

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fludara 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg fludarabinefosfaat.

Hulpstoffen: lactosemonohydraat 74,75 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Zalmroze, capsulevormige tablet met aan één zijde de opdruk 'LN' in een regelmatige zeshoek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van B-cel chronische lymfatische leukemie (CLL) bij volwassen patiënten met voldoende beenmergreserves.

Een eerstelijnsbehandeling met Fludara mag slechts worden begonnen bij volwassen patiënten bij wie de ziekte zich al in een gevorderd stadium bevindt: Rai-stadium III/IV (Binet-stadium C), of Rai-stadia I/II (Binet-stadia A/B) waarbij de patiënt ziektegerelateerde symptomen heeft, of bij bewijs van progressie van de aandoening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is elke 28 dagen, 40 mg fludarabinefosfaat/m² lichaamsoppervlak per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen, oraal gegeven. Deze dosis correspondeert met 1,6 maal de aanbevolen intraveneuze dosis fludarabinefosfaat (25 mg/m² lichaamsoppervlak per dag).

Aan de hand van de volgende tabel kan het aantal toe te dienen tabletten Fludara bepaald worden:

Lichaamsoppervlak [m ²]	Berekende totale dagelijkse dosis, gebaseerd op het lichaamsoppervlak (afgerond op hele getallen) [mg/dag]	Aantal tabletten per dag (totale dagelijkse dosis)
0.75 - 0.88	30 – 35	3 (30 mg)
0.89 - 1.13	36 – 45	4 (40 mg)
1.14 - 1.38	46 – 55	5 (50 mg)
1.39 - 1.63	56 – 65	6 (60 mg)
1.64 - 1.88	66 – 75	7 (70 mg)
1.89 - 2.13	76 – 85	8 (80 mg)
2.14 - 2.38	86 – 95	9 (90 mg)
2.39 - 2.50	96 – 100	10 (100 mg)

De duur van de behandeling hangt af van het succes van de behandeling en de mate waarin het geneesmiddel wordt verdragen. Fludara dient te worden toegediend tot de beste response wordt bereikt (complete of gedeeltelijke remissie, normaal 6 cycli) en dan dient de behandeling te worden gestaakt.

Dosisaanpassingen voor de eerste behandelingscyclus (bij aanvang van de behandeling met Fludara) worden niet aanbevolen (behalve in patiënten met een verminderde nierfunctie, zie 'Patiënten met een nierfunctiestoornis').

Patiënten die worden behandeld met Fludara dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op response en toxiciteit.

De individuele dosis moet nauwkeurig worden aangepast op geleide van de geobserveerde hematologische toxiciteit.

Als bij de aanvang van een opvolgende cyclus de cel aantallen te laag zijn om de aanbevolen dosering toe te dienen, en er is bewijs voor met de behandeling geassocieerde beenmergdepressie, dient de voorgenomen behandelingscyclus te worden uitgesteld tot het aantal granulocyten groter is dan $1,0 \times 10^9/L$ en het aantal trombocyten groter dan $100 \times 10^9/L$ is. De behandeling dient maximaal twee weken te worden uitgesteld. Als de granulocyt- en trombocytaantallen niet na twee weken uitstel zijn hersteld, dient de dosis te worden gereduceerd aan de hand van de voorgestelde dosisaanpassingen in de tabel hieronder.

Granulocyten en / of trombocyten [$10^9/L$]		Dosis fludarabinefosfaat
0.5 - 1.0	50 - 100	30 mg/m ² /day
< 0.5	< 50	20 mg/m ² /day

De dosis dient niet te worden verlaagd als de trombocytopenie ziektegerelateerd is.

Als na twee cycli de patiënt niet op de behandeling reageert en er is geen of weinig hematologische toxiciteit, kan worden overwogen de dosering fludarabinefosfaat voorzichtig naar boven bij te stellen in opvolgende behandelingscycli.

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 dient nauwkeurige hematologische controle plaats te vinden om de toxiciteit te beoordelen (zie rubriek 4.4). Fludara is gecontra-indiceerd indien de creatinineklaring < 30 ml/min is (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Fludara bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij deze groep patiënten moet Fludara met voorzichtigheid worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

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

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

Wijze van toediening

Fludara mag slechts worden voorgeschreven onder toezicht van een bevoegd arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische therapie.

Fludara kan worden ingenomen op een lege maag of samen met wat voedsel. De tabletten moeten in zijn geheel worden ingeslikt met water en mogen niet worden gekauwd of gebroken.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik van het geneesmiddel

Voor instructies over verwerking van het geneesmiddel, 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 een 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 Fludara 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 trombocyten. 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 met als doel de ontwikkeling van anemie, neutropenie en trombocytopenie te ontdekken.

