologiska effekter. Användning av höga doser av fludarabinfosfat i dosfinnande studier hos patienter med akut leukemi associerades med allvarliga neurologiska effekter, inklusive blindhet, koma och dödsfall. Hos patienter som behandlades med doser inom det rekommenderade intervallet för kronisk lymfocytisk leukemi, var förekomsten av allvarlig toxicitet i det centrala nervsystemet sällsynt (koma, anfall och agitation) eller ovanlig (förvirring).</p>	<p>Under tidiga studier av fludarabin rekommenderade vissa läkare noggrann övervakning, neurologisk utvärdering och frekventa tester för potentiella neurotoxiska effekter även hos de patienter som behandlades med relativt låga doser (dvs. doser som rekommenderades vid kronisk lymfocytisk leukemi). I dagsläget menar emellertid de flesta läkare att en sådan utvärdering inte skulle vara kostnadseffektiv och att visuella förändringar i allmänhet räcker som bevis för neurotoxicitet.</p>
<p>Transfusionsassocierad transplantat-mot-värdsjukdom</p> <p>Transfusionsassocierad transplantat-mot-värdsjukdom är en sällsynt komplikation vid blodtransfusion där donatorns T-lymfocyter angriper mottagarens lymfvävnad. I vanliga fall identifieras donatorns lymfocyter som främmande av mottagarens immunsystem och förstörs. Transplantat-mot-värdsjukdom uppstår i de situationer där immunsystemet inte klarar av att förstöra donatorns lymfocyter.</p>	<p>Transfusionsassocierad transplantat-mot-värdsjukdom (de transfuserade immunokompetenta lymfocyterna angriper värdens lymfvävnader) har observerats efter blodtransfusion av icke-bestrålat blod hos patienter som behandlas med fludarabinfosfat. Denna sjukdom har i stor utsträckning rapporterats ha dödlig utgång. För att minimera denna risk ska patienter med behov av blodtransfusion och som behandlas eller har behandlats med fludarabinfosfat, endast få bestrålat blod.</p>	<p>Sjukdomstillståndet kan förebyggas genom att T-lymfocyterna avlägsnas helt och hållet från donatorns blod, eller genom att deras förökningspotential avaktiveras. Tillgängliga metoder för leukocytreducering är inte effektiva för förebyggande av transfusionsassocierad transplantat-mot-värdsjukdom. Den enda effektiva metoden är avaktivering av T-lymfocyterna. Detta kan uppnås genom bestrålning av blodprodukter med gamma- eller röntgenstrålning. Malign cellomvandling eller återaktivering av intracellulära virus har än så länge inte påvisats. Nya tekniker för avaktivering av T-celler utan bestrålning håller för närvarande på att utarbetas.</p>

<p>Hudcancer</p> <p>Hudcancer är en elakartad tillväxt på hudens yttersta lager. Elakartade tumörer kan leda till döden. Hudcancer delas ofta in i två grupper: malignt melanom (elakartade tumörer) och benigna (godartade) tumörer.</p>	<p>Försämring eller uppblossning av befintlig hudcancer samt ny uppkomst av hudcancer har rapporterats hos vissa patienter under eller efter behandling med fludarabinfosfat.</p>	<p>Patienter med lymfom-associerad hudcancer ska genomgå aggressiv behandling för att risken för återfall samt morbiditet och mortalitet som är kopplad till hudcancer ska minskas. Preventiva metoder som tidig upptäckt, solskydd, regelbundna hudkontroller och utbildning för patienter med lymfom kan både förhindra utvecklingen av aggressiv hudcancer och ge ett framgångsrikt behandlingsresultat hos tidigt upptäckt cancer hos patienter i denna högriskpopulation.</p>
<p>Tumörllyssyndrom</p> <p>Tumörllyssyndrom är en grupp av metaboliska störningar som kan uppstå efter cancerbehandling</p>	<p>Tumörllyssyndrom har rapporterats hos patienter med stor tumörbörda. Fludarabinfosfat kan inducera en respons redan efter första behandlingsveckan, därför bör försiktighet iaktas hos patienter med risk för att utveckla tumörllyssyndrom.</p>	<p>Tidig upptäckt av tecken och symptom hos patienter med risk för att utveckla tumörllyssyndrom, inklusive identifiering av onormala kliniska värden och laboratorievärden, kan leda till förebyggande av detta livshotande tillstånd.</p>
<p>Reproduktionstoxikologiska effekter</p> <p>En negativ inverkan på den manliga eller kvinnliga sexuella strukturen eller funktionen som påverkar utvecklingen av frisk avkomma kapabel att uppnå sexuell mognad och reproducera arten.</p>	<p>Fludarabinfosfat ska inte användas hos gravida kvinnor om det inte är absolut nödvändigt (t.ex. livshotande situation, ingen säkrare alternativ behandling utan att de terapeutiska fördelarna äventyras, behandlingen kan inte undvikas). Läkemedlet kan orsaka skador på fostret, därför ska behandling med fludarabin endast övervägas om de potentiella fördelarna överväger riskerna för fostret.</p>	<p>Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med läkemedlet. Kvinnor som överväger att bli gravida ska informeras om de potentiella farorna för fostret.</p>

Viktiga eventuella risker

<p>Viktiga eventuella risker</p>	<p>Myelosuppression</p>
	<p>Autoimmuna sjukdomar</p>
	<p>Neurotoxicitet</p>
	<p>Transfusionsassocierad transplantat-mot-värdsjukdom</p>
	<p>Hudcancer</p>
	<p>Tumörllyssyndrom Reproduktionstoxikologiska effekter</p>

Återstående information

Återstående information	Vad är känt Det finns endast begränsad information om användning av fludarabin hos äldre patienter.
--------------------------------	---

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Inga ytterligare riskminimeringsåtgärder vad gäller de identifierade säkerhetsfrågorna.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Inga säkerhets- eller effektstudier pågår eller planeras för fludarabin efter godkännande för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan**

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	05-03-2013	Initial version	
2.0	05-04-2013	Ytterligare risker lades till: <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsassocierad transplantat-mot-värdsjukdom • Hudcancer • Tumörlyssyndrom • Reproduktionstoxikologiska effekter Uppdatering i avsnitt VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning	