

c

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fludarabine Sandoz 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie of infusie .

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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 of infusie.

Fludarabine Sandoz 25 mg/ml in een injectieflacon van 2 ml: een heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Een eerstelijnsbehandeling met Fludarabine Sandoz mag slechts begonnen worden bij patiënten bij wie de ziekte zich al in een gevorderd stadium bevindt, Rai stadium III/IV, (Binet stadium C) of Rai stadium I/II (Binet stadium A/B), waarbij de patiënt aan de ziekte gerelateerde symptomen heeft of als er aanwijzingen zijn van progressie van de ziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- **Volwassenen**
De aanbevolen dosering bedraagt dagelijks 25 mg Fludarabine Sandoz 25 mg/ml per m² lichaamsoppervlak gedurende 5 opeenvolgende dagen (= 1 cyclus), intraveneus toegediend iedere 28 dagen.
De vereiste dosis (berekend op basis van het lichaamsoppervlak van de patiënt) van de gereconstitueerde oplossing wordt in een spuit opgezogen. Voor een intraveneuze bolusinjectie wordt deze dosis verder verdund in 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie. Als alternatief kan de vereiste dosis worden verdund in 100 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie en middels een intraveneus infuus gedurende ca.30 minuten worden toegediend (zie ook rubriek 6.6).

De optimale duur van de behandeling is niet duidelijk vastgesteld. De duur van de behandeling hangt af van het succes van de behandeling en de mate waarin het geneesmiddel wordt verdragen.

Het wordt aanbevolen om Fludarabine Sandoz toe te dienen totdat de maximale respons bereikt wordt (in het algemeen 6 cycli) en daarna de therapie te beëindigen.

- **Patiënten met leverfunctiestoornis**
Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Fludarabine Sandoz 25 mg/ml bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij deze groep patiënten moet Fludarabine Sandoz met voorzichtigheid worden gebruikt.
- **Patiënten met nierfunctiestoornis**
De dosering voor patiënten met een nierfunctiestoornis dient te worden aangepast. Als de creatinineklaring tussen de 30 en 70 ml/min is, moet de dosering worden verlaagd tot maximaal 50% en om de toxiciteit te beoordelen dient nauwkeurige hematologische controle plaats te vinden (zie rubriek 4.4). Behandeling met Fludarabine Sandoz is gecontra-indiceerd als de creatinineklaring lager is dan 30 ml/min (zie rubriek 4.3).
- **Pediatrie patiënten**
Fludarabine Sandoz is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar, daar er onvoldoende gegevens zijn betreffende de veiligheid en doeltreffendheid.
- **Oudere mensen**
Aangezien beperkte gegevens beschikbaar zijn voor het gebruik van fludarabinefosfaat bij ouderen (> 75 jaar), is voorzichtigheid geboden wanneer fludarabinefosfaat bij dergelijke patiënten wordt gebruikt.

Wijze van toediening

Fludarabine Sandoz moet worden toegediend onder toezicht van een bevoegd arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische therapie.

Het wordt sterk aanbevolen dat Fludarabine Sandoz alleen intraveneus toegediend wordt. Er zijn geen gevallen gemeld waarbij paraveneus toegediende Fludarabine Sandoz heeft geleid tot ernstige plaatselijke bijwerkingen. Echter, onbedoelde paraveneuze toediening moet voorkomen worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neurotoxiciteit

Tijdens onderzoek ter bepaling van het doseerbereik bij patiënten met acute leukemie is het toedienen van hoge doses i.v. fludarabinefosfaat gepaard gegaan met ernstige neurologische

effecten, waaronder blindheid, coma en sterfte. De symptomen verschenen 21 tot 60 dagen na de laatste dosis. Deze ernstige toxiciteit op het centrale zenuwstelsel trad op bij 36% van de patiënten die i.v. werden behandeld met een dosis die ongeveer 4 maal hoger was (96 mg/m²/dag gedurende 5-7 dagen) dan de aanbevolen dosis. Bij patiënten die werden behandeld met doses binnen het bereik van de aanbevolen dosis voor chronische lymfocytische leukemie, kwam ernstige CZS-toxiciteit zelden (coma, toevallen en agitatie) en soms (verwardheid) voor (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op tekenen van neurologische effecten.

Het effect van chronische toediening van fludarabinefosfaat op het centrale zenuwstelsel is onbekend. Echter, in enkele studies verdroegen patiënten de aanbevolen dosering gedurende relatief lange behandelingsperiodes (tot 26 therapiecycli).

In de post-marketing ervaring is het optreden van neurotoxiciteit vroeger of later gezien dan in klinische onderzoeken.

Toediening van fludarabine kan in verband worden gebracht met leukoencefalopathie (LE), acute toxische leukoencefalopathie (ATL) of reversibele posterior leukoencefalopathie-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 fludarabine behandeling definitief worden stopgezet.

Verminderde gezondheidstoestand

Bij patiënten met een verminderde gezondheidstoestand moet fludarabinefosfaat 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 voorgeschiedenis van opportunistische infecties.

Nierbeschadiging

De totale lichaamsklaring van de voornaamste plasmametabooliet 2F-ara-A correleert met de creatinineklaring, wat wijst op het belang van de renale excretieroute voor de eliminatie van de stof. Patiënten met een verminderde nierfunctie vertoonden een toegenomen totale

blootstelling (AUC van 2F-ara-A). Er zijn beperkte klinische gegevens bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring <70 ml/min).

Fludarabinefosfaat moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met matige nierfunctievermindering (creatinineklaring tussen 30 en 70 ml/min) moet de dosering verlaagd worden met maximaal 50% en moet de patiënt zorgvuldig gevolgd worden (zie rubriek 4.2).

Behandeling met fludarabinefosfaat is gecontra-indiceerd bij een creatinineklaring <30 ml/min (zie rubriek 4.3).

Beenmergdepressie

Ernstige beenmergdepressie, met name anemie, trombocytopenie en neutropenie, is gemeld bij met fludarabinefosfaat behandelde patiënten. In een fase I intraveneuze studie bij volwassen patiënten met vaste tumoren bedroeg de mediane tijd tot de laagste tellingen 13 dagen (spreiding: 3-25 dagen) voor de granulocyten en 16 dagen (spreiding: 2-32) voor de trombocyten. De meeste patiënten hadden bij aanvang van de behandeling een hematologische stoornis hetzij als gevolg van een aandoening, hetzij als gevolg van een eerdere myelosuppressieve behandeling. Cumulatieve myelosuppressie kan waargenomen worden. Hoewel de door chemotherapie geïnduceerde myelosuppressie vaak reversibel is, vereist het toedienen van fludarabinefosfaat een zorgvuldige hematologische controle.

Fludarabinefosfaat is een krachtig antineoplasticum dat potentieel significante toxische nevenwerkingen kan vertonen. Patiënten onder behandeling dienen nauwlettend geobserveerd te worden op symptomen van hematologische en niet-hematologische toxiciteit. Periodieke controle van het perifere bloedbeeld wordt aanbevolen teneinde het ontstaan van anemie, neutropenie en trombocytopenie op te sporen.

Verschillende gevallen van drievoudige beenmergdepressie of aplasie resulterend in pancytopenie, soms met de dood als gevolg, zijn gerapporteerd in volwassen patiënten. De duur van klinisch significante cytopenie in de gemelde gevallen was ongeveer 2 maanden tot ongeveer 1 jaar. Deze episoden traden zowel bij eerder behandelde als bij niet eerder behandelde patiënten op.

Zoals met andere cytotoxica moet voorzichtigheid in acht worden genomen met fludarabinefosfaat wanneer het nemen van monsters van bloedstamcellen in de verdere loop van de behandeling wordt overwogen.

Transfusiegeassocieerde graft-versus-host-ziekte

Transfusiegeassocieerde graft-versus-host-ziekte (reactie van de via transfusie toegediende immunoactieve lymfocyten op de ontvanger) is waargenomen na transfusie met niet-bestraald bloed bij patiënten behandeld met fludarabinefosfaat. Een fatale afloop is zeer frequent gemeld als gevolg van deze aandoening. Om het risico op transfusiegeassocieerde graft-versus-host-ziekte te minimaliseren dienen patiënten die een bloedtransfusie nodig hebben en behandeld worden of behandeld zijn met fludarabinefosfaat, alleen bestraald bloed toegediend te krijgen.

