

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leustatin 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 2 mg cladribine (2-CdA). Elke injectieflacon bevat 10 mg cladribine in 5 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met pH 6,5-8,0 en osmolaliteit 250-370 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leustatin is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- harige-cellenleukemie (HCL)
- B-cel chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet hebben ge-reageerd op ten minste één standaard therapieregime dat een alkylerende stof bevat, of bij wie de aandoening is verslechterd tijdens of na een dergelijke behandeling

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Leustatin dient te worden opgestart door een gekwalificeerde arts met ervaring in chemotherapie voor kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering voor harige-cellenleukemie is een eenmalige kuur met Leustatin, toegediend door middel van een bolusinjectie in een dagelijkse dosis van 0,14 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 opeenvolgende dagen.

De aanbevolen dosering voor B-cel chronische lymfatische leukemie is een eenmalige kuur met Leustatin, toegediend door middel van een bolusinjectie in een dagelijkse dosis van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 opeenvolgende dagen. Bij patiënten die reageren verdient het aanbeveling om Leustatin gedurende maximaal 6 maandelijkse cycli toe te dienen.

Afwijkingen van de hierboven aangegeven dosering worden niet aanbevolen.

Ouderen

De ervaring met patiënten ouder dan 65 jaar is beperkt. De behandeling van ouderen dient te worden gebaseerd op individuele beoordeling en zorgvuldige controle van bloedaantallen en van de nier- en leverfunctie. Vanwege het risico is een strikt patiëntspecifieke beoordeling noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Verminderde nier- en leverfunctie

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Leustatin bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Leustatin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) of met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score >6) (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Leustatin in kinderen tot 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Leustatin wordt geleverd als gebruiksklare oplossing voor injectie. De aanbevolen dosis wordt direct opgetrokken met een injectiespuit en geïnjecteerd als subcutane bolusinjectie zonder verdunning. Leustatin dient vóór de toediening visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Vóór de toediening dient Leustatin op kamertemperatuur te komen.

Zelftoediening door de patiënt

Leustatin kan door de patiënt zelf worden toegediend. Dit dient goed aan de patiënten te worden geleerd. Gedetailleerde instructies staan in de patiëntenbijsluiters.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve infectie.
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) of matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 6) (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leustatin is een krachtig antitumoraal middel met mogelijk significante toxische bijwerkingen. Het moet worden toegediend onder toezicht van een bevoegd arts die vertrouwd is met antitumorale behandelingen.

CLL: Gegevens wijzen erop dat een patiënt bij wie de B-cel chronische lymfatische leukemie tijdens een behandeling met fludarabine verder evolueert, waarschijnlijk niet zal reageren op een behandeling met Leustatin. Gebruik van het product wordt daarom niet aangeraden bij deze patiënten. Er is melding gemaakt van ernstige infecties (zoals respiratoire infectie, pneumonie en virale huidinfectie), waaronder fatale infecties (zoals sepsis) (zie rubriek 4.8).

Actieve infecties moeten eerst worden behandeld voordat de behandeling met Leustatin wordt gestart. Patiënten die Coombs-positief zijn of worden, moeten zorgvuldig worden gevolgd in verband met een mogelijke hemolyse. Bij patiënten met een hoog initieel aantal witte bloedcellen moeten allopurinol en adequate hydratatie worden overwogen om de mogelijke neveneffecten van het tumorlyssyndroom van de behandeling tegen te gaan. Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd in verband met eventuele infecties. Patiënten die aan een herpesinfectie lijden, moeten met aciclovir worden behandeld.

De behandeling van oudere patiënten moet worden gebaseerd op individuele beoordeling en zorgvuldige controle van bloedcel aantallen, nier- en leverfunctie. Een strikt patiëntspecifieke beoordeling is noodzakelijk.

4.4.1 Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Er zijn bij het gebruik van cladribine gevallen gemeld van PML, waaronder met dodelijke afloop. PML werd gemeld vanaf zes maanden tot verschillende jaren na behandeling met cladribine. In een aantal

van deze gevallen werd een verband met langdurige lymfopenie gemeld. Artsen moeten rekening houden met PML in de differentiaaldiagnose bij patiënten met tekenen of symptomen van nieuwe of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige afwijkingen.

De voorgestelde evaluatie van PML omvat een neurologisch consult, een MRI van de hersenen en een analyse van de cerebrospinale vloeistof met behulp van een polymerasekettingreactie (PCR) om DNA van het JC-virus (JCV) aan te tonen of een hersenbiopsie waaruit de aanwezigheid van het JCV blijkt. Een negatieve PCR-test op JCV sluit PML niet uit. Als er geen andere diagnose kan worden gesteld, zijn aanvullende follow-up en evaluatie wellicht gerechtvaardigd. Patiënten met vermoede PML mogen niet verder worden behandeld met cladribine.

4.4.2 Beenmergsuppressie

Er moet rekening worden gehouden met suppressie van de beenmergfunctie, inhoudende neutropenie, anemie en trombocytopenie. Deze lijkt dosisafhankelijk te zijn en is doorgaans reversibel. Bij klinische studies daalden het gemiddelde aantal trombocyten, het absolute aantal neutrofielen en de hemoglobineconcentratie tijdens de eerste twee weken van de behandeling. Deze waarden stegen vervolgens en werden respectievelijk na 15 dagen, 5 weken en 8 weken weer normaal. De myelosuppressieve effecten van Leustatin zijn het meest uitgesproken in de eerste maand na de behandeling. Zorgvuldige hematologische controle wordt vooral tijdens de eerste 4 tot 8 weken na behandeling aanbevolen. Neem bijzondere voorzorg in acht bij patiënten met een ernstige beenmergaandoening, ongeacht de oorzaak hiervan, aangezien verdere beenmergsuppressie te verwachten valt (zie rubriek 4.4.7 en 4.8).

Als gevolg van de langdurige immunosuppressie die optreedt met nucleoside-analogen als Leustatin, vormen secundaire maligniteiten een potentieel risico. Primaire hematologische maligniteiten zijn ook een risicofactor voor secundaire maligniteiten.

HCL. Tijdens de eerste twee weken van de behandeling daalden het gemiddelde aantal trombocyten, het absolute aantal neutrofielen en de hemoglobineconcentratie. Deze waarden stegen vervolgens en werden respectievelijk na 15 dagen, 5 weken en 8 weken weer normaal. De myelosuppressieve effecten van Leustatin waren het meest uitgesproken in de eerste maand van de behandeling. Het verdient aanbeveling om regelmatig hematologische controles uit te voeren, vooral tijdens de eerste 4 tot 8 weken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

CLL. Het dieptepunt van de hemoglobineconcentratie, het aantal trombocyten en het absolute aantal neutrofielen gedurende de eerste 2 cycli van de therapie met Leustatin wordt bereikt gedurende de tweede cyclus. Cumulatieve toxiciteit treedt niet op bij toediening van meerdere behandelingscycli. Het verdient aanbeveling tijdens de therapie regelmatig hematologische controles uit te voeren.

4.4.3 Neurotoxiciteit

Ernstige neurologische toxiciteit (met inbegrip van irreversibele paraparesis en quadriplegie) werd beschreven bij patiënten die werden behandeld met hoge doses Leustatin in een continu infuus (4 tot 9 maal de aanbevolen dosis voor harige-cellenleukemie). De neurologische toxiciteit lijkt dosisgebonden te zijn, maar met de aanbevolen dosis is ernstige neurologische toxiciteit zelden gemeld. In geval van neurotoxiciteit moet worden overwogen de behandeling uit te stellen of stop te zetten.

4.4.4 Koorts/Infectie

HCL. In klinische studies kreeg ongeveer 72% van de patiënten (89/124) koorts (temperatuur hoger dan of gelijk aan 37.8 °C) bij gebruik van Leustatin. De meeste koortsgevallen werden waargenomen tijdens de eerste maand van behandeling en hielden geen verband met een gedocumenteerde infectie.

CLL. Koorts werd gemeld bij 22-24% van de patiënten met CLL gedurende de eerste cyclus van de therapie met Leustatin en bij minder dan 3% van de patiënten in de cycli daarna. Veertig van de 123 patiënten (32,5%) maakten melding van ten minste één infectie gedurende de eerste cyclus. De volgende infecties kwamen bij 5% of meer voor:

respiratoire infectie/ontsteking (8,9%), pneumonie (7,3%), bacteriële infectie (5,7%) en virale huidinfectie (5,7%). Ongeveer 70% van de patiënten kreeg ten minste één infectie gedurende de gehele studieperiode van 6 jaar, bestaande uit behandeling en follow-up. Aangezien de meeste gevallen van koorts optraden bij patiënten met neutropenie, moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd gedurende de eerste maand van de behandeling en moet empirische antibioticabehandeling worden ingesteld als dit klinisch geïndiceerd is. Koortsgevallen moeten met geschikte klinische diagnostische tests worden onderzocht. De risico's en voordelen van het toedienen van cladribine aan patiënten met actieve infecties moeten zorgvuldig worden afgewogen. Aangezien koorts gepaard kan gaan met toegenomen vochtverlies, moet de patiënt voldoende gehydrateerd worden (zie rubriek 4.8).

4.4.5 Tumorlyssyndroom

Zeldzame gevallen van tumorlyssyndroom zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met cladribine met hematologische maligniteiten met grote tumoren.

4.4.6 Effect op nier- en leverfunctie

Acute nierinsufficiëntie is opgetreden bij enkele patiënten die hoge doses Leustatin kregen. Aangezien er onvoldoende gegevens zijn over de dosering voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid geboden wanneer deze patiënten dit geneesmiddel krijgen. Evenals bij andere krachtige chemotherapeutica, dient controle van de nier- en leverfunctie volgens klinische indicatie te worden uitgevoerd, met name bij patiënten met een onderliggende nier- of leverfunctiestoornis. In geval van niertoxiciteit moet worden overwogen de behandeling uit te stellen of stop te zetten (zie rubriek 4.8 en 4.9).

4.4.7 Laboratoriumtesten

Om de graad van hematopoëtische suppressie te bepalen dient het hematologisch profiel van de patiënt zowel tijdens als na de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. In de klinische studies was er een reversibele afname in alle cel aantallen, waarna het gemiddelde plaatjesaantal $100 \times 10^9/l$ bereikte na 15 dagen, het gemiddelde absolute aantal neutrofielen $1500 \times 10^6/l$ bereikte in week 5 en het gemiddelde hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikte in week 8. Bij harige-cellenleukemie dient na normalisatie van het perifere bloedbeeld een beenmergbiopsie te worden uitgevoerd om de respons op de Leustatin-behandeling te bevestigen.

4.4.8 Carcinogenese/Mutagenese

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies bij dieren uitgevoerd. Mogelijke carcinogene effecten kunnen echter niet worden uitgesloten, aangezien gentoxiciteit voor cladribine is aangetoond. In celkweek van zoogdieren veroorzaakt cladribine een verstoring van de intracellulaire deoxyribonucleotidtrifosfaat pool. Deze verstoring leidt tot remming van de DNA-synthese en de DNA-herstelsynthese, wat weer leidt tot DNA-strengbreuken en vervolgens celdood. Thymidine-opname in menselijke lymfoblasten werd voor 90% geremd bij concentraties van 0,3 mM. Cladribine werd ook opgenomen in het DNA van deze cellen. Cladribine bleek chromosoomaberraties te induceren, zowel bij een *in vivo* beenmerg-micronucleustest bij muizen, als bij een *in vitro* test met CHO-WBL-cellen. Cladribine was niet mutageen voor bacteriën en zorgde niet voor inductie van ongereguleerde DNA-synthese in primaire hepatoculturen bij de rat.

4.4.9 Invloed op de fertiliteit

Intraveneuze toediening van cladribine bij cynomolgus-ape veroorzaakte een suppressie van snel-delende cellen, inclusief testiculaire cellen. Zowel mannen als vrouwen dienen tijdens de behandeling en gedurende zes maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen te nemen (zie rubriek 4.6).

4.4.10 Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld.

4.4.11 Lokale effecten

Tijdens een dierstudie resulteerde de paraveneuze toediening van Leustatin niet in lokale effecten. Indien extravasatie optreedt, moet de intraveneuze lijn worden verwijderd en in een andere vene worden herplaatst. Indien noodzakelijk moeten aangewezen lokale maatregelen worden toegepast.

4.4.12 LEUSTATIN bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is nodig wanneer Leustatin wordt toegediend na of gelijktijdig met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressie veroorzaken.

Direct na de toediening van Leustatin dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van een andere immunosuppressieve of myelosuppressieve therapie (zie 4.4.1 en 4.8.1.2: beenmergsuppressie).

Omdat er bij immunosuppressie door chemotherapie, waaronder Leustatin, een toegenomen risico op infectie bestaat, wordt niet aanbevolen levende vaccins toe te dienen aan patiënten die Leustatin krijgen.

Als gevolg van het vergelijkbare intracellulaire metabolisme kan kruisresistentie optreden met nucleoside-analogen als fludarabine en pentostatine (2'-deoxycoformycine). Daarom wordt gelijktijdige toediening van nucleoside-analogen en cladribine niet aanbevolen.

Aangezien een interactie te verwachten valt bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die intracellulaire fosforylatie ondergaan, zoals antivirale middelen, of met remmers van de adenosine-opname (bijv. didanosine, tenofovir, adefovir), wordt gebruik van deze middelen met cladribine niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cladribine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. In dieronderzoek en in vitro onderzoeken op menselijke cellijnen is de teratogeniciteit en mutageniteit van cladribine aangetoond. Cladribine is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met cladribine en gedurende 6 maanden na de laatste dosis cladribine. In geval van zwangerschap tijdens de behandeling met cladribine, dient de vrouw te worden ingelicht over de mogelijke gevaren voor de foetus.

Borstvoeding

Beperkte gegevens van gevallen hebben aangetoond dat cladribine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding tijdens de behandeling met cladribine en gedurende 6 maanden na de laatste dosis cladribine gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

De effecten van cladribine op de vruchtbaarheid zijn niet bij dieren onderzocht. Een toxiciteitsonderzoek dat is uitgevoerd met java-ape heeft echter aangetoond dat cladribine de rijping van snel delende cellen, waaronder zaadcellen, onderdrukt. Het effect op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Van anti-neoplastische middelen, zoals cladribine, die invloed hebben op de synthese van DNA, RNA en eiwitten, kan worden verwacht dat zij nadelige effecten hebben op de gametogenese bij de mens (zie rubriek 5.3).

Mannen die worden behandeld met cladribine moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met cladribine en gedurende minimaal 3 maanden na de laatste dosis cladribine en om advies in te winnen over het invriezen van sperma (cryoconservering) voorafgaand aan de behandeling, vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met cladribine (zie rubriek 4.4).

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

Gezien de medische conditie van de patiënt is voorzichtigheid geboden wanneer deze tijdens de behandeling activiteiten onderneemt waarvoor een goede lichamelijke conditie vereist is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HCL

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen tijdens de drie meest relevante klinische onderzoeken met cladribine bij 279 patiënten die voor verscheidene aandoeningen werden behandeld en bij 62 patiënten met haarcelleukemie (HCL) waren myelosuppressie, bijzonder ernstige neutropenie (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), ernstige trombocytopenie (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) en ernstige anemie (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), evenals ernstige immunosuppressie/lymfopenie (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infecties (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) en koorts (tot 64%).

Kweek-negatieve koorts na een behandeling met cladribine treedt gemiddeld op bij 10-40% van de patiënten met haarcelleukemie en wordt zelden vastgesteld bij patiënten met andere neoplastische aandoeningen. Huiduitslag (2-31%) werd hoofdzakelijk vastgesteld bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen kregen toegediend waarvan bekend is dat ze huiduitslag veroorzaken (antibiotica en/of allopurinol). Gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid (5-28%), braken (1-13%) en diarree (3-12%) evenals vermoeidheid (2-48%), hoofdpijn (1-23%) en verminderde eetlust (1-22%) werden gemeld tijdens de behandeling met cladribine. Cladribine veroorzaakt waarschijnlijk geen alopecia; lichte en voorbijgaande alopecia gedurende een aantal dagen werd geobserveerd in 4/523 patiënten tijdens de behandeling, maar kon niet eenduidig aan cladribine worden toegeschreven.

CLL

De veiligheid van Leustatin werd geëvalueerd bij 266 patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (CLL), behandeld met Leustatin (studies L91-999 en L91-048, n=266). Deze patiënten kregen ten minste 1 injectie Leustatin en leverden veiligheidsgegevens. Gebaseerd op samengevoegde veiligheidsgegevens uit de klinische CLL-studies, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 10\%$): pyrexie (28%), vermoeidheid (22%), toedieningsplaatsreactie (21%) en hoofdpijn (11%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gemelde ongewenste reacties worden opgesomd in de volgende tabel, per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Zie voor de ernst van de gevallen de tekst onder de tabel.

Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: infecties ^a (bijv. longontsteking ^a , sepsis ^a) <u>CLL</u> Vaak: septische shock ^b , bacteriëmie, cellulitis, plaatselijke infectie, pneumonie Soms: opportunistische infecties ^b , herpesinfecties (herpesretinitis, herpes zoster) zijn waargenomen maanden tot jaren na behandeling met Leustatin ^b
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<u>HCL</u> Vaak: tweede kwaadaardige tumoren ^a Zelden: tumorlyssyndroom ^a <u>CLL</u> Vaak: secundaire maligniteiten ^{b,c} , primaire hematologische maligniteiten ^{b,c}
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: pancytopenie/myelosuppressie ^a , neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie Soms: hemolytische anemie ^a

	Zelden: hypereosinofilie Zeer zelden: amyloïdose <u>CLL</u> Vaak: hemolytische anemie^b (omvat ook auto-immuun hemolytische anemie), anemie, trombocytopenie (met bloeding of petechiae), flebitis Soms: beenmergsuppressie met langdurige pancytopenie^b, aplastische anemie^b, hypereosinofilie^b, myelodysplastisch syndroom^b
Immuunsysteemaandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: immunosuppressie^a Zelden: graft-versus-hostreactie^a <u>CLL</u> Vaak: overgevoeligheid^b
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>HCL</u> Zeer vaak: verminderde eetlust Soms: cachexie <u>CLL</u> Soms: tumorlyssyndroom^b
Psychische stoornissen	<u>CLL</u> Vaak: verwarring^b (omvat ook desoriëntatie)
Zenuwstelselaandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid Vaak: slapeloosheid, angst Soms: slaperigheid, paresthesie, lethargie, polyneuropathie, verwardheid, ataxie Zelden: apoplexie, neurologische spraak- en slikstoornissen Zeer zelden: depressie, epileptische aanval <u>CLL</u> Zeer vaak: hoofdpijn Soms: verminderd bewustzijn^b, neurologische toxiciteit^b (omvat ook perifere sensor neuropathie, motorische neuropathie [paralyse], polyneuropathie, en paraparese)
Oogaandoeningen	<u>HCL</u> Soms: conjunctivitis Zeer zelden: blefaritis <u>CLL</u> Vaak: conjunctivitis^b
Hartaandoeningen	<u>HCL</u> Vaak: tachycardie, hartgeruis, hypotensie, epistaxis, myocardische-mie^a Zelden: hartfalen, atriumfibrillatie, cardiale decompensatie
Bloedvataandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: purpura Vaak: petechiae, bloedingen Soms: aderontsteking
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: abnormale ademhalingsgeluiden, abnormale thoraxgeluiden, hoesten

	Vaak: kortademigheid, pulmonale interstitiële infiltraten, meestal als gevolg van infectieuze etiologie, mucositis Soms: faryngitis Zeer zelden: longembolie <u>CLL</u> Vaak: interstitiële longinfiltraten^b (omvat ook longinfiltraat, interstitiële longziekte, pneumonitis en longfibrose), ademhalingsgeluiden abnormaal, hoesten, dyspneu (omvat ook dyspneu en inspanningskortademigheid), ratelgeluiden
Maagdarmstelselaandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: misselijkheid, braken, obstipatie, diarree Vaak: gastro-intestinale pijn, flatulentie Zelden: ileus <u>CLL</u> Vaak: diarree, nausea, braken
Lever- en galaandoeningen	<u>HCL</u> Vaak: omkeerbare, meestal lichte verhogingen van bilirubine en transaminasen Zelden: leverfalen Zeer zelden: cholecystitis <u>CLL</u> Soms: bilirubine verhoogd^b, transaminasen verhoogd^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>HCL</u> Zeer vaak: huiduitslag, plaatselijk exantheem, diaforese Vaak: pruritus, huidpijn, erytheem, urticaria Zelden: stevens-johnsonsyndroom/lyellsyndroom <u>CLL</u> Vaak: urticaria^b, hyperhidrose, purpura, huiduitslag (omvat ook huiduitslag [macula-papulair, pruritisch, en pustulair] en erytheem) soms: stevens-johnsonsyndroom^b
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<u>HCL</u> Vaak: myalgie, gewrichtspijn, artritis, botpijn <u>CLL</u> Vaak: pijn (omvat ook pijn, artralgie, rugpijn, botpijn, skeletspierstelselpijn en pijn in extremiteit)
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>HCL</u> Zelden: nierfalen <u>CLL</u> Vaak: nierfalen^b (omvat ook acuut nierfalen en nierinsufficiëntie)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>HCL</u> Zeer vaak: reacties op de plaats van de injectie, koorts, vermoeidheid, rillingen, asthenie Vaak: oedeem, malaise, pijn <u>CLL</u> Zeer vaak: toedieningsplaatsreactie (omvat ook toedieningsplaatsreactie, katheterplaats [erytheem en infectie], en infuusplaatsreactie)

	[cellulitis, erytheem, irritatie, oedeem, pijn, infectie en flebitis]), vermoeidheid, pyrexie Vaak: asthenie, crepitaties, plaatselijk oedeem, spierzwakte, perifeer oedeem, oedeem
--	--

^a zie onderstaande beschrijving

^b Voorvallen gemeld als bijwerkingen tijdens post-marketing ervaring

^c Vanwege de verlengde immunosuppressie geassocieerd met het gebruik van nucleoside analoga zoals Leustatin, zijn secundaire maligniteiten een mogelijk risico. Primaire hematologische maligniteiten zijn ook een risicofactor voor secundaire maligniteiten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

HCL

Niet-hematologische bijwerkingen

De meeste niet-hematologische bijwerkingen zijn van lichte tot matige aard. Een behandeling met anestetica is doorgaans niet nodig. Ongewenste reacties van de huid en subcutane weefsels zijn meestal mild tot matig en zijn doorgaans binnen een cycluseduur van 30 dagen over.

Bloedtellings

Aangezien patiënten met actieve haarcelleukemie meestal een verminderd aantal bloedcellen hebben, vooral weinig neutrofielen, vertoont meer dan 90% van deze patiënten ernstige neutropenie ($< 1,0 \times 10^9/l$) van voorbijgaande aard. Het gebruik van hematopoëtische groeifactoren geeft noch aanleiding tot een toename van het aantal neutrofielen, noch tot een afname van de incidentie van koorts. Ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) wordt vastgesteld bij ongeveer 20% tot 30% van alle patiënten. Lymfocytopenie die meerdere maanden aanhoudt en immunosuppressie met een verhoogd risico op infecties zijn te verwachten. Het herstel van cytotoxische T-lymfocyten en natuurlijke killercellen duurt 3 tot 12 maanden. Een volledig herstel van T-helpercellen en B-lymfocyten kan tot 2 jaar duren. Cladribine induceert een opmerkelijke en langdurige vermindering van het aantal CD4+ en CD8+ T-lymfocyten. Op dit ogenblik is er geen ervaring met de mogelijke gevolgen van deze immunosuppressie op de lange termijn.

Infecties

Ernstige lymfocytopenie van lange duur is zelden gemeld; de gemelde gevallen konden echter niet in verband worden gebracht met laattijdige infectieuze complicaties. Zeer vaak voorkomende ernstige complicaties, in sommige gevallen met dodelijke afloop, zijn gelegenheidsinfecties (bijv. veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, herpesvirussen, cytomegalovirus en atypische mycobacteriën). Veertig percent van de patiënten die met dosissen LITAK van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht per cyclus werden behandeld, hadden infecties. Deze waren gemiddeld ernstiger dan de infecties die voorkwamen bij 27% van alle patiënten die een verlaagde dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per cyclus kregen toegediend. Drieënveertig percent van de patiënten met haarcelleukemie hadden infectieuze complicaties bij het standaard doseringsschema. Eén derde van deze infecties moet als ernstig worden beschouwd (bijv. sepsis, longontsteking). Er zijn ten minste 10 gevallen van acute auto-immune hemolytische anemie gemeld. Alle patiënten werden met succes behandeld met corticosteroïden.

Zelden voorkomende ernstige bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen, zoals ileus, ernstig leverfalen, nierfalen, hartfalen, atriumfibrillatie, hartdecompensatie, apoplexie, neurologische spraak- en slikstoornissen, tumorlysis met acuut nierfalen, transfusiegebonden graft-versus-host reactie, syndroom van Stevens-Johnson/lyellsyndroom (toxische epidermale necrolyse), hemolytische anemie, hypereosinofilie (met erythemateuze huiduitslag, pruritus en oedeem van het gelaat) werden gemeld.

Fatale afloop

De meeste geneesmiddelgebonden sterfgevallen zijn het gevolg van infectieuze complicaties. Andere zeldzame gevallen met dodelijke afloop, die in verband gebracht werden met chemotherapie op basis van LITAK, waren een tweede kwaadaardige tumor, cerebro- en cardiovasculaire infarcten, graft-versus-hostreacties veroorzaakt door meerdere transfusies van niet bestraald bloed, evenals tumorlysis met hyperurikemie, metabole acidose en acuut nierfalen.

CLL

Beenmergsuppressie (gegevens gebaseerd op een subgroep van 124 patiënten die waren opgenomen in studie L91-999)

Patiënten met CLL die werden behandeld met Leustatin, leden aan ernstigere myelosuppressie voorafgaand aan de behandeling dan patiënten met HCL; toegenomen myelosuppressie werd waargenomen tijdens cyclus 1 en cyclus 2 van de therapie, waarbij het dieptepunt in cyclus 2 werd bereikt. Het percentage patiënten met hemoglobineconcentraties lager dan 8,5 g/dl was 16,9% bij baseline, 37,9% in cyclus 1 en 46,1% in cyclus 2. Het percentage patiënten met plaatjesaantallen lager dan $20 \times 10^9/l$ was 4,0% bij baseline, 20,2% in cyclus 1 en 22,5% in cyclus 2. Het absolute aantal neutrofielen was lager dan $500 \times 10^6/l$ bij 18,5% van de patiënten bij baseline, bij 56,5% in cyclus 1, bij 61,8% in cyclus 2, bij 59,3% in cyclus 3 en bij 55,9% in cyclus 4. Er leek geen sprake te zijn van cumulatieve toxiciteit bij toediening van meerdere behandelcycli. Uitgesproken afwijkingen van het bloed die tijdens de studie werden bemerkt, waren reeds aanwezig voor aanvang of betroffen geïsoleerde afwijkingen die verdwenen of in verband stonden met overlijden als gevolg van de onderliggende ziekte.

Koorts/Infectie (gegevens gebaseerd op een subgroep van 124 patiënten die waren opgenomen in studie L91-999)

Gedurende cyclus 1 kreeg 23,6% van de patiënten pyrexie en 32,5% kreeg ten minste één gedocumenteerde infectie. De volgende infecties kwamen bij ten minste 5% van de patiënten voor in cyclus 1: respiratoire infectie/ontsteking (8,9%), pneumonie (7,3%), bacteriële infectie (5,6%) en virale huidinfectie (5,7%).

Gedurende de cycli 2 t/m 9 kreeg 71,3% van de patiënten ten minste één infectie. Infecties die bij ten minste 10% van de patiënten voorkwamen, waren: pneumonie (28,7%), bacteriële infectie (21,8%), virale huidinfectie (20,8%), bovenste luchtweginfectie (12,9%), overige intestinale infecties/ontstekingen (12,9%), orale candidiasis (11,9%), urineweginfectie (11,9%) en overige huidinfecties (11,9%). Over het geheel kreeg 72,4% van de patiënten ten minste één infectie gedurende de therapie met Leustatin. Van deze patiënten had 32,6% gelijktijdig immunosuppressieve therapie (prednison) gekregen.

Neoplasma

Als gevolg van de langdurige immunosuppressie die optreedt met nucleoside-analogen als Leustatin, vormen secundaire maligniteiten een potentieel risico. Primaire hematologische maligniteiten zijn ook een risicofactor voor secundaire maligniteiten.

Beschikbare gegevens over veiligheid na intraveneuze of subcutane toediening bij patiënten met multipele sclerose

Hoewel toediening van cladribine niet kan worden aanbevolen voor andere indicaties dan harige-cellen-leukemie en chronische lymfatische leukemie, en ook subcutane toediening niet kan worden aangeraden, zijn er gegevens beschikbaar uit de volgende onderzoeken ter beoordeling van de mogelijke werkzaamheid van het middel bij de behandeling van multipele sclerose.

Bij twee studies die zich richtten op de intraveneuze toedieningsweg, werd cladribine als infuus toegediend in doses van 0,087 tot 0,1 mg/kg/dag gedurende zeven dagen, waarbij dit regime in totaal gedurende 4 tot 6 maanden werd herhaald. De cumulatieve doses die op deze manier werden bereikt, varieerden van 2,8 tot 3,65 mg/kg. Daarnaast werd in drie studies de subcutane toedieningsweg gebruikt; cladribine werd hierbij toegediend in doses van 0,07 tot 0,14 mg/kg/dag gedurende 5 dagen, waarbij dit regime in totaal gedurende 2 tot 6 maanden werd herhaald. De totale cumulatieve doses varieerden op deze manier van 0,7 tot 2,1 mg/kg.

Het veiligheidsprofiel dat op basis van deze studies kon worden vastgesteld, weerspiegelt de verwachte lymfocyttoxische en beenmergsuppressieve effecten van het geneesmiddel. Het profiel is in overeenstemming met het vastgestelde veiligheidsprofiel voor de momenteel aanbevolen indicaties HCL en CLL bij intraveneuze toediening.

In deze studies waren de meeste van de frequent gemelde bijwerkingen, inclusief de ernstige, voorvallen die typisch in verband worden gebracht met de onderliggende ziekte. De meeste hiervan traden op met een vergelijkbare frequentie bij placebo en cladribine. Ontsteking en/of pijn op de injectieplaats werden waargenomen bij subcutane injectie van het testmiddel. Proefpersonen die cladribine kregen, hadden een hogere incidentie van bovenste-luchtweginfectie, purpura, hypertonie en spierzwakte dan proefpersonen die placebo kregen. Het verschil tussen de groepen in de incidentie van spierzwakte was voornamelijk toe te schrijven aan de resultaten van één van de onderzoekers. Behalve een hogere incidentie van trombocytopenie na herhaalde behandeling (8%) in verhouding tot de eerste behandeling (4%), waren er geen verschillen te bemerken tussen het bijwerkingenprofiel van de eerste behandeling en dat van herhaalde behandelingen bij de 78 proefpersonen die meer dan één cladribinebehandeling ondergingen.

Minder vaak optredende, maar klinisch relevante bijwerkingen zijn onder andere bijwerkingen in verband met myelosuppressie en een verminderde immuunfunctie (pneumonie, aplastische anemie, pancytopenie, trombocytopenie, herpes-simplex- en herpes-zoster-infecties) en deze traden ofwel alleen op bij proefpersonen die een cumulatieve cladribinedosis van 2,8 mg/kg of hoger kregen, ofwel met een toegenomen incidentie en ernst, met name wanneer de totale dosis werd toegediend in een korte tijdsspanne van slechts 4 maanden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld. In een fase I-studie bij patiënten tussen 1 en 21 jaar met leukemie, werd Leustatin als continu intraveneus infuus toegediend in doses variërend van 3 tot 10,7 mg/m²/dag gedurende 5 dagen (0,5 tot 2 keer de aanbevolen dosering voor harige-cellenleukemie). De dosisbeperkende toxiciteit werd gevormd door ernstige myelosuppressie met uitgesproken neutropenie en trombocytopenie. Bij de hoogste dosis ontwikkelden 3 van de 7 patiënten onomkeerbare myelosuppressie en fatale systemische bacteriële of schimmelinfecties. Er zijn geen uitzonderlijke soorten toxiciteit vastgesteld.

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

Tekenen en symptomen van overdosering kunnen bestaan uit nausea, braken, diarree, ernstige beenmergsuppressie (te weten anemie, trombocytopenie, leukopenie en agranulocytose), acute nierinsufficiëntie, evenals irreversibele neurologische toxiciteit (paraparese/quadriparese), Guillain-Barré-syndroom, Brown-Séquard-syndroom. Acute, irreversibele neuro- en nefrotoxiciteit zijn beschreven bij individuele patiënten die werden behandeld met een dosis die ≥ 4 keer hoger lag dan het aanbevolen regime voor behandeling van harige-cellenleukemie.

Er is geen specifiek antidotum bekend. De geïndiceerde behandeling van een overdosis cladribine bestaat uit onmiddellijke stopzetting van de therapie, nauwkeurige observatie van de patiënt en gepaste ondersteunende maatregelen (bloedtransfusie, dialyse, hemofiltratie, anti-infectieuze therapie, etc.). Patiënten die een overdosis cladribine hebben gekregen, moeten hematologisch onderzocht worden.

In een studie met dosisverhoging werd axonale perifere polyneuropathie waargenomen bij de hoogste doses (ongeveer viermaal de aanbevolen dosis voor harige-cellenleukemie) bij patiënten niet behandeld met cyclofosfamide of totale lichaamsbestraling.

(Niet-invasieve neurologische tests waren consistent met een demyeliniserende aandoening.)

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oncolytica, purinederivaten, ATC-code: L01BB04

Cladribine is een synthetisch cytostaticum. De selectieve toxiciteit van cladribine voor bepaalde normale en maligne lymfocyten en monocyten is gebaseerd op de relatieve activiteit van deoxycytidinekinase, deoxynucleotidase en adenosinedeaminase. Men veronderstelt dat cellen met een hoge deoxycytidinekinase- en een lage deoxynucleotidase-activiteit selectief worden gedood door cladribine, aangezien toxische deoxynucleotiden intracellulair accumuleren. Cellen met hoge concentraties aan deoxynucleotiden kunnen breken in de enkelvoudige DNA-ketens niet adequaat herstellen.

Leustatin kan worden onderscheiden van andere chemotherapeutica met invloed op het purinemetabolisme door zijn cytotoxiciteit voor zowel de actief delende als de rustende lymfocyten en monocyten, met inhibitie van zowel de DNA-synthese als het DNA-herstel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cladribine vertoont na parenterale toediening een totale biologische beschikbaarheid; het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie versus tijdscurve (AUC) is vergelijkbaar na een continue of intermitterende intraveneuze infusie van 2 uur en na subcutane injectie.

Distributie

Na subcutane bolusinjectie van een dosis van 0,14 mg/kg cladribine wordt een $C_{\max}$ van 91 ng/ml cladribine gemiddeld reeds na 20 minuten bereikt. In een ander onderzoek waarbij een dosis van 0,10 mg/kg lichaamsgewicht/dag werd gebruikt, was de maximale plasmaconcentratie $C_{\max}$ na continue intraveneuze infusie 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 uur) vergeleken met 51 ng/ml na subcutane bolusinjectie ($t_{\max}$: 25 minuten).

De intracellulaire concentratie van cladribine is 128 tot 375 maal hoger dan de plasmaspiegel van cladribine.

Het gemiddelde distributievolume van cladribine bedraagt 9,2 l/kg. De binding van cladribine aan plasmaproteïnen bedraagt gemiddeld 25%, met een sterke variatie van persoon tot persoon (5-50%).

Biotransformatie

De prodrug cladribine wordt intracellulair gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door deoxycytidine kinase, tot 2-chlorodeoxyadenosine-5'-monofosfaat, dat middels fosforylering verder wordt omgevormd tot difosfaat door nucleoside monofosfaat kinase en tot de actieve metaboliet 2-chlorodeoxyadenosine- -5'-trifosfaat (CdATP) door nucleoside difosfaat kinase.

Eliminatie

Uit farmacokinetische onderzoeken bij de mens blijkt dat de plasmaconcentratiecurve van cladribine overeenstemt met een model van 2 of 3 compartimenten met α - en β -halfwaardetijden van respectievelijk gemiddeld 35 minuten en 6,7 uur. De bi-exponentiële afname van de serumconcentratie van cladribine na subcutane bolusinjectie is vergelijkbaar met de eliminatieparameters na een intraveneuze infusie van 2 uur met een aanvankelijke en terminale halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 2 uur en 11 uur. De intracellulaire retentietijd van cladribine-nucleotiden in vivo is duidelijk langer in vergelijking met de retentietijd in het plasma. In leukemiecellen werden halfwaardetijden $t_{1/2}$ van aanvankelijk 15 uur en vervolgens meer dan 30 uur gemeten.

Cladribine wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. De excretie via de nieren van nietgemetaboliseerd cladribine gebeurt binnen 24 uur en bedraagt respectievelijk 15% en 18% van de dosis na een 2 uur durende intraveneuze en na een subcutane toediening. Wat er met de rest gebeurt is niet bekend. De gemiddelde plasmaklaring bedraagt 794 ml/min. na intraveneuze infusie en 814 ml/min. na subcutane bolusinjectie van een dosis van 0,10 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie Er zijn geen onderzoeken beschikbaar over het gebruik van cladribine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2 en rubriek 4.4). De klinische ervaringen zijn zeer beperkt en de veiligheid van LITAK voor deze patiënten staat niet vast. LITAK is gecontraïndiceerd voor patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij kinderen

Het gebruik van LITAK bij kinderen is niet onderzocht. (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Er is weinig ervaring met toediening aan patiënten ouder dan 65 jaar. Oudere patiënten dienen na individuele beoordeling te worden behandeld, waarbij nauwkeurige controle van de bloedwaarden en nier- en leverfunctie noodzakelijk is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cladribine is matig acuut toxisch in muizen, met een LD50 van 150 mg/kg door middel van intraperitoneale toediening.

Bij 7- tot 14-daagse onderzoeken met intraveneuze infusie in java-ape, waren de onderzochte organen het immuunsysteem ($\geq 0,3$ mg/kg/dag), het beenmerg, de huid, de slijmvliezen, het zenuwstelsel en de testes ($\geq 0,6$ mg/kg/dag) en de nieren (≥ 1 mg/kg/dag). Indien niet fataal, waren de indicaties dat de meeste van of al deze effecten langzaam omkeerbaar waren na stopzetting van blootstelling aan de werkzame stof.

Cladribine is teratogeen in muizen (bij doses van 1,5-3,0 mg/kg/dag, gegeven op de 6e-15e dag van de draagperiode). Effecten op de verbening van het sternum werden waargenomen bij 1,5 en 3,0 mg/kg/dag. Verhoogde resorptie, kleinere worpen, lager foetaal gewicht en toegenomen foetale misvormingen van het hoofd, de borst en ledematen werden waargenomen bij 3,0 mg/kg/dag. Cladribine is teratogeen in konijnen bij doses van 3,0 mg/kg/dag (gegeven op de 7e-19e dag van de draagperiode). Bij deze dosis werden ernstige anomalieën van de ledematen waargenomen, evenals een aanzienlijke toename van het gemiddelde foetale gewicht. Verminderde verbening werd waargenomen bij 1,0 mg/kg/dag.

Carcinogenese/mutagenese

Langetermijnonderzoeken in dieren ter evaluatie van de carcinogene eigenschappen van cladribine werden niet uitgevoerd. Op basis van de beschikbare gegevens kan het carcinogene risico van cladribine voor mensen niet worden geëvalueerd.

Cladribine is een cytotoxisch geneesmiddel, dat een mutageen effect heeft op gekweekte cellen van zoogdieren. Cladribine wordt opgenomen in de DNA-strengen en blokkeert de synthese en reparatie van DNA. Blootstelling aan cladribine veroorzaakt DNA-fragmentatie en celdood in verschillende normale en leukemische cellen en cellijnen bij concentraties van 5 nM tot 20 μ M.

Vruchtbaarheid

Het effect van cladribine op de vruchtbaarheid werd in dieren niet bestudeerd. Een onderzoek naar toxiciteit in java-ape heeft echter aangetoond dat cladribine de rijping van snel genererende cellen, inclusief testiculaire cellen, onderdrukt. Het effect op de menselijke vruchtbaarheid is niet bekend. Van antitumorale stoffen, zoals cladribine, die invloed hebben op het DNA, het RNA en de proteïnesynthese, kan worden verwacht dat deze negatieve effecten hebben op de ontwikkeling van menselijke geslachtscellen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E 524)
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing) (E 507)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Leustatin mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij opening het risico op microbiologische besmetting uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I-glas van 10 ml met rubber stop (broombutyl) en aluminium flip-off dop.

Verpakkingen bevatten 1 of 5 injectieflacon(s), elk met 5 ml oplossing.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De procedures voor een juiste hantering en afvoer van antineoplastische geneesmiddelen dienen in acht te worden genomen. Cytotoxische geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gehanteerd. Vermijd contact door zwangere vrouwen. Tijdens hantering en toediening van Leustatin wordt het gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding aanbevolen. Indien Leustatin in contact komt met de huid of slijmvliezen, dient het gebied onmiddellijk overvloedig met water te worden afgespoeld.

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór de toediening visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Laat Leustatin op kamertemperatuur komen voordat u de stop van het flesje doorpikt.

De injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Denemarken

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132367

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 15 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST