

Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung Fludarabinphosphat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, 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 Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder 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 Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung beachten?
3. Wie ist Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung und wofür wird es angewendet?

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung enthält den Wirkstoff Fludarabinphosphat, der das Wachstum von neuen Krebszellen stoppt. Alle Körperzellen produzieren durch Zellteilung neue, identische Zellen. Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung wird in die Krebszellen aufgenommen und wirkt, indem es die Zellteilung stoppt.

Bei einer Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen (wie der chronisch-lymphatischen Leukämie) produziert der Körper viele abnormale weiße Blutkörperchen (*Lymphozyten*) und in verschiedenen Körperregionen beginnen Lymphknoten zu wachsen.

Die abnormalen 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.

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung wird zur Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) bei Patienten eingesetzt, die genügend gesunde Blutzellen produzieren können.

Die Erstbehandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie mit diesem Arzneimittel 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 Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung beachten?

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung 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 oder Apotheker bevor Sie Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung anwenden:

- **Wenn Ihr Knochenmark** nicht richtig funktioniert oder im Fall eines geschwächten bzw. unterdrückten **Immunsystems** oder wenn Sie **schwere Infektionen** als Vorerkrankungen hatten.
- 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 oder stärkere Blutungen nach einer Verletzung bemerken oder offensichtlich häufig an Infektionen leiden.**
 - **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.**

Diese Symptome könnten Anzeichen 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 dieses Arzneimittel erhalten haben oder nicht. Während der Behandlung mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung könnte Ihr Immunsystem auch verschiedene Bereiche Ihres Körpers oder Ihre roten Blutkörperchen angreifen (so genannte „Autoimmunerkrankungen“). Diese Erkrankungen können lebensbedrohlich sein. In diesem Fall wird der Arzt Ihre Behandlung beenden und eventuell weitere Therapien initiieren, zum Beispiel eine Transfusion von bestrahltem Blut (siehe unten) oder die Gabe von Kortikoiden.

Während der Behandlung werden Sie regelmäßig Blutuntersuchungen unterzogen und engmaschig überwacht.

- **Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Nervensymptome bemerken, wie zum Beispiel Sehstörungen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle.**

Die Langzeitwirkungen von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung auf das Zentralnervensystem sind nicht bekannt. Patienten, die bis zu 26 Therapiezyklen mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden, haben das Arzneimittel jedoch gut vertragen.

Wenn die empfohlene Dosis Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung nach oder gleichzeitig mit bestimmten anderen Medikamenten angewendet wird, wurden folgende unerwünschte Ereignisse beobachtet: Neurologische Störungen, die sich folgendermaßen zeigen: Kopfschmerzen, Übelkeit (Nausea) und Erbrechen, Krampfanfälle, Sehstörungen, einschließlich Verlust der Sehkraft, Veränderungen des mentalen Zustands (abnorme Gedanken, Verwirrtheit, Bewusstseinsänderung). Gelegentlich treten auch die folgenden neuromuskulären Störungen auf: Muskelschwäche in den Gliedmaßen (einschließlich irreversibler Teil- oder vollständiger Lähmung) (Symptome einer Leukenzephalopathie, einer akuten toxischen Leukenzephalopathie oder des reversiblen posterioren Leukenzephalopathie-Syndroms (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 und danach. Bei einigen Patienten, die Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung in höheren Dosen als der empfohlenen Dosis erhalten haben, wurden ebenfalls Leukenzephalopathie (LE), akute toxische Leukenzephalopathie (ATL) oder das reversible posteriore Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) beobachtet. Dieselben Symptome von LE, ATL oder RPLS, wie oben beschrieben, können auftreten.

LE, ATL und RPLS sind möglicherweise irreversibel, lebensbedrohlich oder tödlich.

Sobald LE, ATL oder RPLS vermutet wird, wird Ihre Behandlung mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung beendet und es erfolgen weitere Untersuchungen.

Sollte sich die Diagnose LE, ATL oder RPLS bestätigen, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung dauerhaft absetzen.

- **Wenn Sie Schmerzen in der Seite oder Blut im Urin bemerken oder weniger Harn abgeben können.**

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 das Arzneimittel zerstört wurden. Dieses Phänomen wird als *Tumor-Zerfalls-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 Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung behandelt werden (bzw. wurden):**
- **Wenn Sie eine Bluttransfusion benötigen und mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung behandelt werden (bzw. wurden),**

Wenn Sie eine Bluttransfusion benötigen, wird Ihr Arzt veranlassen, dass Sie ausschließlich bestrahltes Blut erhalten. Nach Transfusion von nicht bestrahltem Blut kam es zu schweren Komplikationen und sogar zu Todesfällen.