Huidkanker

Bij sommige patiënten is gemeld dat er, tijdens of na een behandeling met fludarabinefosfaat, verslechtering of een opflakking van bestaande huidkankerlaesies optrad, evenals eerste verschijning van huidkanker.

Tumorlysisyndroom

Het tumorlysisyndroom is gemeld bij CLL patiënten met uitgebreide tumorlast. Aangezien fludarabinefosfaat reeds vanaf de eerste behandelingsweek een respons kan opwekken, dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij de patiënten die een risico vertonen op het

ontwikkelen van deze complicatie en ziekenhuisopname kan aanbevolen zijn bij deze patiënten gedurende de eerste behandelingskuur.

Auto-immune aandoeningen

Onafhankelijk van een voorgeschiedenis van auto-immune processen of Coombs-teststatus zijn levensbedreigende en soms fataal aflopende auto-immune verschijnselen (bijvoorbeeld auto-immune hemolytische anemie, auto-immune trombocytopenie, trombocytopenische purpura, pemphigus of syndroom van Evans) gemeld tijdens of na een behandeling met fludarabinefosfaat. De meeste patiënten met hemolytische anemie die opnieuw met fludarabinefosfaat werden behandeld, ontwikkelden een recidief van het hemolytische proces. Patiënten die met fludarabinefosfaat worden behandeld, moeten nauwkeurig worden geobserveerd op tekenen van hemolyse.

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

Oudere mensen

Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over behandeling met fludarabinefosfaat bij oudere patiënten (> 75 jaar), is bij deze groep voorzichtigheid geboden wanneer fludarabinefosfaat wordt toegediend (zie ook rubriek 4.2).

Bij patiënten van 65 jaar of ouder moet de creatinineklaring worden gemeten voordat met de behandeling begonnen wordt, zie 'Nierbeschadiging' en rubriek 4.2.

Zwangerschap

Fludarabine mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden tenzij het strikt noodzakelijk is (bijv. levensbedreigende situatie, geen andere veiligere behandeling beschikbaar zonder het therapeutische voordeel te verminderen, behandeling is onvermijdbaar). Het heeft potentieel schadelijke gevolgen voor de foetus (zie rubriek 4.6 en 5.3). Het voorschrijven van Fludarabine Sandoz 25 mg/ml mag alleen overwogen worden als de potentiële voordelen het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigen.

Vrouwen die met fludarabine behandeld worden, dienen zwangerschap te voorkomen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen voorgelicht te worden over het potentiële gevaar voor de foetus.

Anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vruchtbare mannen dienen tijdens en tot ten minste 6 maanden na beëindiging van de behandeling effectieve contraceptieve maatregelen te nemen (zie rubriek 4.6).

Vaccinatie

Tijdens en na de therapie met fludarabinefosfaat dienen vaccinaties met levend vaccin vermeden te worden.

Mogelijkheden tot herbehandeling na fludarabine

Overschakelen van fludarabinefosfaat naar chloorambucil voor patiënten die niet reageren op fludarabinefosfaat moet worden vermeden, aangezien de meeste patiënten die resistent waren tegen fludarabinefosfaat ook resistent bleken te zijn tegen chloorambucil.

Fludarabine Sandoz 25 mg/ml bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 45 mg (gemiddelde dosis), dat wil

zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In een klinisch onderzoek waarbij i.v. fludarabinefosfaat in combinatie met pentostatine (deoxycoformycine) werd gebruikt bij de behandeling van refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL), werd een onaanvaardbaar hoge incidentie van fataal verlopende longtoxiciteit vastgesteld. Daarom wordt het gebruik van fludarabinefosfaat in combinatie met pentostatine niet aanbevolen.

Dipyridamol en andere remmers van de adenosine-opname kunnen de therapeutische werkzaamheid van fludarabinefosfaat verminderen.

Klinische en in vitro studies toonden dat tijdens het gebruik van fludarabinefosfaat in combinatie met cytarabine de intracellulaire piekconcentratie en de intracellulaire blootstelling aan Ara-CTP (de actieve metabooliet van cytarabine) in leukemische cellen toenam. De plasmaconcentraties van Ara-C en de uitscheidingsnelheid van Ara-CTP werden niet beïnvloed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen voorgelicht te worden over het potentiële gevaar voor de foetus.