Verschillende gevallen van drievoudige beenmergdepressie of aplasie resulterend in pancytopenie, soms met de dood als 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 eerder behandelde als eerder onbehandelde patiënten.

Net als bij andere cytostatica 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 Fludara optraden. De meerderheid van de patiënten die een hemolytische anemie doormaakten ontwikkelden een recidief van het hemolytische proces nadat zij opnieuw met Fludara werden behandeld. Patiënten die met Fludara zijn behandeld moeten nauwkeurig worden geobserveerd op het optreden van tekenen van hemolyse.

Indien hemolyse optreedt, wordt aangeraden de behandeling met Fludara te stoppen. De meest gebruikelijke behandelingen van auto-immune hemolytische anemie zijn bloedtransfusie (met bestraald bloed, zie hier beneden) en toediening van adrenocorticoïden.

Neurotoxiciteit

Het effect van chronische toediening van Fludara op het centraal zenuwstelsel is onbekend. Echter, patiënten tolereerden de aanbevolen intraveneuze dosering, soms voor relatief lange behandelperioden (tot 26 behandel cycli).

Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden voor tekenen van neurotoxiciteit.

In studies waarbij meerdere doseringen getest zijn, bij patiënten met acute leukemie werd intraveneuze Fludara 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 neurotoxiciteit 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. Bij patiënten die behandeld werden binnen het doseringsbereik dat aanbevolen is voor chronische lymfatische leukemie, kwam ernstige neurotoxiciteit zelden (coma, toevallen en agitatie) of soms (verwardheid) voor (zie rubriek 4.8).

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

Toediening van Fludara 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
 - wanneer Fludara wordt toegediend na of in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met LE, ATL of RPLS,
 - of wanneer Fludara wordt toegediend aan patiënten met andere risicofactoren, zoals craniale irradiatie of irradiatie van het gehele lichaam, hematopoëtische celtransplantatiegraft-versus-host ziekte, , nierinsufficiëntie of hepatische encefalopathie.
- Bij hogere doseringen dan de aanbevolen dosering

Symptomen van LE, ATL of RPLS zijn onder meer hoofdpijn, misselijkheid en braken, toevallen, visuele stoornissen zoals afname van het gezichtsvermogen, bewustzijnsverandering 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.

Tumorlyse syndroom

Het tumorlyse syndroom werd gemeld bij CCL patiënten met uitgebreide tumorlast. Aangezien Fludara 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 aanbevolen zijn bij deze patiënten gedurende de eerste behandelingskuur.

Transfusie-geassocieerde graft-versus-host ziekte

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

Huidkanker

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

Verminderde gezondheidstoestand

Bij patiënten met een verminderde gezondheidstoestand moet Fludara 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).

Fludara 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 maximaal 50% worden verminderd en dient de patiënt nauwlettend gevolgd te worden (zie rubriek 4.2).

Behandeling met Fludara is gecontra-indiceerd indien de creatinineklaring <30 ml/min is (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Daar slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn omtrent het gebruik van Fludara in ouderen (> 75 jaar), dient voorzichtigheid te worden betracht met de toediening van Fludara in deze patiënten.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar, dient voor aanvang de creatinineklaring te worden gemeten (zie 'Verminderde nierfunctie' en rubriek 4.2).

Zwangerschap

Van fludarabinefosfaat is aangetoond dat het genotoxisch is. Van fludarabinefosfaat is ook aangetoond dat het zowel embryotoxisch als foetotoxisch is bij konijnen en ratten (zie rubriek 5.3). Fludara kan foetale schade veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen. Daarom mag Fludara niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en Fludara krijgen, moeten worden geadviseerd om te voorkomen dat ze zwanger worden en om de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als dit gebeurt (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische risico van fludarabinefosfaat, moeten vruchtbare vrouwen tijdens de therapie en gedurende ten minste 6 maanden na beëindiging van de therapie effectieve anticonceptieve maatregelen nemen. Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken en worden geadviseerd om geen kind te verwekken tijdens het gebruik van Fludara, en ten minste gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Vaccinatie

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

Herbehandelingsopties na initiële Fludara behandeling

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

Overschakeling naar Fludara IV

De gemelde incidentie van misselijkheid en braken was hoger bij de orale- dan bij de i.v. formulering. Als dit een aanhoudend klinisch probleem vormt wordt aanbevolen over te schakelen naar de i.v. formulering.

Hulpstoffen

Elke Fludara 10 mg filmomhulde tablet bevat 74,75 mg lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen voor galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Fludara 10 mg filmomhulde tablet bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het combineren van intraveneus Fludara met pentostatine (deoxycoformycine) voor de behandeling van refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) had tijdens klinisch onderzoek een onaanvaardbaar hoge incidentie van fataal verlopende pulmonale toxiciteit tot gevolg. Het gebruik van Fludara in combinatie met pentostatine wordt derhalve afgeraden.

De therapeutische effectiviteit van Fludara kan worden verminderd door dipyridamol en andere remmers van de adenosine-opname.

In klinische studies en in *in-vitro* experimenten heeft men laten zien dat het gebruik van Fludara in combinatie met cytarabine mogelijk de intracellulaire piekconcentraties en blootstelling aan Ara-CTP (een actieve metaboliet van cytarabine) in leukemiecellen verhoogd. Plasmaconcentraties van Ara-C en de eliminatie van Ara-CTP werden niet beïnvloed.

In een klinische studie werden farmacokinetische parameters na per os toediening niet in significante mate beïnvloed door gelijktijdige voedselinname (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen.

Vruchtbare vrouwen moeten worden gewezen op de mogelijke risico's voor de foetus.

Vanwege het genotoxische risico van fludarabinefosfaat moeten vruchtbare vrouwen effectieve anticontraceptieve maatregelen nemen gedurende de therapie en tot ten minste 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken en worden geadviseerd om geen kind te verwekken tijdens het gebruik van Fludara, en ten minste gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van fludarabinefosfaat bij zwangere vrouwen. Het is aangetoond dat fludarabinefosfaat genotoxisch is. Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Fludara kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt ingenomen door zwangere vrouwen. Daarom mag Fludara niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vruchtbare vrouwen die Fludara krijgen, moeten worden geadviseerd om te voorkomen dat ze zwanger worden en om de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als dit gebeurt (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of fludarabinefosfaat en/of metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Er is echter bewijs uit preklinische gegevens dat fludarabinefosfaat en/of zijn metabolieten uit bloed van de moeder in de melk worden uitgescheiden.

Vanwege het risico op ernstige bijwerkingen van Fludara bij zogende kinderen, is het gebruik van Fludara gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Fludara beïnvloedt de vruchtbaarheid bij zowel mannen als vrouwen. Vóór de behandeling met Fludara worden patiënten die een zwangerschap plannen geadviseerd om erfelijkheidsadvies in te winnen. Voorafgaand aan de behandeling met Fludara moeten mannelijke patiënten advies inwinnen over opties voor vruchtbaarheidsbehoud.

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

Fludara kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, bijvoorbeeld 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 Fludara, 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 Fludara zijn behandeld zijn ernstige opportunistische infecties opgetreden. Ernstige bijwerkingen met fatale afloop zijn gemeld.

Tabel van bijwerkingen

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen per MedDRA systeem/orgaanklasse (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek ongeacht hun causale relatie met Fludara. De zelden optredende bijwerkingen (< 0,1%) werden voornamelijk vastgesteld tijdens de post-marketing ervaring.

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties/Oppotunistische infecties (zoals			Lymfoproliferatieve stoornis (EBV-

	latente virale reactivatie, bijv. progressieve multifocale leukoencefalopathie, herpes zoster virus, Epstein-Barr virus), pneumonie			geassocieerd)
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie (vooral geassocieerd met eerdere, gelijktijdige of opeenvolgende behandeling met alkylerende agentia, topoïsomerase remmers of bestraling)		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie, anemie, trombocytopenie	myelo-suppressie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Autoimmuunstoornis (inclusief autoimmuun haemolytische anemie, syndroom van Evan, trombocytopenie, purpura, verworven hemofilie, pemfygus	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie	lumorlyse syndroom (inclusief nierfalen, metabole acidose, hyperkalemie, hypocalcemie, hyperuricemie, haematurie,	

			ureaat-kristallemie, hyperfosfatemie)	
Zenuwstelselaandoeningen		perifere neuropathie	Verwardheid	Coma, toevallen, agitatie
Oogaandoeningen		visuele stoornis		Blindheid, optische neuritis, optische neuropathie
Hartaandoeningen				hartfalen, aritmie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten		Pulmonaire toxiciteit (inclusief pulmonaire fibrose, pneumonitis, dyspneu).	
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken, diarree, misselijkheid	Stomatitis	gastrointestinale haemorrhagie, afwijkende pancreale enzymen)	
Lever- en galaandoeningen			afwijkende leverenzymen	
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Uitslag		Huidkanker, epiderme toxische necrolyse (Lyell type), Stevens-Johnson syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen	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 wel in beschouwing te worden genomen. De termen voor de bijwerkingen zijn gebaseerd op MedDRA versie 12.0.

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

Postmarketingervaring met frequentie onbekend

- Zenuwstelselaandoeningen
 - Hersenbloeding

- Leuko-encefalopathie (zie rubriek 4.4)
- Acute toxische leuko-encefalopathie (zie rubriek 4.4)
- Reversibele posterior leukoencefalopathie-syndroom (RPLS) (zie rubriek 4.4)
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
 - Longbloeding
- Nier- en urineweginfecties
 - Hemorragische cystitis

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 doses Fludara die intraveneus werden gegeven zijn in verband gebracht met leuko-encefalopathie, acute toxische leuko-encefalopathie of reversibele posterior leukoencefalopathie-syndroom (RPLS).

Symptomen kunnen onder andere zijn: hoofdpijn, misselijkheid en braken, toevallen, visuele stoornissen zoals afname van het gezichtsvermogen, bewustzijnsverandering en focale neurologische uitval. Bijkomende effecten kunnen onder andere zijn: optische neuritis, papillitis, verwardheid, somnolentie, agitatie, paraparese/quadriparese, spierspasmen, incontinentie, irreversibele neurotoxiciteit gekenmerkt door laat intredende blindheid, coma en overlijden. Hoge doses zijn ook geassocieerd met ernstige trombocytopenie en neutropenie als gevolg van beenmergdepressie.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met Fludara bekend. De behandeling bestaat uit het staken van de toediening van het geneesmiddel en het geven van een behandeling die is gericht op het ondersteunen van de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antineoplastica, purine analoga.
ATC-code L01B B05.

Werkingsmechanisme

Fludara bevat fludarabinefosfaat, een wateroplosbaar gefluorideerd nucleoside-analoog van het antivirale geneesmiddel vidarabine, 9- β -D-arabinofuranosyladenine (ara-A) dat relatief bestand is tegen desaminering door adenosinedeaminase.

Fludarabinefosfaat wordt snel gedefosforyleerd tot 2F-ara-A dat door de cellen wordt opgenomen en dan intracellulair wordt gefosforyleerd door deoxycytidinekinase tot het werkzame trifosfaat, 2F-ara-ATP. Het is aangetoond dat deze metabooliet de DNA-synthese remt als gevolg van inhibitie van de enzymen ribonucleotide-reductase, DNA-polymerase α/δ en ϵ , DNA-primase en DNA-ligase. Tevens vindt partiële inhibitie plaats van RNA polymerase II en, als gevolg daarvan, vermindering van de eiwitsynthese.

Hoewel enkele aspecten van het werkingsmechanisme van 2F-ara-ATP op dit moment nog niet volledig zijn opgehelderd, wordt aangenomen dat de effecten op DNA, RNA en de eiwitsynthese bijdragen tot remming van de celgroei, waarbij de remming van de DNA-synthese de belangrijkste rol

speelt. Bovendien heeft *in-vitro* onderzoek aangetoond, dat blootstelling van CLL-lymfocyten aan 2F-ara-A leidt tot een uitgebreide DNA-fragmentatie en celdood, karakteristiek voor apoptose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een fase III-onderzoek bij patiënten met voorafgaand onbehandelde B-cel chronische lymfatisch leukemie waarbij bij 195 en 199 patiënten behandeling met fludarabinefosfaat versus behandeling met chloorambucil (elke vier weken 40 mg/m²) werd vergeleken, gaf respectievelijk de volgende uitkomsten: statistisch significant hogere totale respons en volledige respons na een eerstelijnsbehandeling met fludarabinefosfaat vergeleken met chloorambucil (respectievelijk 61,1% versus 37,6% en 14,9% versus 3,4%); statistisch significant langere duur van de respons (19 versus 12,2 maanden) en een langere tijd tot progressie (17 versus 13,2 maanden) voor de patiënten in de fludarabinefosfaat-groep. De mediane overleving van de twee patiëntengroepen was 56,1 maanden voor fludarabinefosfaat en 55,1 maanden voor chloorambucil, een niet-significant verschil werd ook aangetoond met performance status. Het aandeel patiënten waarvan gemeld werd dat er sprake was van toxiciteit was bij fludarabinefosfaat-patiënten (89,7%) en chloorambucil-patiënten (89,9%) vergelijkbaar. Terwijl het verschil in het algemene voorkomen van hematologische toxiciteit niet significant was tussen de twee behandelingsgroepen ondervonden significant grotere aantallen fludarabinefosfaat -patiënten leukocytotoxiciteit ($p = 0,0054$) en lymfocytotoxiciteit ($p = 0,0240$) dan chloorambucil-patiënten. Het aantal patiënten dat last had van misselijkheid, braken en diarree was verhoudingsgewijs significant kleiner bij de fludarabinefosfaat-patiënten (respectievelijk $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ en $p = 0,0489$) dan bij de chloorambucil-patiënten. Toxiciteit van de lever werd ook bij verhoudingsgewijs significant ($p = 0,0487$) kleinere aantallen patiënten in de fludarabinefosfaat-groep dan in de chloorambucil-groep gerapporteerd.