- **Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel oder nach deren Abschluss irgendwelche Hautveränderungen bemerken.**
- **Wenn Sie an Hautkrebs leiden (bzw. gelitten haben),** kann es während oder nach der Therapie mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung zu einer Verschlechterung oder einem Wiederaufflammen kommen. Sie können während oder nach der Therapie mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung an Hautkrebs erkranken.

Was Sie während der Behandlung mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung außerdem beachten müssen:

- **Männer und Frauen, die fortpflanzungsfähig sind,** müssen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen einhalten. Es ist nicht auszuschließen, dass Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung 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 Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung behandeln, falls dies eindeutig erforderlich ist.
- **Falls Sie in Erwägung ziehen zu stillen oder falls Sie stillen,** sollten Sie damit nicht beginnen oder das Stillen nicht fortführen, während Sie mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung behandelt werden.
- **Wenn Sie eine Impfung benötigen, halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt,** da die Verwendung von Lebendimpfstoffen während und nach der Behandlung mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung 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. Wenn Ihre Nierenprobleme schwerwiegend sind, wird Ihnen dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden (*siehe auch Abschnitt 2 und 3*).

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung bei Kindern unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen vor. Das Arzneimittel wird daher für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Anwendung von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung bei älteren Patienten:

Bei Patienten über 65 Jahren werden regelmäßig Nierenfunktionstests durchgeführt (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung einzunehmen?“). Patienten über 75 Jahren werden besonders engmaschig überwacht.

Anwendung von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel 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 Arzneimittel. Diese können die Wirksamkeit von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung herabsetzen.
- **Cytarabin** (*Ara-C*), das zur Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie eingesetzt wird. Im Fall einer Kombination von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung und Cytarabin können die Spiegel der aktiven Form von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung in leukämischen Zellen ansteigen. Allerdings zeigten sich keine Veränderungen hinsichtlich der Gesamt-Blutspiegel oder der Elimination aus dem Blut.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Schwangerschaft

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung 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 um Rat.

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 diesem Arzneimittel behandeln, falls dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Während Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel dürfen Sie nicht mit dem Stillen beginnen oder das Stillen fortsetzen, da das Arzneimittel das Wachstum und die Entwicklung Ihres Kindes beeinträchtigen kann.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer müssen während der Behandlung und für mindestens 6 Monate danach eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel 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.

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung enthält Natrium

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung soll nur unter Aufsicht eines in der Anti-Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

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

Wie viel Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung wird verabreicht?

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

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Fludarabinphosphat/m² Körperoberfläche.

Wie Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung verabreicht wird

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung wird in Form einer Lösung als Injektion bzw. in den meisten Fällen als Infusion verabreicht.

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

Ihr Arzt wird darauf achten, dass Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung nicht außerhalb der Vene (paravenös) verabreicht wird. Sollte dies dennoch geschehen, sind Berichten zufolge jedoch keine schweren lokalen Nebenwirkungen zu erwarten.

Wie lange Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung verabreicht wird

Die Dosis 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 dieses Arzneimittel vertragen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann der Beginn des nächsten Zyklus verschoben werden.

Während der Behandlung werden regelmäßig Blutuntersuchungen bei Ihnen 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.

Stellt sich heraus, dass Ihre Nieren nicht entsprechend funktionieren, wird die Dosis möglicherweise vermindert.

Wenn Ihre Nierenfunktion stark eingeschränkt ist, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten (*siehe auch Abschnitt 2*).

Wenn Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung versehentlich verschüttet wird:

Falls Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung in Berührung mit der Haut oder den Schleimhäuten in Nase und Mund gerät, 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 Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung 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. Für intravenös gegebenes Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung wurde berichtet, dass eine Überdosierung zu verzögert auftretender Blindheit, Koma und Tod führen kann.

Wenn die Anwendung von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung 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.

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um die vergessenen Dosis nachzuholen.

Wenn die Behandlung mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung abgebrochen wird:

Ihr Arzt und Sie selbst können entscheiden, die Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen, wenn die Nebenwirkungen zu stark werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

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 Nebenwirkungen können lebensbedrohlich sein.