Zowel seksueel actieve mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens en tot ten minste 6 maanden na het beëindigen van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Preklinische gegevens bij ratten lieten zien dat fludarabine en/of metaboliëten daarvan de placenta passeren. De resultaten van intraveneuze embryotoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen wezen op een embryoletaal en teratogeen potentieel bij therapeutische doseringen (zie rubriek 5.3).

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van fludarabine bij zwangere vrouwen in het eerste trimester.

Fludarabine mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden tenzij het strikt noodzakelijk is (bijv. levensbedreigende situatie, geen andere veiligere behandeling beschikbaar zonder het therapeutische voordeel te verminderen, behandeling is onvermijdbaar). Het heeft potentieel schadelijke gevolgen voor de foetus. Het voorschrijven van fludarabine mag alleen overwogen worden als de potentiële voordelen het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel of zijn metaboliëten in de moedermelk overgaan.

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

Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zogende kinderen is fludarabine gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

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

Fludarabinefosfaat kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter verminderen, aangezien vermoeidheid, zwakte, visusstoornissen, verwarring, agitatie en toevallen zijn gezien.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van fludarabine zijn de meest voorkomende bijwerkingen myelosuppressie (neutropenie, trombocytopenie en anemie), infecties waaronder pneumonie, hoesten, koorts, vermoeidheid, zwakte, misselijkheid, braken en diarree. Andere vaak gemelde bijwerkingen zijn koude rillingen, oedeem, malaise, perifere neuropathie, visusstoornissen, anorexia, mucositis, stomatitis en huiduitslag.

Ernstige opportunistische infecties zijn voorgekomen bij patiënten behandeld met fludarabine. Overlijden als gevolg van erkste bijwerkingen is gemeld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft bijwerkingen naar MedDRA systeem/orgaanklasse (MedDRA SOC). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies, ongeacht de causale relatie met fludarabine. De zelden voorkomende bijwerkingen komen voornamelijk uit de post-marketing ervaring.

<i>Zeer vaak</i>	(≥1/10)
<i>Vaak</i>	(≥1/100, <1/10)
<i>Soms</i>	(≥1/1,000, <1/100)
<i>Zelden</i>	(≥1/10,000 to <1/1,000)
<i>Niet bekend</i>	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	Infecties/opportunistische infecties (zoals latente virusreactivatie, bijv. progressieve multifocale leuko-encefalopathie, herpes zoster-virus, Epstein-Barr-virus), pneumonie			Lymfoproliferatieve aandoening (in samenhang met EBV)
<u>Neoplasmata, benigne, maligne en ongespecificeer</u>		Myelodysplastisch syndroom en acute		

<u>d (w.o. cysten en poliepen)</u>		myeloïde leukemie (voornamelijk in samenhang met eerdere, gelijktijdige of latere behandeling met alkylerende middelen, topoisomerase remmers of bestraling)		
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	Neutropenie, anemie, trombocytopenie	Myelosuppressie		
<u>Immuunsysteem aandoeningen</u>			Auto-immuunziekten (w.o. auto-immune hemolytische anemie, syndroom van Evans, trombocytopenische purpura, verkregen hemofilie, pemphigus)	
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		Anorexia	Tumorlysis syndroom (w.o. nierfalen, metabole acidose, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hyperurikemie, hematurie,	

			uraatkristal lurie, hyperfosfat emie)	
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>		Perifere neuropathie	Verwarring	Coma, toevallen, agitatie
<u>Oogaandoeningen</u>		Visusstoornissen		Blindheid, optische neuritis, optische neuropathie
<u>Hartaandoeningen</u>				Hartfalen, aritmie
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>	Hoesten		Pulmonaire toxiciteit (w.o. longfibrose, pneumonitis, dyspnoe)	
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	Braken, diarree, misselijkheid	Stomatitis	Gastro-intestinale bloedingen, verandering in de pancreatische enzymwaarden	
<u>Lever- en gelaandoeningen</u>			Verandering in hepatische enzymwaarden	
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		Rash		Huidkanker, toxische epidermale necrolyse (Lyell-type), syndroom van Stevens-Johnson
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>				
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Koorts, vermoeidheid, zwakte	Oedeem, mucositis, koude rillingen, malaise		

De tabel geeft de meest toepasselijke term uit MedDRA om een bepaalde bijwerking te beschrijven. Synoniemen en verwante aandoeningen worden niet gegeven, maar daar dient wel rekening mee gehouden te worden. De terminologie van bijwerkingen is gebaseerd op MedDRA versie 12.0.

Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen in afnemende orde van ernst.

Postmarketingervaring met frequentie onbekend

- Zenuwstelselaandoeningen

- o Cerebrale bloeding
- o Leukoencefalopathie (zie rubriek 4.4)
- o Acute toxische leukoencefalopathie (zie rubriek 4.4)
- o Omkeerbaar posterieur leukoencefalopathiesyndroom (RPLS) (zie rubriek 4.4)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- o Pulmonaire bloeding

- Nier- en urinewegaandoening

- o 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 van fludarabinefosfaat zijn in verband gebracht met leukoencefalopathie, acute toxische leukoencefalopathie of reversibele posterior leukoencefalopathiesyndroom (RPLS). Symptomen kunnen onder andere zijn: hoofdpijn, misselijkheid en braken, toevallen, visuele stoornissen zoals afname van het gezichtsvermogen, bewustzijnsverandering en focale neurologische uitval. Bijkomende effecten kunnen onder andere zijn: optische neuritis, papillitis, verwardheid, somnolentie, agitatie, paraparese/quadruparese, spierspasmen, incontinentie, irreversibele toxiciteit op het centrale zenuwstelsel, gekenmerkt door laat intredende blindheid, coma en overlijden.

Hoge doses gaan ook gepaard met ernstige trombocytopenie en neutropenie als gevolg van beenmergdepressie.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met fludarabinefosfaat. De behandeling bestaat uit het staken van de toediening en ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, ATC-code: L01BB05

Werkingsmechanisme

Fludarabinefosfaat bevat fludarabinefosfaat (2F-ara-AMP), een wateroplosbaar gefluorideerd nucleotide analoog van het antivirale geneesmiddel vidarabine (ara-A, 9- β -D-arabinofuranosyladenine) dat relatief resistent is tegen deaminering door adenosinedeaminase.

Fludarabinefosfaat wordt snel gedefosforyleerd tot 2F-ara-A dat door de cellen wordt opgenomen en dan intracellulair wordt gefosforyleerd door deoxycytidine kinase tot het actieve trifosfaat, namelijk 2F-ara-ATP. Deze metabooliet remt de ribonucleotide reductase, DNA-polymerase α/β en ϵ , DNA-primase en DNA-ligase en verhindert daardoor de DNA-synthese. 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 apoptose veroorzaakt met uitgebreide DNA-fragmentatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij een fase III onderzoek bij patiënten met voorafgaand onbehandelde B-cel CLL werden 195 patiënten behandeld met fludarabine en 199 patiënten met chloorambucil (40 mg/m² elke vier weken).

Het totale remissiepercentage en het percentage volledige remissie waren statistisch significant hoger na een eerstelijnsbehandeling met fludarabinefosfaat vergeleken met chloorambucil: 61% versus 37,6% en 19% versus 3,4% respectievelijk. De duur van de respons (19 versus 12,2 maanden) en de tijd tot progressie (17 versus 13,2 maanden) waren statistisch significant langer bij de patiënten in de fludarabinefosfaatgroep ten opzichte van de patiënten in de chloorambucilgroep. De mediane overleving van de twee patiëntengroepen was 56,1 maanden voor fludarabinefosfaat en 55,1 maanden voor chloorambucil. De gezondheidstoestand op beide medicaties was ook niet-significant verschillend. De incidentie van toxiciteit was vergelijkbaar (bij fludarabinefosfaat 89,7% en bij chloorambucil 89,9%). Hematologische toxiciteit kwam even frequent voor, maar patiënten in de fludarabinefosfaatgroep ondervonden significant meer leukocytotoxiciteit (p 0,0054) en lymfocytotoxiciteit (p = 0,0240) dan in de chloorambucilgroep. Het aantal patiënten dat last had van misselijkheid, overgeven en diarree was significant kleiner bij fludarabinefosfaat (p < 0,0001, p < 0,0001 en p = 0,0489) dan bij chloorambucil.

