

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fludarabinefosfaat Accord 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie of infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 25 mg fludarabinefosfaat.
2 ml oplossing bevat 50 mg fludarabinefosfaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml bevat <1 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie of infusie.
Heldere, kleurloze of enigszins bruingele oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.
pH: 6,0 – 7,1

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) van de B-cellen bij volwassen patiënten met voldoende beenmergreserve.

De eerstelijnsbehandeling met Fludarabinefosfaat Accord mag alleen gestart worden bij volwassen patiënten bij wie de ziekte geavanceerd is, Rai stadia III/IV (Binet stadium C), of Rai stadia I/II (Binet stadium A/B) waarbij de patiënt ziektegerelateerde symptomen heeft of als er aanwijzingen zijn van progressie van de ziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 25 mg fludarabinefosfaat/m² lichaamsoppervlak, die dagelijks gedurende 5 opeenvolgende dagen in een cyclus van 28 dagen intraveneus wordt toegediend (zie ook rubriek 6.6).

De benodigde dosis (berekend op basis van het lichaamsoppervlak van de patiënt) van de gereconstitueerde oplossing wordt in een injectiespuit opgezogen. Voor een intraveneuze bolusinjectie wordt deze dosis verder verdund in 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Bij infusie mag de met een injectiespuit opgezogen benodigde dosis verdund worden in 100 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing en gedurende ongeveer 30 minuten via een infuus worden toegediend.

De duur van de behandeling hangt af van het succes van de behandeling en de tolerantie van de patiënt voor het geneesmiddel.

In CLL patiënten dient Fludarabinefosfaat Accord te worden toegediend tot de beste response wordt bereikt (complete of gedeeltelijke remissie, normaal 6 cycli), vervolgens dient de behandeling te worden gestaakt.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De dosering voor patiënten met een nierfunctiestoornis dient te worden aangepast. Indien de creatinineklaring tussen de 30 en 70 ml/min is, dient de dosis te worden gereduceerd met maximaal 50% en nauwkeurige hematologische controle dient plaats te vinden om de toxiciteit te beoordelen (zie rubriek 4.4).

De behandeling met Fludarabinefosfaat Accord is gecontra-indiceerd indien de creatinineklaring < 30 ml/min is (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fludarabinefosfaat bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij deze patiëntengroep moet Fludarabinefosfaat Accord met voorzichtigheid worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van een behandeling met fludarabinefosfaat bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Derhalve is Fludarabinefosfaat Accord niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Ouderen

Aangezien beperkte gegevens beschikbaar zijn voor het gebruik van fludarabinefosfaat bij ouderen (>75 jaar), dient Fludarabinefosfaat Accord bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar dient de creatinineklaring te worden gemeten, (zie 'Patiënten met een nierfunctiestoornis' en rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Fludarabinefosfaat Accord mag slechts worden toegediend onder toezicht van een bevoegd arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische therapie.

Fludarabine Accord mag alleen intraveneus worden toegediend. Er zijn geen gevallen gemeld waarbij paraveneus toegediend Fludarabine Accord heeft geleid tot ernstige lokale reacties. Echter, onbedoelde paraveneuze toediening moet worden vermeden.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering van het geneesmiddel
Voor instructies over hantering en reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nierinsufficiëntie met creatinineklaring < 30 ml/min.
- Gedecompenseerde hemolytische anemie.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beenmergdepressie

Ernstige beenmergdepressie, met name anemie, trombocytopenie en neutropenie, is gemeld bij met Fludarabinefosfaat Accord behandelde patiënten. In een fase I intraveneus onderzoek bij volwassen patiënten met solide tumoren, bedroeg de mediane tijd tot de laagste tellingen 13 dagen (spreiding: 3-25 dagen) voor de granulocyten en 16 dagen (spreiding: 2-32 dagen) voor de bloedplaatjes. De meeste patiënten vertoonden bij aanvang van de behandeling een hematologische stoornis, hetzij als gevolg van de aandoening, hetzij als gevolg van een voorgaande myelosuppressieve behandeling.

Cumulatieve myelosuppressie kan optreden. Hoewel door chemotherapie geïnduceerde myelosuppressie vaak reversibel is, vereist het toedienen van fludarabinefosfaat een zorgvuldige hematologische controle.

Fludarabinefosfaat is een krachtig antineoplastisch middel dat mogelijk significante toxische bijwerkingen kan veroorzaken. Patiënten die behandeling ondergaan, moeten nauwlettend worden geobserveerd op symptomen van hematologische- en niet-hematologische toxiciteit. Periodieke controle van het perifere bloedbeeld wordt aanbevolen teneinde het ontstaan van anemie, neutropenie en trombocytopenie op te sporen.