- **Wenn Sie Atemprobleme, Husten oder Schmerzen in der Brust mit oder ohne Fieber haben.** Dies könnten Hinweis auf eine Lungeninfektion sein.
- **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, z.B. Herpes zoster.
- **Wenn Sie Schmerzen in der Seite oder Blut im Urin bemerken oder weniger Harn abgeben können.** Möglicherweise handelt es sich um Zeichen eines *Tumor-Zerfalls-Syndroms* (siehe Abschnitt 2).
- **Wenn Sie Reaktionen der Haut und/oder Schleimhäute mit Rötung, Entzündung, Blasenbildung und Erosion beobachten,** könnten das Zeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein (*Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom*).
- **Wenn Sie Palpitationen (plötzlich Ihren Herzschlag spüren) oder Schmerzen in der Brust haben.** Dies könnten Hinweise auf Herzprobleme sein.

- **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken.**

Im Folgenden findet sich eine Auflistung der möglichen Nebenwirkungen, geordnet nach ihrer Häufigkeit. Die seltenen Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten) wurden vorwiegend seit der Markteinführung beobachtet.

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Infektionen (einige schwerwiegend)
 - Infektionen aufgrund eines unterdrückten Immunsystems (*opportunistische Infektionen*)
 - Infektionen der Lunge (*Pneumonie*) mit möglichen Symptomen wie Atembeschwerden und/oder Husten mit oder ohne Fieber
 - mögliche Blutergussbildung und Blutungen infolge einer Verminderung der Blutplättchenanzahl (*Thrombozytopenie*)
 - Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (*Neutropenie*)
 - Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen (*Anämie*)
 - Husten
 - Erbrechen, Durchfall, Übelkeit
 - Fieber
 - Müdigkeit (Fatigue)
 - Schwäche.

- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Andere Blutkrebserkrankungen (myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie). Die Mehrzahl dieser Patienten wurde (vorher, gleichzeitig oder nachfolgend) zusätzlich mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs (Alkylanzien, Topoisomerase-Inhibitoren) oder Bestrahlung behandelt
 - Knochenmarkdepression (Myelosuppression)
 - Starker Appetitverlust mit nachfolgendem Gewichtsverlust (Anorexie)
 - Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Extremitäten (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)
 - Autoimmunerkrankung (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
 - Tumor-Zerfalls-Syndrom (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
 - Verwirrtheit
 - Lungentoxizität; Vernarbungen auf der Lunge (Lungenfibrose), Entzündung des Lungengewebes (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 (Opticusneuritis; Opticusneuropathie)
 - Herzversagen
 - Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie)
 - Hautkrebs
 - Haut- und/oder Schleimhautreaktionen mit Rötung, Entzündung, Blasenbildung und Ablösung (Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom).
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Blasenentzündung, die Schmerzen beim Wasserlassen verursacht und zu Blut im Urin führen kann (hämorrhagische Zystitis)
 - Blutung im Gehirn
 - Blutung in der Lunge
 - Neurologische Störungen, die sich folgendermaßen zeigen: Kopfschmerzen, Übelkeit (Nausea) und Erbrechen, Krampfanfälle, Sehstörungen, einschließlich Verlust der Sehkraft, Veränderungen des mentalen Zustands (abnorme Gedanken, Verwirrtheit, Bewusstseinsänderung). Gelegentlich treten auch die folgenden neuromuskulären Störungen auf: Muskelschwäche in den Gliedmaßen (einschließlich irreversibler Teil- oder vollständiger Lähmung) (Symptome einer Leukenzephalopathie, einer akuten toxischen Leukenzephalopathie oder des reversiblen posterioren Leukenzephalopathie-Syndroms (RPLS)).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. 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 Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

- *Aufbewahrung von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung in der Originalverpackung*

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

- *Aufbewahrung von Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung nach der Verdünnung*

Die chemische und physikalische Anbruchsstabilität der gebrauchsfertigen Lösung in Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 6,0 mg/ml nach Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung und 5%iger Glucose-Injektionslösung wurde für 7 Tage bei 2°C – 8°C und für 5 Tage bei 20°C – 25°C in PVC-freien Beuteln und Glasflaschen nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, wobei eine Aufbewahrungsdauer 24 Stunden bei 2°C bis 8°C jedoch nicht überschritten werden sollte, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Informationen für Ärzte und medizinisches Fachpersonal siehe Abschnitt 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Anzeichen von Zersetzung bemerken.