Ook werd toxiciteit van de lever bij significant (p = 0,0487) minder patiënten in de fludarabinefosfaatgroep dan in de chloorambucilgroep 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 combinatiebehandeling met cyclofosfamide met adriamycine en prednisolon (CAP) bij 208 patiënten met CLL (Binet stadium B of C) gaf de volgende resultaten te zien in een subgroep van 103 patiënten die al

eerder waren behandeld: de totale respons en het percentage volledige remissie 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 gelijkaardig voor fludarabinefosfaat en CAP. Binnen de bepaalde behandelingsduur van 6 maanden was het aantal doden 9 (fludarabinefosfaat) versus 4 (CAP).

Post-hoc analyses waarbij alleen data tot 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 al eerder behandelde Binet stadium C patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasma en urinaire farmacokinetiek van fludarabine (2F-ara-A).

De farmacokinetiek van fludarabinefosfaat is onderzocht na intraveneuze bolusinjectie en na een kortdurende en een continue infusie van fludarabinefosfaat (2F-ara-AMP) bij patiënten met maligne aandoeningen.

Distributie en Biotransformatie

2F-ara-AMP is een wateroplosbare pro-drug die snel en volledig in de mens wordt gedefosforyleerd tot het nucleoside fludarabine (2F-ara-A). Na een eenmalige infusie van 25 mg fludarabinefosfaat (2F-ara-AMP) per m² gedurende 30 minuten bij kankerpatiënten, bereikt de fludarabine (2F-ara-A) concentratie een gemiddeld maximum van 3,5-3,7 µM in het plasma na het beëindigen van de infusie. De overeenstemmende 2F-ara-A spiegels na de vijfde dosering vertoonden een geringe accumulatie met een maximum van gemiddeld 4,4-4,8 µM na het beëindigen van de infusie. Tijdens de vijfdaagse behandelingscyclus namen de minimale 2F-ara-A plasma spiegels met een factor 2 toe. Accumulatie van 2F-ara-A na verscheidene behandelingscycli kan worden uitgesloten. De spiegels na de piek nemen in 3 dispositie fasen af: een initiële halfwaardetijd van ongeveer 5 minuten, een intermediaire halfwaardetijd van 1-2 uur en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 20 uur.

Een vergelijking tussen de verschillende 2F-ara-A farmacokinetiek studies geeft een gemiddelde totale plasmaklaring (CL) van 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) en een gemiddeld distributievolumen (V_{ss}) van 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). De gegevens vertoonden een grote interindividuele variatie. Plasmaspiegels van 2F-ara-A en AUC's nemen lineair toe met de dosering, waarbij de halfwaardetijd, de plasmaklaring en het distributievolumen constant dosis onafhankelijk bleven, aanwijzing gevend voor een lineair dosisgedrag.

Het optreden van neutropenie en veranderingen van het hematocriet geven een aanwijzing dat de cytotoxiciteit van fludarabinefosfaat de hematopoëse op een dosisafhankelijke wijze onderdrukt.

Eliminatie

2F-ara-A wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. 40-60% van de toegediende i.v. dosis wordt via de urine uitgescheiden. Bij "mass-balance" dierexperimenten met ³H-2F-ara-AMP kon de radioactief gelabelde substantie geheel in de urine worden aangetoond. De belangrijkste metaboliet bij de hond, 2F-ara-hypoxanthine, is bij de mens slechts in geringe mate waargenomen. Daar patiënten met nierinsufficiëntie een geringere lichaamsklaring van 2F-ara-A vertonen dient de dosis 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 difosfaat en vervolgens tot trifosfaat. Fludarabinetrisfosfaat, 2F-ara-ATP, is de belangrijkste intracellulaire metabooliet en de enige metabooliet waarvan bekend is dat het cytotoxische activiteit bezit. Maximale 2F-ara-ATP-spiegels in leukemische lymfocyten van CLL patiënten treden gemiddeld 4 uur na toediening op en vertonen een aanzienlijke variatie van de mediane piekconcentratie van ongeveer 20 μM . 2F-ara-ATP spiegels in leukemiecélle waren altijd aanzienlijk hoger dan de maximale 2F-ara-A-spiegels in plasma, een aanwijzing gevend voor accumulatie in de doelcellen. In vitro incubatie van lymfocyten met leukemie liet een lineair verband zien tussen de extracellulaire 2F-ara-A blootstelling (gevolg 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.

Er is geen duidelijke correlatie gevonden tussen de farmacokinetiek van 2F-ara-A en de werkzaamheid bij de behandeling van kankerpatiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies betreffende acute en herhaalde doses toxiciteit bij dieren, toonden aan dat beenmerg, lymfeorganen, gastro-intestinale mucosa, nieren en mannelijke gonaden de eerste organen zijn met toxiciteit. Neurotoxiciteit werd waargenomen bij hoge doseringen.

Fludarabinefosfaat was teratogeen bij dieren en veroorzaakte skeletmalformaties en uiterlijke deformaties bij doseringen gelijk aan of lager dan de therapeutische dosering.

Studies naar genotoxiciteit toonden aan dat fludarabinefosfaat negatief was in genmutatietesten en in de dominant-letale test bij mannelijke muizen maar clastogene effecten induceerde in de test op niet-geactiveerde chromosoomafwijkingen bij Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellen en in de in vivo muis micronucleus test.

Echter het actiemechanisme en de resultaten van mutageniteitstesten vormen de basis voor het vermoeden dat fludarabinefosfaat tumorverwekkend potentieel heeft.

Er werden geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve die geneesmiddelen vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Verkoopverpakking:

3 jaar.

Houdbaarheid na verdunning:

De vermelde infusieoplossingen in rubriek 6.6 zijn fysisch en chemisch stabiel voor ten minste 28 dagen wanneer deze in een koelkast (2°C – 8°C) worden bewaard met beschermd tegen licht en bij kamertemperatuur (20°C – 25°C) met of zonder bescherming tegen licht.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het verdunde geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet meteen gebruikt, zijn de bewaartermijn en bewaarconditie van de gebruiksklare oplossing ter verantwoording van de gebruiker. Normaliter dienen de bewaarcondities een periode van 24 uur bij 2-8°C niet te overschrijden, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de verkoopverpakking:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen flacon met grijze fluoropolymeer gecoate chloorbutyl rubberen stop, met of zonder plastic bescherming (Onco-Safe of Sleeving). “Onco-Safe” en Sleeving komen niet in contact met het medicijn en zorgen voor extra transportbescherming, wat de veiligheid voor het medisch en farmaceutisch personeel verhoogt.

Verpakkingsgrootten: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verdunning

De vereiste dosis (berekend op basis van het lichaamsoppervlak van de patiënt) van de gereconstitueerde oplossing wordt in een spuit opgezogen.

Voor een intraveneuze bolusinjectie wordt deze dosis verder verdund in 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie. Als alternatief kan de vereiste dosis worden verdund in 100 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie en middels een intraveneus infuus gedurende ca. 30 minuten worden toegediend.

Controle voor gebruik

Enkel heldere en kleurloze oplossing zonder partikels mogen worden gebruikt. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt in geval van een defecte container.

Verwerken en verwijderen

Zwanger personeel mag niet met Fludarabine Sandoz 25 mg/ml werken.

Procedures voor het op de juiste wijze werken en verwijderen moeten worden gevolgd volgens de richtlijnen voor juiste behandeling en verwijdering van cytotoxische geneesmiddelen.

Ieder gemorst of ongebruikt product moet worden vernietigd door verbranding.

Het bereiden en manipuleren van Fludarabine Sandoz 25 mg/ml dient voorzichtig te geschieden. Het verdient aanbeveling om latex handschoenen en een veiligheidsbril te gebruiken teneinde bij het breken van de flacon of bij het per ongeluk morsen, blootstelling aan de vloeistof te voorkomen. Indien de vloeistof in contact komt met huid of slijmvliezen, moeten deze delen grondig worden gespoeeld met een overvloedige hoeveelheid water en zeep.

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 34839

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 16 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024