Verschillende gevallen van drievoudige beenmergdepressie of aplasie resulterend in pancytopenie, soms met de dood tot gevolg, zijn gerapporteerd in volwassen patiënten. De duur van klinisch significante cytopenie in de gerapporteerde gevallen kent een spreiding van ongeveer 2 maanden tot ongeveer 1 jaar. Deze episodes kwamen voor in zowel voorheen behandelde als eerder onbehandelde patiënten.

Net als bij andere cytotoxica is ook bij fludarabinefosfaat voorzichtigheid geboden wanneer het nemen van verdere monsters van hematopoëtische stamcellen wordt overwogen.

Auto-immuunstoornissen

Onafhankelijk van een voorgeschiedenis van auto-immune processen of Coombs-test-status zijn levensbedreigende en soms fataal aflopende auto-immune verschijnselen (zie rubriek 4.8) gemeld die tijdens of na een behandeling met fludarabine optraden. De meerderheid van de patiënten die een hemolytische anemie doormaakten ontwikkelde een recidief van het hemolytische proces nadat zij opnieuw met fludarabine werden behandeld. Patiënten die met fludarabine zijn behandeld moeten nauwkeurig worden geobserveerd op het optreden van tekenen van hemolyse.

Indien hemolyse optreedt, wordt aangeraden de behandeling met fludarabine te stoppen. De meest gebruikelijke behandelingen van auto-immune hemolytische anemie zijn bloedtransfusie (met bestraald

bloed, zie hier beneden) en toediening van adrenocorticoïden.

- Leverfunctiestoornissen

Fludarabinefosfaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis vanwege het risico op levertoxiciteit. Fludarabinefosfaat mag alleen worden toegediend als de verwachte voordelen zijn afgewogen tegen de mogelijke risico's. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van verhoogde toxiciteit en de dosering moet worden aangepast of de behandeling worden stopgezet indien nodig (zie rubriek 4.2).

Neurotoxiciteit

Het effect van chronische toediening van fludarabine op het centraal zenuwstelsel is onbekend. Echter, patiënten tolereerden de aanbevolen dosering in enkele studies, soms voor relatief lange behandelperioden (tot 26 behandelperioden).

Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden voor tekenen van neurotoxiciteit.

In doseringsbereikstudies bij patiënten met acute leukemie werd intraveneus fludarabine bij hoge doseringen geassocieerd met ernstige neurologische effecten, inclusief blindheid, coma en overlijden. Symptomen traden 21 tot 60 dagen na de laatste dosis op. Deze ernstige toxiciteit op het centrale zenuwstelsel trad op in 36% van de patiënten behandeld met intraveneuze doseringen die ongeveer vier keer hoger waren dan de aanbevolen dosering (96 mg/m²/dag gedurende 5 – 7 dagen). In patiënten die behandeld werden binnen het doseringsbereik dat aanbevolen is voor CLL, kwam ernstige neurotoxiciteit zelden (coma, toevallen en agitatie) of soms (verwardheid) voor (zie rubriek 4.8).

In de postmarketing ervaring is gemeld dat neurotoxiciteit zowel eerder als later voor komt dan in klinische onderzoeken.

Toediening van fludarabine kan in verband worden gebracht met leuko-encefalopathie (LE), acute toxische leuko-encefalopathie (ATL) of reversibele posterior leukoencefalopathie-syndroom (RPLS).

Deze aandoeningen kunnen optreden:

- bij de aanbevolen dosering
- als fludarabine wordt toegediend na of in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met LE, ATL of RPLS,
- of als fludarabine wordt toegediend aan patiënten met andere risicofactoren, zoals craniële irradiatie of irradiatie van het gehele lichaam, hematopoëtische celtransplantatie, graft-versus-host ziekte, nierinsufficiëntie of hepatische encefalopathie.
- bij hogere doseringen dan de aanbevolen dosis

Symptomen van LE, ATL of RPLS zijn onder meer hoofdpijn, misselijkheid en braken, toevallen, visuele stoornissen zoals afname van het gezichtsvermogen, veranderd sensorium en focale neurologische uitval. Bijkomende effecten kunnen onder andere zijn: optische neuritis, papillitis, verwardheid, somnolentie, agitatie, paraparese/quadriparese, spierspasmen en incontinentie.

LE, ATL en RPLS kunnen onomkeerbaar, levensbedreigend of fataal zijn.

Indien LE, ATL of RPLS wordt vermoed, dient de behandeling met fludarabine te worden

gestaakt. Patiënten moeten worden gecontroleerd en een hersenscan ondergaan, bij voorkeur een MRI-scan. Als de diagnose wordt bevestigd, moet de fludarabinebehandeling definitief worden stopgezet.

Tumorlysesyndroom

Het tumorlysesyndroom werd gemeld bij CLL-patiënten met uitgebreide tumorlast. Aangezien fludarabine reeds vanaf de eerste behandelingsweek een respons kan opwekken, moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen bij de patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van deze complicatie en ziekenhuisopname kan nodig zijn voor deze patiënten tijdens de eerste behandelcyclus.

Transfusie-geassocieerde 'graft versus host'-ziekte

Transfusie-geassocieerde 'graft versus host'-ziekte (een reactie van de getransfundeerde immunocompetente lymfocyten op de gastheer) is waargenomen na transfusie van onbestraald bloed bij patiënten die behandeld werden met fludarabine. Een fatale uitkomst als gevolg van deze ziekte is met een hoge frequentie gerapporteerd. Daarom mogen, om het risico op 'graft versus host'-ziekte te minimaliseren, patiënten die een bloedtransfusie nodig hebben en die behandeld worden, of behandeld zijn met fludarabine alleen bestraald bloed ontvangen.

Huidkanker

Zowel de verergering of het opvlammen van reeds bestaande huidkankerlaesies als het ontstaan van nieuwe huidkanker zijn bij sommige patiënten gerapporteerd tijdens of na behandeling met fludarabine.

Verminderde gezondheidstoestand

Bij patiënten met een verminderde gezondheidstoestand moet fludarabine met voorzichtigheid en na zorgvuldige afweging van voordelen en risico's worden toegediend. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met een ernstige vermindering van de beenmergfunctie (trombocytopenie, anemie en/of granulocytopenie), patiënten met een immunodeficiëntie of met een historie van opportunistische infecties.

Verminderde nierfunctie

De totale lichaamsklaring van het belangrijkste metaboliet 2-F-ara-A laat een correlatie zien met de creatinineklaring, hetgeen het belang van de renale uitscheidingsroute van de verbinding laat zien. Patiënten met een verminderde nierfunctie lieten een verhoogde totale lichaamsblootstelling zien (AUC van 2-F-ara-A). Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot patiënten met nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 70 ml/min).

Fludarabinefosfaat Accord moet voorzichtig worden gebruikt in patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring tussen 30 en 70 ml/min), moet de dosis tot 50% worden verminderd en dient de patiënt nauwlettend gevolgd te worden (zie rubriek 4.2). Behandeling met fludarabinefosfaat Accord is gecontra-indiceerd indien de creatinineklaring <30 ml/min is (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Daar er beperkte gegevens beschikbaar zijn omtrent het gebruik van Fludarabinefosfaat Accord in ouderen (>75 jaar), dient voorzichtigheid te worden betracht met de toediening van Fludarabinefosfaat Accord in deze patiënten (zie ook rubriek 4.2).

Bij patiënten van 65 jaar of ouder dient de creatinine klaring gemeten te worden voor het starten van de behandeling (zie 'Verminderde nierfunctie' en rubriek 4.2).

Zwangerschap

Fludarabinefosfaat Accord mag niet worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is (bijv. levensbedreigende situatie, geen veiliger alternatieve behandeling voor handen zonder het therapeutisch voordeel prijs te geven, behandeling kan niet worden vermeden). Het kan schade toebrengen aan de foetus (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Voorschrijvers mogen het gebruik alleen overwegen als het mogelijk voordeel opweegt tegen het mogelijk risico voor de foetus.

Vrouwen moeten voorkomen zwanger te worden tijdens de behandeling met Fludarabinefosfaat Accord.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden gewezen op de mogelijke risico's voor de foetus.

Anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vruchtbare mannen moeten tijdens de therapie en gedurende ten minste 6 maanden na beëindiging van de therapie contraceptieve maatregelen nemen (zie rubriek 4.6).

Vaccinatie

Tijdens en ook na de therapie met Fludarabinefosfaat Accord moet vaccinatie met levend vaccin worden vermeden.

Herbehandeling na eerdere Fludarabinefosfaat Accord behandeling

Een cross-over van een initiële behandeling met fludarabinefosfaat naar chloorambucil voor patiënten die niet op fludarabinefosfaat reageren moet worden vermeden, aangezien de meeste patiënten die resistent waren tegen fludarabinefosfaat ook resistent bleken te zijn tegen chloorambucil.

Hulpstoffen

Elke injectieflacon Fludarabinefosfaat Accord 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij een klinisch onderzoek waarbij intraveneus Fludarabinefosfaat Accord werd gebruikt in combinatie met pentostatine (deoxycoryformycine) voor de behandeling van refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) ontstond er een onacceptabel hoge incidentie van fatale pulmonaire toxiciteit. Daarom wordt het gebruik van Fludarabinefosfaat Accord in combinatie met pentostatine niet aanbevolen.

De therapeutische werkzaamheid van Fludarabinefosfaat Accord kan verminderd worden door dipyridamol en andere remmers van de opname van adenosine.

In klinische studies en in *in vitro* experimenten is aangetoond dat het gebruik van Fludarabinefosfaat Accord in combinatie met cytarabine mogelijk de intracellulaire maximale concentratie en intracellulaire blootstelling aan Ara-CTP (een actieve metabooliet van cytarabine) in leukemiecellen verhoogt. Plasmaconcentraties van Ara-C en de eliminatie van Ara-CTP werden niet beïnvloed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden gewezen op de mogelijke risico's voor de foetus.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen die seksueel actief zijn, moeten tijdens de therapie en gedurende tenminste 6 maanden na beëindiging van de therapie anticonceptieve maatregelen nemen (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Gegevens uit preklinisch onderzoek bij ratten laten zien dat fludarabinefosfaat en/of haar metaboliëten de placenta passeren. De resultaten van intraveneuze embryotoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen duiden op een embryo letaliteit en teratogeen potentieel bij therapeutische doses (zie rubriek 5.3).

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van Fludarabinefosfaat Accord gedurende het eerste trimester van de zwangerschap bij vrouwen.

Fludarabinefosfaat Accord mag niet worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is (bijv. levensbedreigende situatie, geen veiligere alternatieve behandeling beschikbaar zonder het therapeutisch voordeel te verminderen, behandeling kan niet worden vermeden). Het kan schade toebrengen aan de foetus. Voorschrijvers mogen het gebruik alleen overwegen als het mogelijk voordeel opweegt tegen het mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel of haar metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Er is echter bewijs uit preklinische gegevens dat fludarabinefosfaat en/of metaboliëten uit het maternale bloed in de melk worden uitgescheiden.

Vanwege het risico op ernstige bijwerkingen van fludarabinefosfaat bij zogende kinderen, is het gebruik van Fludarabinefosfaat Accord gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fludarabinefosfaat Accord kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, daar vermoeidheid, zwakte, visuele stoornissen, verwardheid, agitatie en toevallen zijn geobserveerd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de ervaring met het gebruik van Fludarabinefosfaat Accord, behoren tot de meest frequent gemelde bijwerkingen myelosuppressie (neutropenie, trombocytopenie en anemie), infectie waaronder

pneumonie, hoesten, koorts, vermoeidheid, zwakte, nausea, braken en diarree. Andere vaak gemelde symptomen zijn onder meer koude rillingen, oedeem, malaise, perifere neuropathie, gezichtsstoornissen, anorexie, mucositis, stomatitis en huiduitslag. Bij patiënten die met Fludarabinefosfaat Accord zijn behandeld zijn ernstige opportunistische infecties opgetreden. Ernstige bijwerkingen met fatale afloop zijn gemeld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA(MedDRA SOCs).

De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek ongeacht hun causale relatie met Fludarabinefosfaat Accord. De zelden optredende effecten werden voornamelijk vastgesteld tijdens de post-marketing ervaring.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1000	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties / Opportunistische infecties (zoals latente virale reactivatie, bijv. progressieve multifocale leukoencefalopathie , Herpes zoster virus Esptein-Barr-virus), pneumonie			Lymfoproliferatieve stoornis (EBV-geassocieerd)	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie (voornamelijk geassocieerd met eerdere, gelijktijdige of opvolgende behandeling met alkylerende agentia, topoisomeraseremmers of bestraling)			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie, anemie, trombocytopenie	Myelosuppressie			
Immuunsysteem-aandoeningen			Auto-immun ziekten (inclusief auto-immune		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1000	Niet bekend
			hemolytische anemie, syndroom van Evan, trombocytopenie purpura, verworven hemofilie, pemfygus)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Tumorlysesyndroom (inclusief nierfalen, metabole acidose, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hyperuricemie, hematurie, ureaatkristallemie, hyperfosfatemie)		
Zenuwstelselaandoeningen		Perifere neuropathie	Verwardheid	Coma, toevallen, agitatie	Hersensbloeding, leuko-encefalopathie (zie rubriek 4.4), acute toxische leuko-encefalopathie (zie rubriek 4.4), reversibel posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS) (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Visuele stoornis		Blindheid, optische neuritis, optische neuropathie	
Hartaandoeningen				Hartfalen, aritmie	
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten		Pulmonaire toxiciteit (inclusief pulmonaire fibrose, pneumonitis, dyspneu)		Longbloeding
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken, diarree, nausea	Stomatitis	Gastrointestinale hemorrhagie, afwijkende		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1000	Niet bekend
			pancreatische enzymen		
Lever- en gal- aandoeningen			Afwijkende leverenzymen		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag		Huidkanker , epidermale toxische necrolyse (Lyell- type), Stevens- Johnson syndroom	
Nier- en urine- aandoeningen					Hemorragische cystitis
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Koorts, vermoeidheid, zwakte	Oedeem, mucositis, koude rillingen, malaise			

De meest toepasselijke MedDRA term om een bepaalde bijwerking te beschrijven is genoemd. Synoniemen of verwante aandoeningen zijn niet genoemd, maar dienen eveneens in beschouwing te worden genomen. De bijwerkingen terminologie is gebaseerd op MedDRA versie 16.1.

Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen genoemd in volgorde van afnemende ernst.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Hoge doseringen Fludarabinefosfaat Accord zijn in verband gebracht met leukoencefalopathie, acute toxische leukoencefalopathie, of reversibele posterior leukoencefalopathiesyndroom (RPLS). Symptomen kunnen onder andere zijn: hoofdpijn, misselijkheid en braken, toevallen, visuele stoornissen zoals afname van het gezichtsvermogen, veranderd sensorium en focale neurologische uitval. Bijkomende effecten kunnen onder andere zijn: optische neuritis, papillitis, verwardheid, somnolentie, agitatie, paraparese/quadruparese, spierspasmen, incontinentie, irreversibele toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel, gekenmerkt door laat intredende blindheid, coma en overlijden. Hoge doseringen zijn ook in verband gebracht met ernstige trombocytopenie en neutropenie als gevolg van beenmergsuppressie.

Er bestaat voor zover bekend geen specifiek antidotum voor een overdosering van Fludarabinefosfaat Accord. De behandeling bestaat uit het staken van de behandeling en het geven van ondersteunende therapie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

- Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, purine analoga.

ATC-code L01B B05

Werkingsmechanisme

Fludarabinefosfaat Accord 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat fludarabinefosfaat, een in water oplosbare gefluorideerde nucleotide-analoog van het antivirale middel vidarabine, 9- β -D-arabinofuranosyladenine (ara-A), dat relatief resistent is tegen deaminatie door adenosinedeaminase.

Fludarabinefosfaat wordt snel gedefosforyleerd tot 2F-ara-A, dat door de cellen wordt opgenomen en vervolgens intracellulair wordt gefosforyleerd door desoxycytidinekinase tot het actieve trifosfaat, 2F-ara-ATP. Deze metabool bleek een remmende werking te hebben op ribonucleotidereductase, DNA polymerase α/δ en ϵ , DNA primase en DNA-ligase, zodat de DNA-synthese geremd werd. Bovendien ontstaat een partiële remming van RNA-polymerase II en daardoor een verminderde eiwitsynthese.

Hoewel sommige aspecten van het werkingsmechanisme van 2F-ara-ATP nog niet duidelijk zijn, wordt aangenomen dat de effecten op DNA, RNA en de eiwitsynthese alle bijdragen aan de remming van de celgroei, waarbij de remming van de DNA-synthese de dominante factor is. Bovendien heeft *in vitro* onderzoek aangetoond dat blootstelling van CLL-lymfocyten aan 2F-ara-A een uitgebreide DNA-fragmentatie en de celdood op gang brengt, die karakteristiek is voor apoptose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een fase III-onderzoek bij patiënten met voorafgaand onbehandelde B-cel chronische lymfatische leukemie waarbij behandeling met fludarabinefosfaat versus chlorambucil (elke vier weken 40 mg/m²) in respectievelijk 195 en 199 patiënten met elkaar werden vergeleken, leverde de volgende resultaten op: een statistisch significant hogere algehele respons en een volledige respons na eerstelijnsbehandeling met fludarabinefosfaat vergeleken met chloorambucil (resp. 61,1% versus 37,6% en 14,9% versus 3,4%); een statistisch significant langere duur van de respons (19 versus 12,2 maanden) en langere tijd (17 versus 13,2 maanden) totdat progressie van de ziekte optrad bij de patiënten in de fludarabinefosfaatgroep. De mediane overleving van de twee patiëntengroepen was 56,1 maanden bij fludarabinefosfaat en 55,1 maanden bij chloorambucil; er werd ook een niet significant verschil aangetoond wat de gunstige resultaten betrof. Het percentage patiënten waarvan gemeld was dat er sprake was van toxiciteit was vergelijkbaar bij fludarabinefosfaat (89,7%) en chloorambucil (89,9%). Hoewel het verschil in de totale incidentie van hematologische toxiciteit bij de twee groepen niet significant was, ervoer een significant groter deel van de fludarabinefosfaatpatiënten een toxiciteit van de witte bloedcellen ($p=0,0054$) en lymfocyten ($p=0,0240$) dan patiënten die chloorambucil kregen. Het percentage patiënten dat misselijkheid, braken en diarree kreeg was bij de groep die fludarabinefosfaat kreeg significant lager (resp. $p<0,0001$, $p<0,0001$ en $p=0,0489$) dan bij degenen die chloorambucil kregen. Ook toxiciteit van de lever kwam bij patiënten die fludarabinefosfaat kregen significant minder voor ($p=0,0487$) dan bij degenen die met chloorambucil behandeld werden.

Patiënten die eerder reageerden op fludarabinefosfaat zullen waarschijnlijk opnieuw reageren op een monotherapie met fludarabinefosfaat.

Een gerandomiseerd onderzoek naar fludarabinefosfaat versus cyclofosfamide, adriamycine (doxorubicine) en prednison (CAP) bij 208 patiënten met CLL in Binet stadium B of C leverde de volgende resultaten op bij de subgroep van 103 eerder behandelde patiënten: de totale respons en de volledige respons waren hoger met fludarabinefosfaat vergeleken met CAP (respectievelijk 45% vs. 26% en 13% vs. 6%); de duur van de respons en de totale overleving waren voor fludarabinefosfaat en CAP vergelijkbaar. Binnen de vastgestelde behandelingsduur van 6 maanden was het aantal doden 9 (fludarabinefosfaat) vs. 4 (CAP).

Post-hoc analyses waarbij alleen data van 6 maanden na het begin van de behandeling werden gebruikt gaven een verschil te zien tussen de overlevingscurven van fludarabinefosfaat en CAP ten gunste van CAP in de subgroep van eerder behandelde Binet stadium C-patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek in plasma en renale farmacokinetiek van fludarabine (2F-ara-A)

De farmacokinetiek van fludarabine (2F-ara-A) na intraveneuze toediening is onderzocht na een snelle bolusinjectie, een kortdurende- en een continue infusie en per orale dosering van fludarabinefosfaat (fludarabine, 2F-ara-AMP).

Er is geen duidelijke correlatie gevonden tussen 2F-ara-A farmacokinetiek en behandelingseffectiviteit bij kankerpatiënten.

Het voorkomen van neutropenie en veranderingen in het hematocriet wijst er echter op, dat de cytotoxiciteit van fludarabinefosfaat de hematopoïese op een dosisafhankelijke wijze onderdrukt.

Distributie en metabolisme

2F-ara-AMP is een wateroplosbare pro-drug van fludarabine (2F-ara-A), die snel en volledig in de mens wordt gedefosforyleerd tot het nucleoside fludarabine (2F-ara-A).

Een andere metaboliet, 2F-ara-hypoxanthine welke de belangrijkste metaboliet is in de hond, is bij de mens in slechts beperkte mate gevonden.

Na een eenmalige infusie van 25 mg 2F-ara-AMP per m² gedurende 30 minuten bij CLL-patiënten bereikt de 2F-ara-A-concentratie direct na het beëindigen van de infusie een gemiddeld maximum van 3,5-3,7 µM in het plasma. De daarmee overeenkomende 2F-ara-A-spiegels na de vijfde dosering vertoonden een geringe accumulatie met een maximum van gemiddeld 4,4-4,8 µM direct na het beëindigen van de infusie. Tijdens de vijfdaagse behandelingscyclus namen de minimale 2F-ara-A-spiegels met een factor 2 toe. Accumulatie van 2F-ara-A na verscheidene behandelingscycli kan worden uitgesloten. De spiegels na de piek namen in 3 dispositie-fasen af met een initiële halfwaardetijd van ongeveer 5 minuten, een intermediaire halfwaardetijd van 1-2 uur en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 20 uur.

Een vergelijking tussen de verschillende 2F-ara-A farmacokinetiek studies geeft een gemiddelde totale plasmaklaring (CL) van 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) en een gemiddeld distributievolume (V_{ss}) van 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). De gegevens vertoonden een grote interindividuele variatie. Na intraveneuze en orale toediening van fludarabinefosfaat namen plasmaspiegels van 2F-ara-A en de oppervlakten onder de plasmaconcentratie-tijdcurve lineair met de dosering toe, waarbij de

halfwaardetijd, de plasmaklaring en het distributievolume constant bleven, onafhankelijk van de dosis en duiden op een lineair dosisgedrag.

Eliminatie

2F-ara-A wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. 40 tot 60% van de toegediende intraveneuze dosis werd via de urine uitgescheiden. Bij 'mass-balance' dierexperimenten met ³H-2F-ara-AMP kon de radioactief gelabelde substantie geheel in de urine worden aangetoond.

- *Karakteristieken in patiënten*

Patiënten met nierinsufficiëntie vertonen een geringere totale lichaamsklaring; de dosis dient bij deze patiënten te worden gereduceerd. *In vitro* onderzoeken met plasmaproteïnen van humane oorsprong gaven geen duidelijke aanwijzing voor 2F-ara-A-eiwitbinding.

Cellulaire farmacokinetiek van fludarabinetrisfosfaat

2F-ara-A wordt actief getransporteerd naar de leukemiecél, waar het wordt gerefosforyleerd tot monofosfaat en vervolgens tot di- en trifosfaat. Het trifosfaat 2F-ara-ATP is de belangrijkste intracellulaire metaboliet en de enige metaboliet waarvan bekend is dat het cytotoxische activiteit bezit. Maximale 2F-ara-ATP-spiegels in leukemische lymfocyten van CLL-patiënten treden met een mediaan van 4 uur op en vertonen een aanzienlijke variatie van de mediane piekconcentratie van ongeveer 20 µM. De 2F-ara-ATP-spiegels in leukemiecélle waren altijd aanzienlijk hoger dan de maximale 2F-ara-A-spiegels in plasma, een aanwijzing gevend voor accumulatie in de doelcellen. *In-vitro* incubatie van leukemische lymfocyten liet een lineair verband zien tussen de extracellulaire 2F-ara-A-blootstelling (product van 2F-ara-A-concentratie en duur van de incubatie) en de intracellulaire 2F-ara-ATP-toename. 2F-ara-ATP-eliminatie uit de doelcellen vertoonde mediane halfwaardetijden van 15 en 23 uren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

In onderzoeken naar de acute toxiciteit na enkelvoudige doses van fludarabinefosfaat traden symptomen van ernstige intoxicatie op en tevens gevallen die de dood tot gevolg hadden bij doseringen van ongeveer de macht 2 (10²) boven de therapeutische dosis. Zoals van een cytotoxische substantie kan worden verwacht, werden beenmerg, lymfe-organen, gastro-intestinale mucosa, nieren en testes aangetast. Met doseringen die dicht bij de aanbevolen therapeutische dosering lagen (factor 3 tot 4) werden bij patiënten ernstige bijwerkingen, inclusief ernstige neurotoxiciteit, soms met fatale afloop, waargenomen (zie rubriek 4.9).

Onderzoeken naar de systemische toxiciteit na herhaalde toediening van fludarabinefosfaat vertoonden eveneens boven een bepaalde dosering de te verwachten effecten op snel prolifererend weefsel. De ernst van de morfologische verschijnselen nam met de dosering en duur van de toediening toe; van de waargenomen veranderingen werd in het algemeen aangenomen dat zij reversibel zijn. Aan de hand van de beschikbare gegevens met fludarabinefosfaat in therapeutische doseringen bij de mens kan in principe een vergelijkbaar toxicologisch profiel worden afgeleid, hoewel bij patiënten meer ernstige bijwerkingen zoals neurotoxiciteit zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).

Embryotoxiciteit

De resultaten van intraveneus dierexperimenteel onderzoek in ratten en konijnen naar embryotoxiciteit duiden op een embryolethaal en teratogeen potentieel van fludarabinefosfaat die werd gezien als skeletmisvormingen, foetaal gewichtsverlies en post-implantatie verlies van de foetus. In verband met de geringe veiligheidsmarge tussen de teratogene dosering bij dieren en de therapeutische dosering bij de mens, en in analogie met andere antimetaboliëten waarvan verondersteld wordt dat zij met het differentiatieproces interfereren, wordt het therapeutische gebruik van Fludarabinefosfaat Accord geassocieerd met een relevant risico op teratogene effecten bij de mens (zie rubriek 4.6).

Genotoxisch potentieel, tumorigeniciteit

Er is aangetoond dat fludarabinefosfaat in een *in-vitro* cytogenetische test chromosomale afwijkingen veroorzaakt, in een zuster-chromatide-uitwisselingstest DNA-beschadigingen veroorzaakt en in de *in-vivo* muis-micronucleus-test de hoeveelheid micronuclei verhoogt, maar in gen mutatiestesten en in de dominante, letale test bij mannelijke muizen negatief was. Het mutagene potentieel werd dus aangetoond in lichaamscellen, maar kon in geslachtscellen niet worden aangetoond.

De bekende activiteit van fludarabinefosfaat op DNA-niveau en de resultaten van mutageniteitstests vormen de basis voor het vermoeden van een tumorigeen potentieel. Er zijn geen dierproeven verricht die zich rechtstreeks met tumorigeniciteit bezighouden, aangezien het vermoeden dat behandeling met Fludarabinefosfaat Accord een verhoogd risico op secundaire tumoren met zich meebrengt slechts aan de hand van epidemiologische gegevens kan worden geverifieerd.

Lokale tolerantie

Volgens de resultaten uit dierproeven na intraveneuze toediening van fludarabinefosfaat is er geen opvallende lokale irritatie te verwachten op de plaats van de injectie. Zelfs bij onjuist toegediende injecties is er geen relevante plaatselijke irritatie waargenomen na paraveneuze, intra-arteriële en intramusculaire toediening van een waterige oplossing met 7,5 mg fludarabinefosfaat/ml.

De aanname dat de door fludarabinefosfaat geïnduceerde enteritis een systemisch effect is wordt ondersteund door de overeenkomsten in de aard van de laesies in het maag-darmstelsel na intraveneuze of intragastrische toediening in dierexperimenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Dinatriumwaterstoffosfaat dihydraat.
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voor verkoop verpakt product: 2 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning met 0,9% natriumchloride en 5% glucose voor injectie is aangetoond voor 0,2 mg/ml en 6,0 mg/ml gedurende 7 dagen bij 2°C -8 °C en gedurende 5 dagen bij 20 °C -25 °C, in zakken (niet van PVC) en glazen flessen.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voor gebruik en mag de bewaartijd niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacons van 2 ml met fluorotec rubberen stop en een aluminium krimpstop.

De 2 ml flacons bevatten 50 mg fludarabinefosfaat en worden geleverd in verpakkingen à 1, 5 en 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Verdunning

De benodigde dosis (berekend op basis van het lichaamsoppervlak van de patiënt) wordt in een injectiespuit opgezogen.

Voor een intraveneuze bolusinjectie wordt deze dosis verder verdund in 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Bij infusie mag de benodigde dosis verdund worden in 100 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing en gedurende circa 30 minuten via een infuus worden toegediend.

Bij klinisch onderzoek werd fludarabinefosfaat verdund in 100 ml of 125 ml van een 5% dextrose - injectie of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride.

- Inspectie voorafgaande aan het gebruik

De verdunde oplossing is helder, kleurloos of enigszins bruingeel. De oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd.

Alleen heldere, kleurloze of enigszins bruingele oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Fludarabinefosfaat Accord mag niet worden gebruikt als de verpakking beschadigd is.

- Gebruik en verwijdering

Zwangere medewerkers mogen niet in aanraking komen met Fludarabinefosfaat Accord.

De procedures voor het juiste gebruik moeten gevolgd worden in overeenstemming met de lokale richtlijnenbetreffende cytotoxische geneesmiddelen.

Het verwerken en bereiden van fludarabinefosfaat-oplossing dient voorzichtig te geschieden. Het verdient aanbeveling om latex handschoenen en een veiligheidsbril te gebruiken teneinde bij het breken van de injectieflacon of bij het op andere wijze per ongeluk morsen blootstelling aan de vloeistof te voorkomen. Indien de oplossing in contact komt met huid of slijmvliezen, moeten deze delen met water en zeep grondig worden afgespoeld. Mocht de oplossing in de ogen komen, spoel de ogen dan grondig met een overvloedige hoeveelheid water uit. Blootstellen door inademing dient te worden vermeden.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel, gemorst geneesmiddel of afvalmateriaal dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114133

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2014
Datum van laatste verlenging: 8 augustus 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 25 mei 2023