

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fludarabinefosfaat - PCH 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat bevat 25 mg fludarabinefosfaat.
Elke injectieflacon van 2 ml bevat 50 mg fludarabinefosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie/infusie.

Fludarabinefosfaat - PCH 25 mg/ml is een heldere, kleurloze of enigszins bruingele oplossing, zonder zichtbare deeltjes.

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 fludarabine 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 elke 28 dagen 5 dagen achtereen dagelijks intraveneus wordt toegediend. De benodigde dosis (berekend op basis van de lichaamsoppervlakte van de patiënt) wordt in een injectiespuit opgezogen. Voor een intraveneuze bolusinjectie wordt deze dosis verder verdund in 10 ml van een 0,9% natriumchlorideoplossing. Bij infusie mag de benodigde dosis ook verdund worden in 100 ml van een 0,9% natriumchlorideoplossing en gedurende 30 minuten via een infuus worden toegediend (zie ook rubriek 6.6).

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

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

In CCL patiënten, dient fludarabine te worden toegediend totdat de beste respons wordt bereikt (complete of gedeeltelijke remissie, gewoonlijk 6 cycli) en dan dient de behandeling te worden gestaakt.

Speciale bevolkingsgroepen

Nierfunctiestoornis

De dosering voor patiënten met een nierfunctiestoornis dient te worden aangepast. Als de creatinineklaring tussen de 30 en 70 ml/min ligt moet de dosering verlaagd worden met maximaal 50% en dient er een zorgvuldige hematologische controle plaats te vinden om de toxiciteit vast te stellen (zie rubriek 4.4). De behandeling met fludarabine is gecontra-indiceerd als de creatinineklaring < 30 ml/min is (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van fludarabine bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In deze patiëntengroep dient fludarabine met voorzichtigheid te worden toegepast.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Omdat er beperkte gegevens zijn over het gebruik van fludarabine bij oudere (>65 jaar), moet de toediening van fludarabine bij deze patiënten met voorzichtigheid gebeuren (zie ook rubriek 4.4).

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

Wijze van toediening

Fludarabine moet worden toegediend onder supervisie van een bevoegd arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische behandelingen.

Het wordt sterk aanbevolen fludarabine alleen intraveneus toe te dienen. Er zijn geen gevallen gemeld waarbij paraveneus toegediende fludarabine tot ernstige plaatselijke bijwerkingen heeft geleid. Een onbedoelde paraveneuze toediening moet echter voorkomen worden.

Voor instructie over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beenmergdepressie

Ernstige beenmergdepressie, met name anemie, trombocytopenie en neutropenie, is gemeld bij met fludarabine 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 fludarabine een zorgvuldige hematologische controle.

Fludarabinefosfaat is een potent 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 drievoudige beenmergdepressie of aplasie uitmondende in pancytopenie, soms dodelijk, zijn gerapporteerd in volwassen patiënten. De duur van klinisch significante cytopenie in de gerapporteerde gevallen kent een interval 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.

Autoimmuunstoornissen

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.

Neurotoxiciteit

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Het effect van chronische toediening van fludarabine op het centraal zenuwstelsel is onbekend. Evenwel tolereerden patiënten de aanbevolen dosering, 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 fludarabine bij hoge doseringen geassocieerd met ernstige neurologische effecten, inclusief blindheid, coma en dood. Symptomen traden 21 tot 60 dagen na de laatste dosis op. Deze ernstige centraal zenuwstelsel toxiciteit 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 postmarketingervaring 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 leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS).

Deze aandoeningen kunnen optreden:

- bij de aanbevolen dosering
 - wanneer fludarabine wordt toegediend na of in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met LE, ATL of RPLS
 - of wanneer fludarabine wordt toegediend aan patiënten met andere risicofactoren, zoals craniale irradiatie of irradiatie van het gehele lichaam, hematopoëtische celtransplantatie, graft-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.

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

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Transfusie-geassocieerde 'graft versus host'-ziekte (een reactie van de 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.

Vermindere 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). Fludarabine 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 fludarabine is gecontra-indiceerd indien de creatinineklaring <30 ml/min (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet fludarabine met voorzichtigheid worden gebruikt, omdat het hepatische toxiciteit kan veroorzaken. Fludarabine mag alleen worden toegediend als de vermoede voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Deze patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op overmatige toxiciteit en de dosering moet dienovereenkomstig gewijzigd worden of de behandeling moet gestaakt worden (zie ook rubriek 4.2).