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 Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung enthält:

- **Der Wirkstoff ist:** Fludarabinphosphat. Jeder ml enthält 25 mg Fludarabinphosphat.
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Mannitol (Ph. Eur.), Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.) und Wasser für Injektionszwecke.

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung wird in 2-ml-Durchstechflaschen aus Glas geliefert.

Wie Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung aussieht und Inhalt der Packung

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung ist eine sterile, klare und farblose oder leicht bräunlich-gelbe Lösung in einer Durchstechflasche aus Klarglas.

Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung ist in drei Packungsgrößen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Pharmazeutischer Unternehmer:

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

Hersteller:

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Vereinigtes Königreich

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR)
unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen**

Name des Mitgliedsstaates	Name des Arzneimittels
Österreich	Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Belgien	Fludarabine Accord Healthcare 25 mg/ml Concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Bulgarien	Fludarabine Accord 25 mg/ml Concentrate for Solution for Injection or Infusion
Zypern	Fludarabine Accord 25 mg/ml, Concentrate for Solution for Injection or Infusion
Deutschland	Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung
Estland	Fludarabine Accord 25 mg/ml
Spanien	Fludarabina Accord 25 mg/ml Concentrado para solución inyectable o para perfusión
Finnland	Fludarabine Accord 25 mg/ml Liuosta varten injektiona tai infuusiona
Frankreich	Fludarabine Accord 25 mg/ml, Concentré pour solution injectable ou pour perfusion
Ungarn	Fludarabin Accord 25 mg/ml koncentrátum oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
Irland	Fludarabine phosphate 25 mg/ml Concentrate for Solution for Injection or Infusion
Italien	Fludarabina Accord
Lettland	Fludarabine Accord 25 mg/ml koncentrāts injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Litauen	Fludarabine Accord 25 mg/ml koncentratas injekciniam/infuziniam tirpalui
Malta	Fludarabine phosphate 25 mg/ml Concentrate for Solution for Injection or Infusion
Niederlande	Fludarabine Accord 25 mg/ml, Concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Portugal	Fludarabina Accord
Schweden	Fludarabine Accord
Vereinigtes Königreich	Fludarabine phosphate 25 mg/ml Concentrate for Solution for Injection or Infusion

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2019.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wie andere potenziell zytotoxische Arzneimittel darf Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung ausschließlich durch qualifiziertes Personal in einem speziell dafür vorgesehenen Bereich zubereitet werden. Bei der Handhabung und Entsorgung sind die Richtlinien für Zytostatika zu beachten.

Intravenöse Anwendung

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) weiter verdünnt. Alternativ kann für eine Infusion die erforderliche Dosis auch in 100 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (9mg/ml) verdünnt und über eine Dauer von etwa 30 Minuten infundiert werden.

In klinischen Untersuchungen wurde das Präparat in 100 ml oder 125 ml 5%iger Dextroselösung für Injektionszwecke oder 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) verdünnt.

Aufbewahrung

In der Originalverpackung: 2 Jahre.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der gebrauchsfertigen Lösung in Konzentrationen von 0,2 mg/ml und 6,0 mg/ml nach Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung und 5%iger Glucose-Injektionslösung wurde für 7 Tage bei 2°C – 8°C und für 5 Tage bei 20°C – 25°C in PVC-freien Beuteln und Glasflaschen nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nach Verdünnung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, wobei eine Aufbewahrungsdauer von Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden sollte, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Prüfung vor der Anwendung

Die verdünnte Lösung ist klar und farblos oder leicht bräunlich-gelb. Sie muss vor Gebrauch visuell geprüft werden.

Nur klare und farblose oder leicht bräunlich-gelbe Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Falls das Behältnis beschädigt ist, darf Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung nicht verwendet werden.

Handhabung und Entsorgung

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung ausgeschlossen werden.

Die Verfahren für eine ordnungsgemäße Handhabung gemäß den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel müssen beachtet werden.

Bei der Handhabung und Zubereitung der Fludarabinphosphat-Lösung ist Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Latexhandschuhe und Schutzbrille zu tragen, um einen Kontakt mit der Substanz beim Zerschneiden 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 Inhalation muss vermieden werden.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, verschüttetes Material oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen.