

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR PATIENTEN

Neoflubin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Wirkstoff: 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 oder Krankenhausapotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Neoflubin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Neoflubin beachten?
3. Wie ist Neoflubin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Neoflubin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Neoflubin und wofür wird es angewendet?

Was Neoflubin ist

Neoflubin ist ein Arzneimittel gegen Krebs zur Injektion oder Infusion in eine Vene.

Wie Neoflubin wirkt

Neoflubin enthält den Wirkstoff Fludarabinphosphat, der das Wachstum von neuen Krebszellen stoppt. Alle Körperzellen produzieren durch Zellteilung neue, identische Zellen. Zu diesem Zweck muss das genetische Material der Zelle (die DNA) kopiert und reproduziert werden. Neoflubin wird in die Krebszellen aufgenommen und wirkt, indem es die Produktion neuer DNA verhindert.

Bei einer Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen (wie bei der chronisch-lymphatischen Leukämie) produziert der Körper viele abnormale weiße Blutkörperchen (Lymphozyten) und in verschiedenen Körperregionen beginnen Lymphknoten anzuschwellen. Die abnormalen weißen Blutkörperchen können ihre normalen Abwehrfunktionen nicht ausführen. Wenn zu viele dieser abnormalen weißen Blutkörperchen vorhanden sind, verdrängen sie die gesunden Blutzellen, woraufhin es zu Infektionen, einer Abnahme der Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), Blutergüssen, ungewöhnlich starken Blutungen oder sogar Organversagen kommen kann.

Wofür Neoflubin angewendet wird

Neoflubin wird angewendet bei Erwachsenen.

Zur Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) bei Patienten, die genügend gesunde Blutzellen produzieren können. B-CLL ist ein Krebs der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten).

Eine Erstbehandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie mit Neoflubin sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und entsprechenden Krankheitssymptomen oder bei nachgewiesenem Fortschreiten der Erkrankung begonnen werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Neoflubin beachten?

Neoflubin 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 Ihre Nierenfunktion stark eingeschränkt ist (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- 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 Neoflubin bei Ihnen angewendet wird.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Neoflubin ist erforderlich,

- **Wenn Ihr Knochenmark nicht richtig funktioniert oder im Fall eines geschwächten bzw. unterdrückten Immunsystems oder wenn es in Ihrer Krankengeschichte zu schweren Infektionen gekommen ist.** Ihr Arzt kann beschließen, Ihnen dieses Arzneimittel nicht zu verabreichen oder vorbeugende Maßnahmen zu treffen.
- **Wenn Sie sich sehr unwohl fühlen oder wenn Sie ungewöhnliche Blutergüsse und stärkere Blutungen nach einer Verletzung bemerken oder offensichtlich häufig an Infektionen leiden.** Sollte eines der genannten Kriterien vor Ihrer Behandlung auf Sie zutreffen, informieren Sie Ihren Arzt. Falls Sie während der Behandlung mit Neoflubin derartige Beschwerden bekommen, **benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.**
- **Wenn es während der Behandlung zu einer roten oder bräunlichen Verfärbung des Urins kommt oder wenn Sie einen Ausschlag oder Bläschen auf der Haut bemerken,** informieren Sie sofort Ihren Arzt. Diese Symptome könnten Zeichen einer Verminderung der Blutzellen sein, die durch die Krankheit selbst oder durch die Therapie hervorgerufen werden kann. Diese Symptome können bis zu einem Jahr anhalten, unabhängig davon, ob Sie zuvor Neoflubin erhalten haben oder nicht. Während der Behandlung mit Neoflubin **könnte Ihr Immunsystem auch verschiedene Bereiche Ihres Körpers** („Autoimmunphänomen“ genannt) **oder Ihre roten Blutkörperchen angreifen** („Autoimmunhämolyse“ genannt). Diese Erkrankungen können lebensbedrohlich sein. In diesem Fall wird der Arzt Ihre Behandlung beenden und Ihnen eventuell weitere Behandlungen verabreichen, z.B. Transfusion von bestrahltem Blut (siehe unten) oder Kortikoide.

Während der Behandlung mit Neoflubin finden regelmäßig Blutuntersuchungen statt und Sie werden engmaschig beobachtet.

- **Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Nervensymptome bemerken, z.B. Sehstörungen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle,** informieren Sie Ihren Arzt. Die Langzeitwirkungen von Neoflubin (langfristige Behandlung über mehr als 6 Therapiezyklen) auf das Zentralnervensystem sind nicht bekannt. Patienten, die bis zu 26 Therapiezyklen mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden, haben das Arzneimittel jedoch gut vertragen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet, wenn Neoflubin 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, die das Vierfache der empfohlenen Dosis erhalten hatten, wurde über Erblindung, Koma und Todesfälle berichtet. Einige dieser Symptome sind verzögert aufgetreten: rund 60 Tage nach Beendigung der Behandlung oder später nach Beendigung der Behandlung. Bei einigen Patienten, die eine höhere Dosis Neoflubin 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 Neoflubin für weitere Untersuchungen unterbrochen werden. Wenn die Diagnose von LE, ATL oder RPLS bestätigt ist, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung mit Neoflubin dauerhaft abbrechen.

- **Wenn Sie Schmerzen in der Seite oder Blut im Urin bemerken oder weniger Harn abgeben können**, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Falls **Sie an einer sehr schweren Form der Erkrankung leiden, ist Ihr Körper möglicherweise nicht in der Lage, alle Abfallprodukte** der Zellen **zu beseitigen**, die durch Neoflubin zerstört wurden. Dieses Phänomen wird als Tumor-Zerfall-Syndrom bezeichnet und kann **zu Nierenfunktionsstörungen und Herzproblemen führen** und bereits in der ersten Behandlungswoche auftreten. Ihr Arzt wird darauf achten und Ihnen ggf. andere Arzneimittel verschreiben, um dies zu verhindern.
- **Wenn bei Ihnen eine Stammzellentnahme erfolgen soll** und Sie mit Neoflubin behandelt werden (bzw. wurden), informieren Sie Ihren Arzt.
- **Wenn Sie eine Bluttransfusion benötigen und mit Neoflubin behandelt werden (bzw. wurden)**, informieren Sie Ihren Arzt. Dieser wird darauf achten, dass Sie ausschließlich speziell behandeltes, nämlich bestrahltes Blut erhalten. Nach Transfusion von nicht bestrahltem Blut kam es zu schweren Komplikationen und sogar Todesfällen.
- **Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel oder nach deren Abschluss irgendwelche Hautveränderungen bemerken**, informieren Sie Ihren Arzt.
- **Wenn Sie an Hautkrebs leiden (bzw. gelitten haben)**, kann es während oder nach der Neoflubin-Therapie zu einer Verschlechterung oder einem Wiederaufflammen kommen. Da das Arzneimittel Ihr körpereigenes Abwehrsystem vermindert, könnten Sie während oder nach der Neoflubin-Therapie an Hautkrebs erkranken.

Was Sie während der Behandlung mit Neoflubin außerdem beachten müssen:

Männer und Frauen, die fortpflanzungsfähig sein könnten, müssen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen praktizieren. Es ist nicht auszuschließen, dass Neoflubin zu Schäden am Ungeborenen führt.

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 Neoflubin behandeln, falls dies unbedingt erforderlich ist (z.B. wenn eine lebensbedrohliche Situation vorliegt, es keine sicherere Behandlungsalternative mit gleichem therapeutischem Nutzen gibt oder die Behandlung unumgänglich ist).

Ihr Arzt wird Sie über die möglichen Risiken für das ungeborene Kind aufklären.

Falls Sie in Erwägung ziehen, zu stillen, oder falls Sie stillen, sollten Sie damit nicht beginnen oder das Stillen nicht fortführen, während Sie mit Neoflubin behandelt werden.

Wenn Sie eine Impfung benötigen, halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, da die Verwendung von Lebendimpfstoffen während und nach der Behandlung mit Neoflubin vermieden werden sollte.

Wenn Sie Nierenprobleme haben oder älter als 65 Jahre sind, werden bei Ihnen regelmäßig Blut- und/oder andere Laboruntersuchungen durchgeführt, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren (siehe auch Abschnitt „Neoflubin darf nicht angewendet werden“ und Abschnitt 3. „Wie ist Neoflubin anzuwenden?“).

Anwendung von Neoflubin zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Es ist besonders wichtig, Ihren Arzt über folgende Arzneimittel zu informieren:

- **Pentostatin** (Deoxycoformycin), das ebenfalls zur Behandlung der B-Zell-Leukämie eingesetzt wird. Die Kombination dieser Arzneimittel kann zu schweren Lungenkomplikationen führen.
- **Dipyridamol**, das zur Verhinderung einer zu starken Blutgerinnung eingesetzt wird, oder vergleichbare Wirkstoffe. Diese können die Wirksamkeit von Neoflubin herabsetzen.
- **Cytarabin** (Ara-C), das zur Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie eingesetzt wird. Im Fall einer Kombination von Neoflubin und Cytarabin können die Spiegel der aktiven Form von Neoflubin in leukämischen Zellen ansteigen. Allerdings zeigten sich keine Veränderungen hinsichtlich der Gesamt-Blutspiegel oder der Elimination aus dem Blut.

Ältere Patienten

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind, werden regelmäßig Nierenfunktionstests durchgeführt, siehe auch Abschnitt 3. „Wie ist Neoflubin anzuwenden?“. **Wenn Sie älter als 75 Jahre sind**, werden Sie engmaschig überwacht, weil über Menschen dieser Altersgruppe nur wenige Daten zur Verfügung stehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Neoflubin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Neoflubin wird daher für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Neoflubin darf nicht bei Schwangeren angewendet werden, da Tierstudien und sehr eingeschränkte Erfahrung der Anwendung beim Menschen ein mögliches Risiko für Missbildungen beim ungeborenen Kind genauso wie frühen Schwangerschaftsverlust oder Frühgeburt gezeigt haben.

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. 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 Neoflubin behandeln, falls dies eindeutig erforderlich ist (z.B. wenn eine lebensbedrohliche Situation vorliegt, es keine

sicherere Behandlungsalternative mit gleichem therapeutischem Nutzen gibt oder die Behandlung unumgänglich ist).

Ihr Arzt wird Sie über die möglichen Risiken für das ungeborene Kind aufklären.

Stillzeit

Während Ihrer Behandlung mit Neoflubin dürfen Sie nicht mit dem Stillen beginnen oder das Stillen fortsetzen, da das Arzneimittel das Wachstum und die Entwicklung Ihres Kindes beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch von Frauen unter Behandlung mit Neoflubin übertritt. In Tierstudien wurde der Wirkstoff von Neoflubin, Fludarabinphosphat, allerdings in der Muttermilch nachgewiesen.

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



Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

Die Behandlung mit Neoflubin kann bei einigen Menschen zu Müdigkeit, Schwächegefühl, Sehstörungen, Verwirrung, Erregung oder Krampfanfällen führen. Verzichten Sie so lange auf das Steuern eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen, bis Sie sicher wissen, dass Sie hiervon nicht betroffen sind.

Neoflubin enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Durchstechflasche; d. h., es ist praktisch „natriumfrei“.

3. Wie ist Neoflubin anzuwenden?

Neoflubin soll nur unter Aufsicht eines in der Onkologie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Hinweise zur Zubereitung der rekonstituierten oder verdünnten Lösung finden sich in Abschnitt 6. „Inhalt der Packung und weitere Informationen - Informationen für medizinisches Fachpersonal“.

Wie Neoflubin verabreicht wird

Zur streng intravenösen Anwendung.

Neoflubin 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 Neoflubin nicht außerhalb der Vene (paravenös) verabreicht wird. Sollte dies dennoch geschehen, sind Berichten zufolge jedoch keine schweren lokalen Nebenwirkungen zu erwarten.

Wie viel Neoflubin verabreicht wird

Die Dosis, die Sie erhalten, hängt von Ihrer Körperoberfläche ab. Diese wird in Quadratmetern (m^2) gemessen und von Ihrem Arzt anhand Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichts berechnet.

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Fludarabinphosphat/ m^2 Körperoberfläche.

Wie lange Neoflubin verabreicht wird

Neoflubin 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 ist (gewöhnlich nach 6 Zyklen).

Die Behandlungsdauer hängt davon ab, wie erfolgreich Ihre Behandlung ist und wie gut Sie Neoflubin vertragen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann der Beginn des nächsten Zyklus verschoben werden.

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

Die Dosierung kann reduziert werden, wenn Nebenwirkungen Probleme verursachen.

Wenn Sie Nierenprobleme haben oder älter als 65 Jahre sind, werden bei Ihnen regelmäßig Untersuchungen durchgeführt, um Ihre Nierenfunktion zu überwachen. Wenn Ihre Nieren nicht entsprechend funktionieren, wird die Dosis von Neoflubin möglicherweise vermindert. Wenn Ihre Nierenfunktion stark eingeschränkt ist (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min), dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten (siehe auch Abschnitt „Neoflubin darf nicht angewendet werden“).

Wenn Neoflubin-Lösung versehentlich verschüttet wird

Falls Fludarabin-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 von Neoflubin erhalten haben, als Sie sollten

Im Fall einer Überdosierung wird Ihr Arzt die Behandlung abbrechen und die Symptome behandeln. Hohe Dosen können auch zu einer starken Verminderung der Zellen im Blut führen. Eine Überdosierung kann zu verzögert auftretender Blindheit, Koma und sogar zum Tod führen.

Wenn Sie die Anwendung von Neoflubin vergessen haben

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 mit Neoflubin abbrechen

Ihr Arzt und Sie können gemeinsam entscheiden, die Behandlung mit Neoflubin abzubrechen, wenn die Nebenwirkungen zu stark werden.

Brechen Sie die Behandlung nie ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder 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 nicht genau wissen, was die nachstehenden Nebenwirkungen bedeuten, bitten Sie Ihren Arzt um eine Erklärung.

Einige schwerwiegende Nebenwirkungen können lebensbedrohlich sein.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt

- **wenn Sie Atemprobleme, Husten oder Schmerzen in der Brust mit oder ohne Fieber haben.** Es könnte sich um Hinweise auf Lungenprobleme handeln.

- **wenn Sie Palpationen (plötzlich Ihren Herzschlag spüren) oder Schmerzen in der Brust haben.** Es könnte sich um Hinweise auf Herzprobleme handeln.
- **wenn Sie ungewöhnliche Blutergüsse oder stärkere Blutungen nach einer Verletzung bemerken oder wenn Sie offensichtlich häufiger Infektionen bekommen.** Die Ursache könnte eine Verminderung der Blutzellen sein. Dadurch könnte auch ein erhöhtes Risiko von (schweren) Infektionen bestehen, verursacht durch Organismen, die bei Gesunden normalerweise keine Erkrankung hervorrufen (opportunistische Infektionen). Zu solchen Infektionen zählt eine späte Reaktivierung von Viren, etwa Herpes zoster.
- **wenn Sie Schmerzen in der Seite oder Blut im Urin bemerken oder weniger Harn abgeben können,** informieren Sie sofort Ihren Arzt. Möglicherweise handelt es sich um Zeichen eines Tumor-Zerfall-Syndroms (siehe Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Neoflubin ist erforderlich“).
- **Wenn Sie eine Reaktion der Haut oder Schleimhäute mit Rötung, Entzündung, Blasenbildung und Gewebszerstörung bemerken,** können dies Zeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein (*Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom*).

Andere Blutkrebstypen

Bei bis zu 10 % der Patienten kam es unter Neoflubin zur Entwicklung von **anderen** Erkrankungen, z.B. myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute myeloische Leukämie (AML). Die Mehrzahl dieser Patienten wurde zuvor, gleichzeitig oder später zusätzlich mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs (Alkylanzien, Topoisomerasehemmer) oder Bestrahlung behandelt. Es ist bekannt, dass diese Behandlungen mit einem hohen Risiko von sekundären malignen Erkrankungen verbunden sind. Bei Patienten, die ausschließlich Neoflubin erhalten hatten, fiel die Häufigkeit der Entwicklung von MDS/AML nicht höher aus als üblich.

Im Folgenden findet sich eine Auflistung der möglichen Nebenwirkungen, geordnet nach dem gegebenenfalls betroffenen Körperbereich und ihrer Häufigkeit. Die seltenen Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) wurden vorwiegend seit der Markteinführung beobachtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- (schwere) Infektionen (wie opportunistische Infektionen)
- Atemprobleme infolge einer Lungenentzündung (Pneumonie)
- Blutergussbildung und Blutungen infolge einer Verminderung der Blutzellen (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie)
- Husten
- Erbrechen, Durchfall, Krankheitsgefühl (Übelkeit) und andere Beschwerden in Magen oder Darm (Gastrointestinaltrakt)
- Fieber
- Müdigkeit (Fatigue)
- Schwäche

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Andere Blutkrebsarten (myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie). Die meisten der an diesen Krebsarten erkrankten Patienten erhielten zuvor, gleichzeitig oder später noch andere Arzneimittel gegen Krebs (Alkylanzien, Topoisomerasehemmer) oder eine Strahlentherapie.
- Knochenmarkdepression (Myelosuppression)

- starker Appetitverlust mit nachfolgendem Gewichtsverlust (Anorexie)
- Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen oder Beinen (periphere Neuropathie)
- Sehstörungen
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Hautausschlag
- Schwellung infolge starker Flüssigkeitseinlagerung (Ödem)
- Entzündung der Schleimhaut des gesamten Verdauungstrakts, d. h. vom Mund bis zum After (Mukositis)
- Schüttelfrost
- allgemeines Unwohlsein

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Autoimmunkrankheit (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Tumor-Zerfall-Syndrom (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Verwirrtheit
- Lungentoxizität; Vernarbungen auf der Lunge (Lungenfibrose), Lungenentzündung (Pneumonitis), Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Blutung in Magen oder Darm
- abnorme Werte der Leber- oder Bauchspeicheldrüsenenzyme

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Erkrankungen des Lymphsystems infolge einer Virusinfektion (EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung)
- Koma
- Krampfanfälle
- Erregung
- Erblindung
- Entzündung oder Schädigung des Sehnervs (optische Neuritis, optische Neuropathie)
- Herzversagen
- Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie)
- Hautkrebs
- Haut- und/oder Schleimhautreaktionen mit Rötung, Entzündung, Bläschenbildung und Ablösung (Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom)

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

- Hirnblutungen
- Lungenblutungen
- blutige Harnblasenentzündungen
- neurologische Erkrankungen (Kopfschmerzen, Unwohlsein [Übelkeit] und Erbrechen, Krampfanfälle, Sehstörungen einschließlich Sehverlust, Veränderungen des geistigen Zustands [Denkstörungen, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen]) und neuromuskuläre Störungen (Muskelschwäche in den Gliedmaßen [einschließlich irreversibler teilweiser oder vollständiger Lähmung])

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Neoflubin aufzubewahren?

Aufbewahrung von Neoflubin in der Verkaufspackung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung

Die maximale Aufbewahrungszeit für die verdünnte, gebrauchsfertige Neoflubin-Infusionslösung in den Konzentrationen 0,1 mg/ml bis 1,5 mg/ml beträgt bei Lagerung im Kühlschrank (2°C - 8°C) unter Lichtschutz, sowie bei Raumtemperatur (20°C – 25°C) 14 Tage.

Achtung: Die maximale Aufbewahrungszeit für die mit Kochsalzlösung verdünnte, gebrauchsfertige Neoflubin-Infusionslösung **ohne Lichtschutz** bei Raumtemperatur in der Konzentration von 0,1 mg/ml beträgt 14 Tage.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde über 14 Tage nachgewiesen, jedoch ist aus mikrobiologischer Sicht die gebrauchsfertige Lösung sofort zu verwenden.

Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Infusionslösung vor Verwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und werden normalerweise 24 Stunden bei 2 - 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Neoflubin enthält

- Der Wirkstoff ist: 50 mg Fludarabinphosphat gelöst in 2 ml, entsprechend 25 mg/ml Fludarabinphosphat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid, Natriumhydroxidlösung zur pH-Wert Einstellung und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Neoflubin aussieht und Inhalt der Packung

Neoflubin 25 mg/ml Injektionslösung ist eine klare, farblose bzw. fast farblose Lösung mit einem pH-Wert von 7,2 - 7,8.

Dieses Arzneimittel ist in Glasbehältern, sogenannten Durchstechflaschen, enthalten.

Eine 2-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Fludarabinphosphat.

Es sind Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche, 5 oder 10 Durchstechflaschen mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (Onco-Safe oder Sleeving) erhältlich. „Onco-Safe“ oder „Sleeving“

kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

Hersteller:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

Fareva Unterach GmbH, 4866 Unterach, Österreich

Vertrieb

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

Z.Nr.: 1-27630

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2021.

DIE FOLGENDEN INFORMATIONEN SIND FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL BESTIMMT

Umstellung auf eine Behandlung mit Chlorambucil

Patienten, die initial mit Neoflubin behandelt wurden und darauf nicht ansprachen, sollten nicht mit Chlorambucil weiter behandelt werden, da die meisten Patienten, die resistent gegenüber Neoflubin waren, ebenfalls eine Resistenz gegenüber Chlorambucil zeigten.

Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung von Neoflubin

Verdünnung

Die erforderliche Dosis (errechnet auf Basis der Körperoberfläche des Patienten) wird in eine Spritze aufgezogen.

Für eine intravenöse Bolusinjektion wird diese Dosis in 10 ml 0,9 % Natrium-Chlorid-Lösung 9 mg/ml verdünnt. Alternativ kann die erforderliche Dosis zur Infusion in 100 ml 0,9 % Natrium-Chlorid-Lösung 9 mg/ml verdünnt und über ca. 30 Minuten verabreicht werden.

In klinischen Untersuchungen wurde das Präparat in 100 ml 0,9 % Natrium-Chlorid-Lösung oder 125 ml 5 % Glucoselösung verdünnt.

Die Lösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Visuelle Prüfung vor Gebrauch

Nur klare und farblose Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Bei versehrtem Behältnis darf Neoflubin nicht verwendet werden.

Handhabung und Entsorgung

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit Neoflubin ausgeschlossen werden.

Die Vorschriften für eine ordnungsgemäße Handhabung gemäß den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel sind einzuhalten.

Bei der Zubereitung und dem Umgang mit der Neoflubin-Lösung ist Vorsicht geboten.

Es wird empfohlen, Gummihandschuhe und Schutzbrille zu tragen, um einen Kontakt mit der Substanz beim Zerbrechen der Durchstechflasche oder anderweitigem versehentlichen 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.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Es wird empfohlen, Fludarabin-Lösungen mit keinen anderen Substanzen oder Lösungen, außer mit physiologischer Kochsalzlösung, zu vermischen. Aseptische Vorgehensweise beachten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

NUR ZUR INTRAVENÖSEN ANWENDUNG.