Patiënten die in eerste instantie op fludarabinefosfaat reageren, hebben een kans om opnieuw goed op fludarabinefosfaat monotherapie te reageren.

Een gerandomiseerd onderzoek van fludarabinefosfaat versus een behandeling met cyclofosfamide, adriamycine en prednison (CAP) bij 208 patiënten met CLL Binet stadium B of C gaf in een subgroep van 103 patiënten die al eerder waren behandeld de volgende resultaten te zien: de totale respons en de volledige respons waren hoger met fludarabinefosfaat vergeleken met CAP (respectievelijk 45% tegen 26% en 13% tegen 6%); de duur van de respons en de totale overleving waren voor fludarabinefosfaat en CAP gelijk. Binnen de vastgestelde behandelingsduur van 6 maanden was het aantal doden 9 (fludarabinefosfaat) tegen 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 Binet stadium C-patiënten, die reeds waren voorbehandeld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

De farmacokinetiek van fludarabine (2F-ara-A) is onderzocht na een snelle bolusinjectie, een kortdurende en een continue infusie en na perorale toediening van fludarabinefosfaat (fludarabinefosfaat, 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 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 dispositiefasen 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 (C_L) van 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) en een gemiddeld distributievolume (V_{SS}) van 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). De gegevens vertoonden een grote inter-individuele variatie. Plasmaspiegels van 2F-ara-A en de oppervlakten onder de plasmaconcentratie-tijdcurve namen met de dosering lineair toe, waarbij de halfwaardetijd, de plasmaklaring en het distributievolume constant bleven, onafhankelijk van de dosis en duiden op een lineair dosisgedrag.

Na perorale toediening van fludarabinefosfaat werden na 1-2 uur na toediening maximale plasmaconcentraties van 2F-ara-A van ongeveer 20-30% van de corresponderende intraveneuze concentraties aan het einde van de infusie. De gemiddelde systemische beschikbaarheid van 2F-ara-A lag in de orde van 50-60% na eenmalige en herhaalde doseringen en was gelijksoortig na inname van een oplossing of een directe afgifte tablet formulatie. Na een perorale dosis van 2F-ara-AMP met gelijktijdige voedselinname werden een kleine verhoging (<10%) van de systemische beschikbaarheid (AUC), een kleine verlaging van de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van 2F-ara-A en een vertraagde tijd tot C_{max} geobserveerd; de terminale halfwaardetijden waren niet veranderd.

Eliminatie

2F-ara-A wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. 40 tot 60% van de toegediende intraveneuze dosis werd via de urine uitgescheiden. Tijdens '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 vertoonden 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 leukemiecellen 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 (10^2) 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 tevens 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 embryo letaliteit en teratogeen potentieel van fludarabinefosfaat die werden 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 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 genmutatietesten 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 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 fludara 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

Tabletkern:

- microkristallijne cellulose
- lactosemonohydraat

- watervrije colloïdale silica
- croscarmellosenatrium
- magnesiumstearaat

Tabletomhulsel:

- hypromellose
- talk
- titaniumdioxide (E171)
- ijzeroxide pigment, geel (E172)
- ijzeroxide pigment, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.
Niet bewaren boven 25°C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van 5 tabletten elk, bestaande uit polyamide/polypropyleen thermisch vervormbare folie en een aluminium afdekfolie. De blisters zijn verpakt in een tabletcontainer van polyethyleen met een kindveilige draaidop van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten: 15 of 20 filmomhulde tabletten per tabletcontainer.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwerking en vernietiging

Fludara mag niet door zwanger personeel worden verwerkt.

Procedures voor het op de juiste wijze verwerken moeten opgevolgd worden overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen. Afvalmateriaal mag worden verwijderd door middel van verbranding.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

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

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 26919.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2002.

Datum van de hernieuwing van de vergunning: 13 oktober 2010.

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 april 2024