

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fludarabinphosphat-GRY® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Fludarabinphosphat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist *Fludarabinphosphat-GRY®* und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor *Fludarabinphosphat-GRY®* bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist *Fludarabinphosphat-GRY®* anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Fludarabinphosphat-GRY®* aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist *Fludarabinphosphat-GRY®* und wofür wird es angewendet?

Fludarabinphosphat-GRY® enthält den Wirkstoff Fludarabinphosphat, der das Wachstum von neuen Krebszellen stoppt. Alle Körperzellen produzieren durch Zellteilung neue, identische Zellen. *Fludarabinphosphat-GRY®* wird in die Krebszellen aufgenommen und wirkt, indem es die Zellteilung stoppt.

Bei einer Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen (wie bei der chronisch-lymphatischen Leukämie) produziert der Körper viele anormale weiße Blutkörperchen (Lymphozyten) und in verschiedenen Körperregionen beginnen Lymphknoten zu wachsen. Die anormalen weißen Blutkörperchen können ihre normalen Abwehrfunktionen nicht ausführen und verdrängen die gesunden Blutzellen. Dies kann zu Infektionen, einer Abnahme der Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), Blutergüssen, ungewöhnlich starken Blutungen oder sogar Organversagen führen.

Fludarabinphosphat-GRY® wird zur Behandlung der chronischen lymphatischen B-Zell-Leukämie (B-CLL) bei Patienten mit einer ausreichenden Bildung gesunder Blutzellen angewendet.

Die Erstbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie mit *Fludarabinphosphat-GRY®* sollte nur bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium begonnen werden, die krankheitsbedingte Symptome aufweisen oder bei denen ein Fortschreiten der Krankheit erkennbar ist.

2. Was sollten Sie beachten, bevor *Fludarabinphosphat-GRY®* bei Ihnen angewendet wird?

***Fludarabinphosphat-GRY®* darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie **allergisch** gegen Fludarabinphosphat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen

- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben,
- wenn die Zahl Ihrer roten Blutkörperchen vermindert ist, weil Sie an einer bestimmten Art von **Anämie** (dekompensierte hämolytische Anämie) leiden. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen dies mitgeteilt haben.

Wenn Sie glauben, dass eines dieser Kriterien auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie *Fludarabinphosphat-GRY*[®] angewendet bekommen:

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Fludarabinphosphat-GRY*[®] ist erforderlich,

- **wenn Ihr Knochenmark** nicht richtig arbeitet oder Sie ein schlecht funktionierendes oder unterdrücktes **Immunsystem** haben oder früher **schwerwiegende Infektionen** hatten.
 - ▶ Ihr Arzt kann darüber entscheiden, dieses Arzneimittel bei Ihnen nicht, oder unter Vorsichtsmaßnahmen, anzuwenden.
- **wenn Sie sich sehr unwohl fühlen, ungewöhnliche Blutergüsse, stärkere Blutungen als normalerweise nach Verletzungen bemerken oder es den Anschein hat, dass Sie anfällig für Infektionen sind.**
 - ▶ Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte vor der Behandlung auf Sie zutrifft.
- **wenn sich Ihr Urin während der Behandlung rot bis bräunlich färbt, oder sich ein Ausschlag oder Blasen jeglicher Art auf Ihrer Haut bilden.**
 - ▶ Informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Dies können Anzeichen einer Verringerung der Anzahl von Blutzellen sein, was entweder durch die Krankheit selbst oder die Therapie verursacht werden kann. Unabhängig davon, ob Sie zuvor schon einmal mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] behandelt wurden oder nicht, kann dies bis zu einem Jahr andauern. Während der Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] kann Ihr Immunsystem auch verschiedene Teile Ihres Körpers oder Ihre roten Blutzellen angreifen (sogenannte „Autoimmunerkrankung“). Diese Zustände können lebensbedrohlich sein. Wenn dies der Fall ist, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung abbrechen und Sie können möglicherweise eine weitere medizinische Behandlung wie zum Beispiel eine Transfusion mit bestrahltem Blut (siehe unten) und Adrenokortikoide erhalten.

Während der Behandlung wird Ihr Blut regelmäßig untersucht und Sie werden, während Sie mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] behandelt werden, engmaschig überwacht.

- **wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome an Ihrem Nervensystem, wie etwa Sehstörungen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle.**
 - ▶ Informieren Sie Ihren Arzt.

Die Wirkungen der Langzeitanwendung von *Fludarabinphosphat-GRY*[®] auf das zentrale Nervensystem sind nicht bekannt. Allerdings vertrugen Patienten, die mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden, bis zu 26 Therapiezyklen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet, wenn Fludarabin in der empfohlenen Dosis nach der Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder zur gleichen Zeit mit anderen Arzneimitteln angewendet wurde: neurologische Erkrankungen, die sich als Kopfschmerzen, Unwohlsein (Übelkeit) und Erbrechen, Krampfanfälle, Sehstörungen einschließlich Sehverlust, Veränderungen des geistigen Zustands (Denkstörungen, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen) äußern und gelegentlich neuromuskuläre Störungen, wie Muskelschwäche in den Gliedmaßen (einschließlich irreversibler teilweiser oder vollständiger Lähmung) (Symptome einer *Leukoenzephalopathie, akuten toxischen Leukoenzephalopathie* oder eines *reversiblen posterioren Leukoenzephalopathiesyndroms [RPLS]*).

Bei Patienten mit Dosen, die über dem 4-fachen der empfohlenen lagen, wurde über Erblindung, Koma und Tod berichtet. Einige dieser Symptome traten nach Behandlungsende verzögert, ungefähr 60 Tage danach oder noch später, auf. Bei einigen Patienten, die eine höhere Dosis *Fludarabinphosphat-GRY*[®] als die empfohlene Dosis erhielten, wurden Leukoenzephalopathie (LE), akute toxische Leukoenzephalopathie (ATL) oder reversibles posteriores Leukoenzephalopathiesyndrom (RPLS) ebenfalls berichtet. Es können die gleichen Symptome der LE, ATL oder RPLS wie oben beschrieben auftreten.

LE, ATL und RPLS können irreversibel, lebensbedrohlich sein oder einen tödlichen Ausgang zur Folge haben.

Wann immer eine LE, ATL oder RPLS vermutet wird, wird Ihre Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] für weitere Untersuchungen unterbrochen werden. Wenn die Diagnose von LE, ATL oder RPLS bestätigt ist, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] dauerhaft abbrechen.

- **wenn Sie irgendwelche Schmerzen in der Seite, Blut in Ihrem Urin oder eine verringerte Urinmenge bemerken.**
 - ▶ Informieren Sie sofort Ihren Arzt.Wenn Ihre Erkrankung sehr schwer ist, wird Ihr Körper möglicherweise nicht mehr in der Lage sein, alle Abfallprodukte der Zellen, die durch *Fludarabinphosphat-GRY*[®] zerstört wurden, zu beseitigen. Dies wird Tumorzerfallsyndrom genannt und kann ab der ersten Behandlungswoche zu **Nierenversagen und Herzproblemen führen**. Ihr Arzt wird darauf achten und Ihnen gegebenenfalls andere Arzneimittel geben, um dies zu verhindern.
- **wenn bei Ihnen Stammzellen entnommen werden müssen** und Sie mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] behandelt werden (oder wurden).
 - ▶ Informieren Sie Ihren Arzt.
- **wenn Sie eine Bluttransfusion brauchen und mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] behandelt werden (oder wurden).**
 - ▶ Informieren Sie Ihren Arzt.Für den Fall, dass Sie eine Bluttransfusion benötigen, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Sie nur Blut erhalten, das durch eine Bestrahlung behandelt wurde. Bei der Transfusion von unbestrahltem Blut kam es zu schweren Komplikationen und sogar Todesfällen.
- **wenn Sie irgendwelche Hautveränderungen bemerken, entweder während Sie dieses Arzneimittel erhalten oder nach Beendigung der Therapie.**
 - ▶ Informieren Sie Ihren Arzt.
- **wenn Sie Hautkrebs haben oder hatten**, kann sich dieser während oder nach der Therapie mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] verschlimmern oder erneut auftreten. Während oder nach der Therapie mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] kann bei Ihnen Hautkrebs entstehen.

Andere Umstände, die Sie während der Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] berücksichtigen müssen

- **Männer und Frauen, die fortpflanzungsfähig sind**, müssen während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass *Fludarabinphosphat-GRY*[®] möglicherweise ein ungeborenes Kind schädigt. Ihr Arzt wird den Nutzen Ihrer Behandlung sorgfältig gegen ein mögliches Risiko für ein ungeborenes Kind abwägen und, sollten Sie schwanger sein, Sie nur mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] behandeln, wenn dies unbedingt erforderlich ist.
- **Wenn Sie stillen möchten oder dies bereits tun**, dürfen Sie damit nicht beginnen oder fortfahren, solange Sie mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] behandelt werden.
- **Wenn Sie eine Impfung benötigen, fragen Sie bei Ihrem Arzt nach**, da Lebendimpfstoffe während und nach der Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] zu vermeiden sind.
- **Wenn Sie Nierenprobleme haben oder älter als 65 Jahre sind**, werden regelmäßig Blut- und/oder Laboruntersuchungen durchgeführt werden, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren.

Wenn Sie schwere Nierenprobleme haben, werden Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten (siehe Abschnitt 2 „*Fludarabinphosphat-GRY*[®] darf nicht angewendet werden“ und Abschnitt 3. „*Wie ist Fludarabinphosphat-GRY*[®] anzuwenden?“).

- **Wenn Sie Leberprobleme haben**, sollte Ihnen Ihr Arzt dieses Arzneimittel nur mit Vorsicht verabreichen.
- **Wenn Sie älter als 75 Jahre sind**, werden Sie besonders sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. *Fludarabinphosphat-GRY*[®] wird daher für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Anwendung von *Fludarabinphosphat-GRY*[®] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Sie müssen Ihren Arzt vor allem über folgende Arzneimittel informieren:

- **Pentostatin** (*Deoxycoformycin*), welches ebenfalls zur Behandlung von B-CLL angewendet wird. Die gleichzeitige Anwendung dieser beiden Arzneimittel kann zu schweren Lungenproblemen führen.
- **Dipyridamol**, welches eine übermäßige Blutgerinnung verhindert, sowie vergleichbare Arzneimittel. Diese können die Wirksamkeit von *Fludarabinphosphat-GRY*[®] abschwächen.
- **Cytarabin** (*Ara-C*), welches zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie angewendet wird. Wenn *Fludarabinphosphat-GRY*[®] mit Cytarabin kombiniert wird, können die Spiegel der aktiven Form von Cytarabin in den leukämischen Zellen ansteigen. Allerdings wurde gezeigt, dass die Gesamtspiegel von Cytarabin im Blut sowie seine Entfernung aus dem Blut nicht verändert wurden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Fludarabinphosphat-GRY[®] darf nicht bei Schwangeren angewendet werden. da Studien an Tieren und die sehr begrenzten Daten zur Anwendung beim Menschen gezeigt haben, dass möglicherweise die Gefahr von Fehlbildungen des ungeborenen Kindes genauso wie früher Schwangerschaftsverlust oder Frühgeburt besteht.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird sorgfältig den Nutzen Ihrer Behandlung gegen mögliche Risiken für das ungeborene Kind abwägen, und falls Sie schwanger sind, wird er Sie nur mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] behandeln, falls dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Während Ihrer Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] dürfen Sie nicht mit dem Stillen beginnen oder das Stillen fortsetzen, da das Arzneimittel das Wachstum und die Entwicklung Ihres Kindes beeinträchtigen kann.

Fortpflanzungsfähigkeit

Männer und Frauen, die fruchtbar sind, müssen eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung und mindestens 6 Monate danach anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] werden einige Menschen müde, fühlen sich schwach, haben Sehstörungen, werden verwirrt, erregt oder haben Krampfanfälle. Verzichten Sie so lange auf das Steuern eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen, bis Sie sicher wissen, dass Sie hiervon nicht betroffen sind.

***Fludarabinphosphat-GRY*[®] enthält Natrium**

Fludarabinphosphat-GRY[®] enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist *Fludarabinphosphat-GRY*[®] anzuwenden?

Fludarabinphosphat-GRY[®] sollte unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der Anti-Krebstherapieangewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung, Handhabung und Beseitigung siehe „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Die empfohlene Dosis beträgt

Die Dosis, die Sie erhalten, hängt von Ihrer Körperoberfläche ab. Diese wird in Quadratmetern (m²) gemessen und wird von Ihrem Arzt anhand Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichts berechnet. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg *Fludarabinphosphat*/m² Körperoberfläche.

Wie *Fludarabinphosphat-GRY*[®] verabreicht wird

Fludarabinphosphat-GRY[®] wird in Form einer Lösung als Injektion bzw. in den meisten Fällen als Infusion verabreicht.

Infusion bedeutet, dass das Arzneimittel direkt in den Blutkreislauf als Venentropf in die Vene appliziert wird. Die Dauer einer Infusion beträgt etwa 30 Minuten.

Ihr Arzt wird darauf achten, dass *Fludarabinphosphat-GRY*[®] nicht außerhalb der Vene (paravenös) verabreicht wird. Sollte dies dennoch geschehen, sind Berichten zufolge jedoch keine schweren lokalen Nebenwirkungen zu erwarten.

Wie lange *Fludarabinphosphat-GRY*[®] verabreicht wird

Fludarabinphosphat-GRY[®] wird einmal täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Dieser 5-Tage-Behandlungszyklus wird alle 28 Tage wiederholt, bis Ihr Arzt entscheidet, dass die bestmögliche Wirkung erreicht worden ist. Im Allgemeinen ist dies nach 6 Zyklen, oder anders gesagt, nach ca. 6 Monaten der Fall.

Die Behandlungsdauer hängt davon ab, wie erfolgreich Ihre Behandlung ist und wie gut Sie *Fludarabinphosphat-GRY*[®] vertragen. Falls die Nebenwirkungen zu stark sind, kann die Dosis erniedrigt oder der Beginn des nächsten Zyklus verzögert werden.

Während der Behandlung werden regelmäßig Blutuntersuchungen bei Ihnen durchgeführt. Ihre persönliche Dosis wird entsprechend Ihrem Blutbild und Ansprechen auf die Behandlung sorgfältig angepasst.

Wenn Sie Nierenprobleme haben oder älter als 65 Jahre sind, werden bei Ihnen regelmäßig Blut- und/oder andere Laboruntersuchungen durchgeführt, um Ihre Nierenfunktion zu überwachen. Stellt sich heraus, dass Ihre Nieren nicht entsprechend funktionieren, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise

eine geringere Dosis *Fludarabinphosphat-GRY*[®] geben. Wenn Ihre Nierenfunktion stark eingeschränkt ist, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten (siehe Abschnitt 2).

Wenn *Fludarabinphosphat-GRY*[®]-Lösung versehentlich verschüttet wird

Falls *Fludarabinphosphat-GRY*[®]-Lösung in Berührung mit der Haut oder den Schleimhäuten in Nase und Mund kommt, waschen Sie den Bereich gründlich mit Seife und Wasser. Wenn die Lösung in die Augen gerät, spülen Sie die Augen gründlich mit reichlich Leitungswasser. Jeglicher Kontakt durch Einatmen muss vermieden werden.

Wenn Sie eine größere Menge *Fludarabinphosphat-GRY*[®] erhalten haben, als Sie sollten

Im Fall einer Überdosierung wird der Arzt die Behandlung abbrechen und die Symptome behandeln. Hohe Dosen können auch zu einer starken Verminderung der Zellen im Blut führen. Für intravenös gegebenes *Fludarabinphosphat-GRY*[®] wurde berichtet, dass eine Überdosierung zu verzögert auftretender Blindheit, Koma und sogar zum Todführen kann.

Wenn die Anwendung von *Fludarabinphosphat-GRY*[®] vergessen wurde

Ihr Arzt bestimmt die Zeitpunkte der Verabreichung dieses Arzneimittels. Wenn Sie glauben, dass eine Dosis ausgelassen wurde, sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von *Fludarabinphosphat-GRY*[®] abbrechen

Ihr Arzt und Sie selbst können entscheiden, die Behandlung mit *Fludarabinphosphat-GRY*[®] abzubrechen, wenn die Nebenwirkungen zu stark werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was die unten genannten Nebenwirkungen bedeuten, bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen diese zu erklären.

Einige Nebenwirkungen können lebensbedrohlich sein. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt:**

- **wenn Sie Atemnot, Husten oder Brustschmerzen mit oder ohne Fieber haben.** Dies können Anzeichen einer Lungeninfektion sein (sehr häufige Nebenwirkung: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **wenn Sie ungewöhnliche Blutergüsse, stärkere Blutungen als normalerweise nach Verletzungen bemerken oder Sie anfällig für Infektionen sind.** Dies kann durch eine verringerte Anzahl von Blutzellen verursacht werden. Dadurch kann es auch zu einem erhöhten Risiko von (schwerwiegenden) Infektionen durch Organismen kommen, die bei gesunden Personen normalerweise zu keiner Erkrankung führen (opportunistische Infektionen), einschließlich einer späten Reaktivierung von Viren, wie beispielsweise Herpes zoster (sehr häufige Nebenwirkung: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **wenn Sie Schmerzen in der Seite, Blut im Urin oder eine verringerte Urinmenge bemerken.** Dies können Anzeichen eines Tumorzerfallsyndroms sein (siehe 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“) (gelegentliche Nebenwirkung: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- **wenn Sie eine Reaktion der Haut und/oder Schleimhäute wie Rötung, Entzündung, Blasenbildung oder Gewebeschädigung bemerken.** Dies können Anzeichen einer schweren

allergischen Reaktion sein (*Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom*) (seltene Nebenwirkung: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).

- **wenn Sie Ihren Herzschlag plötzlich bewusst wahrnehmen (Palpitationen) oder Brustschmerzen haben.** Dies können Anzeichen von Herzproblemen sein (seltene Nebenwirkung: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen (einige schwerwiegend)
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen (*Thrombozytopenie*), was möglicherweise zu Blutergüssen und Blutungen führen kann
- Verringerte Anzahl weißer Blutzellen (*Neutropenie*)
- Verringerte Anzahl roter Blutzellen (*Anämie*)
- Husten
- Erbrechen, Durchfall, Übelkeit
- Fieber
- Müdigkeit
- Schwächegefühl.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- andere Krebsarten, die das Blut betreffen (*myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie*). Die meisten Patienten mit diesen Erkrankungen wurden vorher, gleichzeitig oder später mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs (*alkylierende Substanzen, Topoisomerase-Inhibitoren*) oder einer Strahlentherapie behandelt.
- Knochenmarksdepression (*Myelosuppression*)
- schwerer Appetitverlust, der zu Gewichtsverlust führt (*Anorexie*)
- Taubheitsgefühl oder Schwäche der Gliedmaßen (*periphere Neuropathie*)
- Sehstörungen
- Entzündung der Mundschleimhaut (*Stomatitis*)
- Hautausschlag
- Schwellungen durch übermäßige Flüssigkeitsansammlung (*Ödem*)
- Schleimhautentzündung im Verdauungstrakt, vom Mund bis zum Anus (*Mukositis*)
- Schüttelfrost
- allgemeines Unwohlsein.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Autoimmunerkrankung (siehe 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Verwirrtheit
- Lungenvergiftung; Vernarbung des gesamten Lungengewebes (*Lungenfibrose*), Lungenentzündung (*Pneumonitis*), Kurzatmigkeit (*Dyspnoe*)
- Magen-Darm-Blutung
- ungewöhnliche Spiegel von Leber- oder Bauchspeicheldrüsenenzymen.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Störungen des Lymphsystems aufgrund einer Virusinfektion (*Epstein-Barr-Virus assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom*)
- Koma
- Krampfanfälle
- Erregungszustände
- Blindheit
- Entzündung oder Schädigung der Sehnerven (Optikusneuritis; Neuropathie des Nervus opticus)
- Herzversagen
- unregelmäßiger Herzschlag (*Arrhythmie*)

- Hautkrebs.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hirnblutungen
- neurologische Erkrankungen, die sich als Kopfschmerzen, Unwohlsein (Übelkeit) und Erbrechen, Krampfanfälle, Sehstörungen einschließlich Sehverlust, Veränderungen des geistigen Zustands (Denkstörungen, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen) äußern und gelegentlich neuromuskuläre Störungen, wie Muskelschwäche in den Gliedmaßen (einschließlich irreversibler teilweiser oder vollständiger Lähmung) (Symptome einer *Leukoenzephalopathie*, *akuten toxischen Leukoenzephalopathie* oder eines *reversiblen posterioren Leukoenzephalopathiesyndroms [RPLS]*)
- Blutungen in der Lunge;
- Blasenentzündung, was zu Schmerzen beim Wasserlassen und Blut im Urin führen kann (*hämorrhagische Zystitis*)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fludarabinphosphat-GRY® aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“/“Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/anzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fludarabinphosphat-GRY® enthält

- Der Wirkstoff ist Fludarabinphosphat.
1 ml Konzentrat enthält 25 mg Fludarabinphosphat.
Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 50 mg Fludarabinphosphat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Natriumhydroxid (E 524, zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Fludarabinphosphat-GRY® aussieht und Inhalt der Packung

Fludarabinphosphat-GRY® ist eine klare, farblose oder leicht gelbbraune, im Wesentlichen partikelfreie Lösung in einer Klarglas-Durchstechflasche mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Kunststoff-Snap-Cap.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Hersteller

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Belgien	Fludarabine-Teva 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze injectie/infusie
Deutschland	Fludarabinphosphat-GRY 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung
Frankreich	Fludarabine - Teva 25 mg/ml, solution à diluer pour injectable ou perfusion
Italien	Fludarabina -Teva 25 mg/ml, - concentrato per soluzione iniettabile o per infusione
Luxemburg	Fludarabine Teva 25 mg/ml, solution à diluer pour injectable ou perfusion
Niederlande	Fludarabinefosfaat - PCH 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie of injectie
Slowenien	Fludarabin fosfat 25 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje
Spanien	Fludarabina TEVA 25mg/ml concentrado para solución para perfusión o inyección EFG
Tschechische Republik	Fludarabine-Teva 25mg/ml, Koncentrát pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku
Vereinigtes Königreich (Nordirland)	Fludarabin phosphate 25 mg/ml, concentrate for solution for injection or infusion

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2021.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Verdünnung, Handhabung und Beseitigung

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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 Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verdünnen. Alternativ kann die erforderliche Dosis zur Infusion in 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt und über ca. 30 Minuten infundiert werden.

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

Visuelle Prüfung vor Gebrauch

Nur klare und farblose Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Bei versehrtem Behältnis darf das Produkt nicht verwendet werden.

Aufbewahrung nach Verdünnung

Nach Anbruch wurden folgende chemische und physikalische Stabilitäten der zubereiteten Injektions- oder Infusionslösung bewiesen:

Aufbewahrung in	Medium	Konzentration	Stabilität
Beutel PVC-frei	0,9 % Natriumchlorid	0,3 - 6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
	5 % Glucose	0,3 - 6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
Glasflasche	0,9 % Natriumchlorid	0,3 - 6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
		0,3 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur/Licht
	5 % Glucose	6 mg/ml	5 Tage im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 3 Tage bei Raumtemperatur/Licht

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.

Handhabung und Beseitigung

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, verschüttete Mengen oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für Zytostatika zu beseitigen.

Versionscode: Z11