Ouderen

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

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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). Fludarabine kan foetale schade veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen. Daarom mag fludarabine 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 fludarabine 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 fludarabine, en ten minste gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Vaccinatie

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

Herbehandelingsopties na initiële fludarabine behandeling

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

De therapeutische werkzaamheid van fludarabine 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 Fludarabine in combinatie met cytarabine mogelijk de intracellulaire maximale concentratie en intracellulaire

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

blootstelling aan Ara-CTP (een actieve metaboliet van cytarabine) in leukemiecellen verhoogt. Plasmaconcentraties van Ara-C en de eliminatie van Ara-CTP werden niet beïnvloed.

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 tijdens de therapie en gedurende tenminste 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 fludarabine, 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). Fludarabine kan foetale schade veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen. Daarom mag fludarabine 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 fludarabine 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 of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is echter bewijs uit preklinische gegevens dat fludarabinefosfaat en/of haar metabolieten uit het maternale bloed in de melk worden uitgescheiden.

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van de ervaring met het gebruik van fludarabine, 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 fludarabine 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 orgaansysteem (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek ongeacht hun causale relatie met fludarabine. De zelden optredende effecten werden voornamelijk vastgesteld tijdens de post-marketingervaring.

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Orgaansysteem	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	<i>Niet bekend</i> kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties/opportunis- tische infecties (zoals latente virale reactivatie, bijv. progressieve multifocale leuko- encefalopathie, Herpes zoster virus, Epstein-Barr virus), pneumonie			Lymfo- proliferatieve stoornis (EBV- geassocieerd)	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Myelodys- plastisch syndroom en acute myeloïde leukemie (geassocieerd met eerdere, gelijktijdige of opvolgende behandeling met alkylerende agentia of bestraling)			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie, anemie, thrombocytopenie	Myelo- suppressie			
Immuunsysteem- aandoeningen			Autoimmune stoornis (inclusief autoimmune haemolytische anemie, syndroom van Evan, trombocyto- penie purpura, verworven hemofilie, pemfygus)		

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Tumorlyse syndroom (inclusief nierfalen, metabole acidose, hyperkalemie, hypocalcemie, hyperuricemie, haematurie, ureaat-kristallemie, hyperfosfatemie)		
Zenuwstelselaandoeningen		Perifere neuropathie	Verwardheid	Coma, toevallen, agitatie	Cerebrale bloedingen, leuko-encefalopathie (zie rubriek 4.4), acute toxische leuko-encefalopathie (zie rubriek 4.4), reversibele posterior leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS) (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Visuele stoornis		Blindheid, optische neuritis, optische neuropathie	
Hartaandoeningen				Hartfalen, aritmie	
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen	Hoesten		Pulmonaire toxiciteit (inclusief pulmonaire fibrose, pneumonitis, dyspneu)		Pulmonaire bloedingen

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Braken, diarree, nausea	Stomatitis	Gastro-intestinale haemorrhagie, afwijkende pancreale enzymen		
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverenzymen		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag		Huidkanker, epidermale toxische necrolyse (Lyell type), Stevens-Johnson syndroom	
Nier- en urinewegaandoeningen					Hemorrhagische cystitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, vermoeidheid, zwakte	Oedeem, mucositis, koude rillingen, malaise			

De meest toepasselijke MedDRA term voor een bepaalde bijwerking is beschreven. Synoniemen of verwante aandoeningen zijn niet genoemd, maar dienen eveneens in beschouwing te worden genomen. De bijwerkingen terminologie is gebaseerd op MedDRA versie 12.0.

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 fludarabine zijn in verband gebracht met leuko-encefalopathie, acute toxische leuko-encefalopathie of reversibele posterior leuko-encefalopathiesyndroom (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 doseringen zijn ook in verband gebracht met ernstige trombocytopenie en neutropenie als gevolg van beenmergsuppressie.

Er bestaat voor zover bekend geen specifiek antidotum tegen fludarabine. De behandeling bestaat uit het staken van de behandeling en het geven van ondersteunende therapie.

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antineoplastica, purine analogen.

ATC code: L01B B05.

Werkingsmechanisme

Fludarabinefosfaat PCH 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie/infusie bevat fludarabinefosfaat, een in water oplosbare gefluorideerd 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 metaboliet 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 tot dan toe onbehandelde B-CLL, waarbij de behandeling met fludarabine vergeleken werd met chloorambucil (40 mg/m² gedurende 4 weken) bij resp. 195 en 199 patiënten leverde de volgende resultaten op: een statistisch significante hogere algehele respons en een complete respons na eerstelijnsbehandeling met fludarabine vergeleken met chloorambucil (resp. 61,1% versus 37,6% en 14,9% versus 3,4%); een statistisch significante 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 fludarabinegroep. De gemiddelde overleving van de twee patiëntengroepen was 56,1 maanden bij fludarabine en 55,1 maanden bij chloorambucil; er werd ook een niet significant verschil aangetoond wat de gunstige resultaten betrof. Het percentage patiënten dat toxiciteit meldde was vergelijkbaar bij fludarabine (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 fludarabinepatiënten 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 fludarabine 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 - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

fludarabine kregen significant minder voor ($p=0,0487$) dan bij degenen die met chloorambucil behandeld werden.

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

Een gerandomiseerd onderzoek naar fludarabine 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 algehele reactiesnelheid en de volledige reactiesnelheid waren hoger bij fludarabine in vergelijking met CAP (resp. 45% versus 26% en 13% versus 6%); de duur van de respons en de algehele overleving waren bij fludarabine en CAP ongeveer gelijk. Binnen de vastgesteld behandelperiode van 6 maanden was het aantal sterfgevallen 9 (fludarabine) versus 4 (CAP).

Post hoc analyses, waarbij alleen gegevens gebruikt werden van maximaal 6 maanden na het begin van de behandelingen, lieten een verschil zien tussen de overlevingscurven van fludarabine en CAP ten gunste van CAP bij de subgroep van eerder behandelde patiënten met Binet stadium C.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Farmacokinetiek van fludarabine (2f-ara-A) in plasma en urine

De farmacokinetiek van fludarabine (2f-ara-A) is onderzocht na intraveneuze toediening via een snelle bolusinjectie en een kortdurende infusie, evenals na continue infusie 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 fludarabine de hematopoïese op een dosisafhankelijke wijze onderdrukt.

Distributie en metabolisme

2F-ara-AMP is het in water oplosbare geneesmiddel in inactieve vorm van fludarabine (2F-ara-A), dat in het menselijk lichaam snel en kwantitatief gedefosforyleerd wordt tot de 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 infusie van een enkelvoudige dosis van 25 mg 2f-ara-AMP per m^2 bij CLL-patiënten gedurende 30 minuten werden gemiddelde plasmaconcentraties van 2f-ara-A bereikt van 3,5 – 3,7 μM aan het eind van de infusie. Overeenkomstige 2f-ara-A concentraties na de vijfde dosis toonden een matige accumulatie aan met gemiddelde maximale concentraties van 4,4 – 4,8 μM aan het eind van de infusie. Tijdens een behandelingschema van 5 dagen namen de laagste plasmaconcentraties van 2F-ara-A toe met een factor van ongeveer 2. Een accumulatie van 2F-ara-A gedurende meerdere behandelcycli kan worden uitgesloten. De postmaximale concentraties namen af in drie dispositiefasen met een

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

aanvankelijke halfwaardetijd van ongeveer 5 minuten, een mediane halfwaardetijd van 1 – 2 uur en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 20 uur.

Een onderlinge vergelijking van de farmacokinetiek van 2F-ara-A resulteerde in een gemiddelde 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 toonden aan dat er een grote interindividuele variabiliteit bestaat. De plasmaconcentraties van 2F-ara-A en de AUC namen lineair toe met de dosis, terwijl de halfwaardetijden, de plasmaklaring en de distributievolumes constant bleven, onafhankelijk van de dosis, wat een dosislineair gedrag aangeeft.

Eliminatie

De eliminatie van 2F-ara-A vindt voornamelijk via de nieren plaats. 40 tot 60% van de toegediende intraveneuze dosis werd in de urine uitgescheiden. “Mass balance studies” bij laboratoriumdieren met ³H-2F-ara-AMP toonden aan dat alle radioactief gelabelde stoffen in de urine werden teruggevonden.

Karakteristieken in patiënten

Bij personen met een verminderde nierfunctie is de totale lichaamsklaring verminderd, wat aangeeft dat een dosisverlaging nodig is. *In-vitro* onderzoek met menselijke plasmaproteïnen bracht geen uitgesproken neiging aan het licht van binding van 2F-ara-A aan plasmaproteïnen.

Cellulaire farmacokinetiek van fludarabinefosfaat

2F-ara-A wordt actief naar de leukemische cellen getransporteerd, waarna het gerefosforyleerd wordt tot het monofosfaat en vervolgens tot het di- en trifosfaat. Het trifosfaat 2F-ara-ATP is de belangrijkste intracellulaire metaboliet, en de enige metaboliet waarvan de cytotoxiciteit is vastgesteld. De maximale concentraties 2F-ara-ATP in leukemische lymfocyten van CLL-patiënten werden waargenomen na een mediane duur van 4 uur, en vertoonden een aanzienlijke variatie, met een mediane maximale concentratie van ongeveer 20 µM. De concentraties 2F-ara-ATP in leukemische cellen waren altijd aanzienlijk hoger dan de maximale 2F-ara-A-concentraties in het plasma, wat aangeeft dat er accumulatie op de doelplaatsen optreedt. De *in-vitro* incubatie van leukemische lymfocyten toonde een lineair verband aan tussen extracellulaire blootstelling aan 2F-ara-A (product van de 2F-ara-A-concentratie en de duur van de incubatie) en een intracellulaire 2F-ara-ATP verrijking. De eliminatie van 2F-ara-ATP uit de doelcellen toonde mediane halfwaardetijden aan van 15 en 23 uur.

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, gastrointestinale 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).

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

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 fludarabine 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 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 fludarabine 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 mutatietesten 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 fludarabine 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

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (E524, voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar de compatibiliteit mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan degene die in rubriek 6.6. staan vermeld.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon vóór openen
3 jaar.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van de oplossing voor injectie of infusie is vastgesteld als:

Opslag in	Medium	Concentratie	Stabiël gedurende
Zak, niet van PVC	0,9% natriumchloride	0,3 - 6 mg/ml	5 dagen in de koelkast (2°C - 8°C) of bij omgevingstemperatuur/licht
	5% glucose	0,3 - 6 mg/ml	5 dagen in de koelkast (2°C - 8°C) of bij omgevingstemperatuur/licht
Glazen fles	0,9% natriumchloride	0,3 - 6 mg/ml	5 dagen in de koelkast (2°C - 8°C) of bij omgevingstemperatuur/licht
	5% glucose	0,3 mg/ml	5 dagen in de koelkast (2°C - 8°C) of bij omgevingstemperatuur/licht
		6 mg/ml	5 dagen in de koelkast (2°C - 8°C) of 3 dagen bij omgevingstemperatuur/licht

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt. Indien het verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities voorafgaande aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de 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.

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met bromobutyl rubberen stop, een aluminium afsluiting en een polypropyleen kliksluiting die 2 ml oplossing bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijderen en andere instructies

Verdunning

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

Voor een intraveneuze bolusinjectie wordt deze dosis verder verdund in 10 ml van een 0,9% natriumchlorideoplossing. Bij infusie mag de benodigde dosis ook verdund worden in 100 ml van een 0,9% natriumchlorideoplossing en gedurende circa 30 minuten via een infuus worden toegediend. Bij klinisch onderzoek werd fludarabine verdund in 100 ml of 125 ml van een 5% dextrose-injectie of 0,9% natriumchloride.

Inspectie voorafgaande aan het gebruik

Alleen heldere, kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. Het product mag niet gebruikt worden als de verpakking beschadigd is.

Gebruik en verwijdering

Zwangere medewerksters mogen niet in aanraking komen met fludarabine.

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

Men moet voorzichtig zijn bij het gebruik van de fludarabine-oplossing. Het gebruik van latex handschoenen en een veiligheidsbril wordt aanbevolen om blootstelling te voorkomen als de injectieflacon kapot zou gaan of de oplossing per ongeluk gemorst zou worden. Als de oplossing in contact komt met de huid of de slijmvliezen moeten deze grondig met water en zeep gewassen worden. Mocht de oplossing in contact komen met de ogen, was deze dan grondig met een ruime hoeveelheid water. Blootstelling door inademing moet vermeden worden.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte geneesmiddel, morsingen of afvalmateriaal dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor cytostatica.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5

FLUDARABINEFOSFAAT - PCH 25 MG/ML
concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 33255

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

Datum van de verlening van de vergunning: 28 juni 2007

Datum van de laatste hernieuwing: 20 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 6 januari 2025

0924.15v.LD