

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leustatin 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml Leustatin concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg cladribine.

Hulpstof met bekend effect: natrium (38,2 mg/10 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Leustatin is aangewezen voor gebruik bij volwassenen bij de behandeling van haarcelleukemie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aangewezen behandeling voor haarcelleukemie (HCL) bestaat uit een éénmalige kuur met Leustatin via een continu intraveneus infuus gedurende 7 opeenvolgende dagen. De dosis bedraagt 0,09 mg/kg/dag. Het is niet aangewezen om af te wijken van deze posologie. Bij het optreden van neurotoxiciteit of renale toxiciteit, moet de arts een vertraging of onderbreking van de behandeling overwegen.

Er zijn geen specifieke risicofactoren gedefiniëerd die aanleiding kunnen geven tot een verhoogde toxiciteit van Leustatin. Gelet op de gekende toxiciteit van deze klasse van geneesmiddelen, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met gekende of vermoedelijke renale insufficiëntie of met ernstige aandoeningen t.h.v. het beenmerg door om het even welke etiologie. Patiënten moeten van nabij worden gevolgd voor hematologische en niet-hematologische toxiciteit (zie ook rubriek 4.4).

Bereiding en toediening van de intraveneuze oplossing: alvorens Leustatin toe te dienen moet de oplossing worden verdund in een aangewezen oplosmiddel. Aangezien het middel geen anti-microbiële noch bacteriostatische stoffen bevat, dient de bereiding van de Leustatin oplossing onder

aseptische omstandigheden te gebeuren (zie rubriek 6.6).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cladribine bij kinderen zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4.10.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zwangerschap en borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Chronische lymfatische leukemie (CLL). Gegevens wijzen erop dat een patiënt bij wie de B-cel CLL tijdens een behandeling met fludarabine verder evolueert, waarschijnlijk niet zal reageren op een behandeling met Leustatin. Gebruik van het product wordt daarom niet aangeraden bij deze patiënten.

Er is melding gemaakt van ernstige infecties (zoals respiratoire infectie, pneumonie en virale huidinfectie), waaronder fatale infecties (zoals sepsis) (zie rubriek 4.8).

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

Dit geneesmiddel bevat 38,2 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,91% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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

4.4.1 Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Er zijn bij het gebruik van cladribine gevallen gemeld van PML, waaronder met dodelijke afloop. PML werd gemeld vanaf zes maanden tot verschillende jaren na behandeling met cladribine. In een aantal van deze gevallen werd een verband met langdurige lymfopenie gemeld. Artsen moeten rekening houden met PML in de differentiaaldiagnose bij patiënten met tekenen of symptomen van nieuwe of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige afwijkingen.

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

4.4.2 Beenmergsuppressie

Er moet rekening worden gehouden met suppressie van de beenmergfunctie, inclusief neutropenie, anemie en trombocytopenie. Deze lijkt dosisafhankelijk te zijn en is doorgaans reversibel. Bij klinische studies daalden het gemiddelde aantal trombocyten, het absolute aantal neutrofielen en de hemoglobineconcentratie tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. Deze waarden stegen vervolgens en werden respectievelijk na 15 dagen, 5 weken en 8 weken weer normaal. De myelosuppressieve effecten van Leustatin zijn het meest uitgesproken in de eerste maand na de behandeling. Zorgvuldige hematologische controle wordt vooral tijdens de eerste 4 tot 8 weken na behandeling aanbevolen. Neem bijzondere voorzorg in acht bij patiënten met een ernstige beenmergaandoening, ongeacht de oorzaak hiervan, aangezien verdere beenmergsuppressie te verwachten valt (zie rubrieken 4.4.7 en 4.8).

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

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

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

4.4.3 Neurotoxiciteit

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

4.4.4 Koorts/infectie

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

CLL. Koorts werd gemeld bij 22-24% van de patiënten met CLL gedurende de eerste cyclus van de therapie met Leustatin en bij minder dan 3% van de patiënten in de cycli daarna. Veertig van de 123 patiënten (32,5%) maakten melding van ten minste één infectie gedurende de eerste cyclus. De volgende infecties kwamen bij 5% of meer voor: respiratoire infectie/inflammatie (8,9%), pneumonie (7,3%), bacteriële infectie (5,7%) en virale huidinfectie (5,7%). Ongeveer 70% van de patiënten kreeg ten minste één infectie gedurende de gehele studieperiode van 6 jaar, bestaande uit behandeling en follow-up.

Aangezien de meeste gevallen van koorts optraden bij patiënten met neutropenie, moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd gedurende de eerste maand van de behandeling en moet empirische antibioticabehandeling worden ingesteld als dit klinisch geïndiceerd is. Koortsgevallen moeten met geschikte klinische diagnostische tests worden onderzocht. De risico's en voordelen van dit geneesmiddel moeten zorgvuldig worden afgewogen voor patiënten met een actieve infectie. Aangezien koorts gepaard kan gaan met toegenomen vochtverlies, moet de patiënt voldoende gehydrateerd worden (zie rubriek 4.8).

4.4.5 Tumorlysis-syndroom

Zeldzame gevallen van het tumorlysis-syndroom zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met cladribine met hematologische maligniteiten met grote tumoren.

4.4.6 Effect op nier- en leverfunctie

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

4.4.7 Laboratoriumtesten

Om de graad van hematopoëtische suppressie te bepalen dient het hematologisch profiel van de patiënt zowel tijdens als na de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. In de klinische studies was er een reversibele afname in alle celaantallen, waarna het gemiddelde plaatjesaantal $100 \times 10^9/l$ bereikte na 15 dagen, het gemiddelde absolute aantal neutrofielen $1500 \times 10^6/l$ bereikte in week 5 en het gemiddelde hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikte in week 8.

4.4.8 Carcinogenese / mutagenese

Er is geen oncogeen potentieel waargenomen in een carcinogeniciteitsstudie bij muizen waarbij cladribine subcutaan werd toegediend, wat niet de toedieningsweg voor Leustatin is. Het carcinogeen potentieel van cladribine kan echter niet worden uitgesloten op basis van de aangetoonde genotoxiciteit.

Het zich voordoen van secundaire maligniteiten na behandeling met Leustatin kan niet worden uitgesloten.

4.4.9 Invloed op de fertiliteit

Intraveneuze toediening van cladribine bij cynomolgus apen veroorzaakte een suppressie van sneldelende cellen, inclusief testiculaire cellen. Mannen die met Leustatin worden behandeld, moet worden geadviseerd geen kind te verwekken tot 6 maanden na de laatste dosis Leustatin. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Leustatin en gedurende 6 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

4.4.10 Pediatriche patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is nodig wanneer Leustatin wordt toegediend na of gelijktijdig met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressie veroorzaken. Direct na toediening van Leustatin dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van een andere immunosuppressieve of myelosuppressieve therapie (zie 4.4.2 en 4.8: beenmergsuppressie).

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Leustatin mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Leustatin en gedurende 6 maanden na de laatste dosis. Als Leustatin tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of de patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling, moet zij op de hoogte worden gesteld van het mogelijke gevaar voor de foetus.

Leustatin is teratogeen bij muizen en konijnen (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen uitgevoerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Tijdens de

behandeling met Leustatin en gedurende 6 maanden na de laatste dosis mag geen borstvoeding worden gegeven.

Vruchtbaarheid

Mannen die met Leustatin worden behandeld, moet worden geadviseerd geen kind te verwekken tot 6 maanden na de laatste dosis Leustatin (zie rubriek 4.4). Zaken betreffende fertiliteit moeten met de patiënt worden besproken, indien nodig.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HCL

De veiligheid van Leustatin werd geëvalueerd in 576 patiënten met HCL die behandeld werden met Leustatin (studies K90-091 en L91-048, n=576). Deze patiënten kregen minstens 1 injectie met Leustatin en leverden de veiligheidsgegevens aan.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze HCL klinische studies, waren de vaakst gemelde bijwerkingen (dit is een incidentie $\geq 10\%$): pyrexie (33%), vermoeidheid (31%), nausea (22%), rash (16%), hoofdpijn (14%) en toedieningsplaatsreactie (11%).

CLL

De veiligheid van Leustatin werd geëvalueerd in 266 patiënten met B-cel CLL die behandeld werden met Leustatin (studies L91-999 en L091-048, n=266). Deze patiënten kregen minstens 1 injectie met Leustatin en leverden de veiligheidsgegevens aan.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze CLL klinische studies, waren de vaakst gemelde bijwerkingen (dit is incidentie $\geq 10\%$): pyrexie (28%), vermoeidheid (22%), toedieningsplaatsreactie (21%), en hoofdpijn (11%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Tabel 1 geeft alle bijwerkingen weer die gemeld werden bij gebruik van Leustatin bij HCL of CLL behandelde patiënten tijdens klinische studies of post-marketingervaring .

De weergegeven frequentie categorieën gebruiken de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies en post-marketing

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Frequentie categorie			
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Septische shock ^a , bacteriëmie ^m , cellulitis ^m , gelokaliseerde infectie ^m , pneumonie ^m	Opportunistische infecties ^a , Herpes infecties (Herpesretinitis, Herpes zoster) werden waargenomen tot maanden en jaren na behandeling met Leustatin ^a	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Secundaire maligniteiten ^{a,1}		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen (zie ook rubriek 4.4.2. en 4.8)		Hemolytische anemie ^{a,b} , anemie, febriële neutropenie ⁿ , trombocytopenie (met bloeding of petechiae) ^m	Beenmergsuppressie met langdurige pancytopenie ^a , aplastische anemie ^a , hypereosinofilie ^a , myelodysplastisch syndroom ^a	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid ^a		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Tumorlysis-syndroom ^a	
Psychische stoornissen		Verwarring ^{a,c} , angst ⁿ , insomnia ⁿ		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid ⁿ	Verminderd bewustzijn ^a , neurologische toxiciteit ^{a,d}	
Oogaandoeningen		Conjunctivitis ^a		
Bloedvataandoeningen		Flebitis ^m		
Hartaandoeningen		Tachycardie ⁿ , myocardischemie ⁿ		Hartdecompensatie ⁿ , aritmie ⁿ
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Interstitiële infiltraten in de longen ^{a,e} , ademhalingsgeluiden, abnormaal hoesten, dyspneu ^f , ratelgeluiden		

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies en post-marketing

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Frequentie categorie			
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Abdominale pijn ^{g,n} , constipatie ⁿ , diarree, flatulentie ⁿ , braken		
Lever- en galaandoeningen			Toename van bilirubine ^a en transaminasen ^a	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^h	Urticaria ^a , ecchymose ⁿ , hyperhidrose ⁿ , petechiae ⁿ , pruritus ⁿ , purpura ^m	Stevens-Johnson-syndroom ^a	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie ⁿ , myalgie ⁿ , pijn ⁱ		
Nier- en urinewegaandoeningen		Renaal falen ^{a,j}		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (zie ook rubriek 4.4.4 en 4.8)	Toedieningsplaats-reactie ^k , vermoeidheid, pyrexie	Asthenie, crepities ^m , gelokaliseerd oedeem ^m , oedeem ^m , koude rillingen ⁿ , verminderde eetlust ⁿ , malaise ⁿ , spierzwakte, oedeem perifeer		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Kneuzing ⁿ		

^a Voorvallen gerapporteerd als bijwerkingen tijdens post-marketing ervaring

^b Hemolytische anemie omvat auto-immune hemolytische anemie

^c Verwarring omvat desoriëntatie

^d Neurologische toxiciteit omvat perifere sensorische neuropathie, motorische neuropathie (paralyse), polyneuropathie, en paraparese

^e Interstitiële infiltraten in de longen omvat longinfiltratie, interstitiële longziekte, pneumonitis en longfibrose

^f Dyspneu omvat dyspneu, inspanningskortademigheid en piepen

^g Abdominale pijn omvat abdominaal ongemak, abdominale pijn, en abdominale pijn (onder- en bovenbuikpijn)

^h Rash omvat erytheem, rash, en rash (vlekkerig, maculo-papulair, papulair, pruritus, pustuleus, en erythemateus)

ⁱ Pijn omvat pijn, rugpijn, borstpijn, artritispijn, botpijn en pijn in de extremiteit

^j Renaal falen omvat acuut nierfalen en nierfunctie verminderd

^k Toedieningsplaatsreactie omvat toedieningsplaatsreactie, katheterplaatsreactie (cellulitis, erytheem, hemorrhagie, en pijn), en reactie op infuusplaats (erytheem, oedeem, en pijn)

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

^mVoorvallen gerapporteerd als bijwerkingen in klinische studies voor CLL

ⁿVoorvallen gerapporteerd als bijwerkingen in klinische studies voor HCL

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Beenmergsuppressie

HCL (gegevens gebaseerd op een subgroep van 124 patiënten die waren opgenomen in studie K90-091):

Myelosuppressie werd frequent waargenomen gedurende de eerste maand van de behandeling met Leustatin. Neutropenie (absoluut aantal neutrofielen minder dan $500 \times 10^6/l$) werd vastgesteld bij 69% van de patiënten, tegenover 25% bij wie het aan het begin werd vastgesteld. Ernstige anemie (hemoglobine lager dan 8,5 g/dl) kwam voor bij 41% van de patiënten tegenover 12% aan het begin en trombocytopenie (plaatjesaantal minder dan $20 \times 10^9/l$) kwam voor bij 15% van de patiënten in vergelijking met 5% bij wie het aan het begin werd vastgesteld. Drieënveertig procent (43%) van de patiënten kreeg transfusies met rode bloedcellen en 13% kreeg transfusies met plaatjes gedurende de eerste maand.

Tijdens de behandeling met cladribine komt een langdurige depressie van het aantal CD4-lymfocyten voor en voorbijgaande suppressie van het aantal CD8-lymfocyten. Bij de follow-up met 78 van de 124 patiënten die waren opgenomen in de klinische studies, was het CD4-aantal 766/ μ l voorafgaand aan de behandeling. Het dieptepunt in CD4-aantal, dat 4 tot 6 maanden na de behandeling optrad, was 272/ μ l. Vijftien maanden na de behandeling bleef het gemiddelde CD4-aantal beneden 500/ μ l. Hoewel de CD8-aantallen aanvankelijk afnamen, werden stijgende aantallen waargenomen na 9 maanden. De klinische relevantie van de langdurige CD4-lymfopenie is onduidelijk.

Langdurige beenmerghypocellulariteit (< 35%) werd waargenomen. Het is niet bekend of dit het gevolg is van ziektegerelateerde beenmergfibrose of van toxiciteit van Leustatin.

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

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

Koorts/Infectie

HCL (gegevens gebaseerd op een subgroep van 124 patiënten die waren opgenomen in studie K90-091):

Koorts werd frequent waargenomen als bijwerking gedurende de eerste maand van de studie. In de eerste maand kreeg 12% van de patiënten ernstige koorts (i.e. hoger dan of gelijk aan 40°C). Van de 124 patiënten in de studie, was bij 11 een gedocumenteerde infectie vastgesteld in de maand voorafgaand aan de behandeling. 31% van de patiënten met koorts had een gedocumenteerde infectie: 13,7% van de patiënten had een bacteriële infectie, 6,5% een virale en 6,5% had een

schimmelinfectie. Zeventig procent (70%) van deze patiënten werd empirisch behandeld met antibiotica.

Ernstige, waaronder fatale infecties (zoals septikemie, pneumonie) werden gemeld bij 7% van alle patiënten. In de tweede maand was het totale percentage gedocumenteerde infecties 8%; deze infecties waren licht tot matig van ernst en er werden geen ernstige systemische infecties gezien. Na de derde maand was de maandelijkse incidentie van infectie lager dan of gelijk aan die van de maanden voorafgaand aan de therapie met Leustatin.

Van de 124 patiënten met haarcelleukemie die aan de twee studies deelnamen, waren er 6 sterfgevallen na de behandeling; één sterfgeval als gevolg van een infectie, twee door onderliggende hartziekte en twee door persisterende haarcelleukemie met infectieuze complicaties. Eén patiënt overleed aan progressieve ziekte na aanvullende behandeling met een ander chemotherapeuticum.

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

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

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

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

Hoewel toediening van cladribine niet kan worden aanbevolen voor andere indicaties dan haarcelleukemie en chronische lymfatische leukemie, en ook subcutane toediening niet kan worden aangeraden, zijn er gegevens beschikbaar uit de volgende onderzoeken ter beoordeling van de mogelijke werkzaamheid van het middel bij de behandeling van multiple sclerose. Bij twee studies die zich richtten op de intraveneuze toedieningsweg, werd cladribine als infuus toegediend in doses van 0,087 tot 0,1 mg/kg/dag gedurende zeven dagen, waarbij dit regime in totaal gedurende 4 tot 6 maanden werd herhaald. De cumulatieve doses die op deze manier werden bereikt, varieerden van 2,8 tot 3,65 mg/kg. Daarnaast werd in drie studies de subcutane toedieningsweg gebruikt; cladribine werd toegediend in doses van 0,07 tot 0,14 mg/kg/dag gedurende 5 dagen, waarbij dit regime in totaal gedurende 2 tot 6 maanden werd herhaald. De totale cumulatieve doses varieerden op deze manier van 0,7 tot 2,1 mg/kg.

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

In deze studies waren de meeste van de frequent gemelde bijwerkingen, inclusief de ernstige, voorvallen die typisch in verband worden gebracht met de onderliggende ziekte. De meeste hiervan traden op met een vergelijkbare frequentie bij placebo en cladribine. Inflammatie en/of pijn op de

injectieplaats werden waargenomen bij subcutane injectie van het testmiddel. Proefpersonen die cladribine kregen, hadden een hogere incidentie van bovenste luchtweginfectie, purpura, hypertonie en spierzwakte dan proefpersonen die placebo kregen. Het verschil tussen de groepen in de incidentie van spierzwakte was voornamelijk toe te schrijven aan de resultaten van één van de onderzoekers. Behalve een hogere incidentie van trombocytopenie na herhaalde behandeling (8%) in verhouding tot de eerste behandeling (4%), waren er geen verschillen te bemerken tussen het bijwerkingenprofiel van de eerste behandeling en dat van herhaalde behandelingen bij de 78 proefpersonen die meer dan één cladribinebehandeling ondergingen.

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (www.fagg.be; adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cladribine is een synthetisch antitumoraal geneesmiddel.

ATC-code: L01BB04.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer Leustatin wordt gegeven via een continu intraveneus infuus gedurende 7 dagen (0,09 mg/kg/dag) aan haarcelleukemie patiënten met normale nierfunctie, wordt de gemiddelde steady-state serumconcentratie geraamd op ± 6 ng/ml en de systemische klaring op ± 640 ml/h/kg. Accumulatie gedurende de 7 dagen durende behandeling van Leustatin werd niet vastgesteld. Bij patiënten met haarcelleukemie blijkt er geen verband te bestaan tussen de serumconcentraties en het uiteindelijk klinisch resultaat. Bij patiënten met een normale renale functie was de gemiddelde terminale halfwaardetijd 5,4 uur. Gemiddelde waarden voor de klaring en het steady-state distributievolume waren respectievelijk 933 ± 403 ml/h/kg en $4,32 \pm 2,69$ l/kg.

Ongeveer 20% van Leustatin is aan plasmaproteïnen gebonden.

Met uitzondering van enige kennis omtrent het mechanisme van cellulaire toxiciteit, is er geen verdere informatie beschikbaar over het metabolisme of de excretie van Leustatin bij de mens. Het effect van renale of hepatische insufficiëntie op de eliminatie van Leustatin werd bij de mens niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een significante toename van het aantal foetale afwijkingen werd waargenomen bij muizen die 1,5 mg/kg/dag kregen ($4,5$ mg/m², een dosis die ongeveer gelijk is aan de aanbevolen dosis van $3,6$ mg/m² bij de mens). Een toegenomen resorptie, afname van het aantal jongen per nest en een toename van foetale malformaties werden waargenomen wanneer muizen $3,0$ mg/kg/dag kregen (9 mg/m²). Sterfte en malformaties van de foetus werden waargenomen bij konijnen die $3,0$ mg/kg/dag kregen ($36,0$ mg/m²). Er waren geen bijwerkingen voor de foetus bij muizen wanneer ze $0,5$ mg/kg/dag ($1,5$ mg/m²) kregen en bij konijnen wanneer ze $1,0$ mg/kg/dag ($12,0$ mg/m²) kregen.

Carcinogenese/mutagenese: uit de literatuur is bekend dat cladribine genotoxische eigenschappen heeft. In celculturen van zoogdieren veroorzaakt cladribine een verstoring van de intracellulaire deoxyribonucleotidetrifosfaat pool. Deze verstoring leidt tot remming van de DNA-synthese en de DNA-herstelsynthese, wat weer leidt tot DNA-strengbreuken en daaropvolgende celdood.

Thymidine-opname in menselijke lymfoblasten werd voor 90% geremd bij concentraties van 0,3 μM . Cladribine werd ook opgenomen in het DNA van deze cellen. Cladribine bleek chromosoomaberraties te induceren, zowel bij een *in vivo* beenmerg-micronucleustest bij muizen, als bij een *in vitro* test met CHO-WBL-cellen. Cladribine was niet mutageen voor bacteriën en zorgde niet voor inductie van ongereguleerde DNA-synthese in primaire hepatocytculturen bij de rat. (zie ook 4.4.8.).

Invloed op de fertiliteit: intraveneuze toediening van cladribine bij cynomolgus apen veroorzaakte een suppressie van sneldelende cellen, inclusief testiculaire cellen. (zie ook 4.4.9).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, fosforzuur (E 338) en/of dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat (E 339) voor het aanpassen van de pH tussen 5,5 en 8,0 en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien slechts beperkte verenigbaarheidgegevens beschikbaar zijn, wordt aangeraden zich te houden aan de aanbevolen oplosmiddelen en infusiesystemen. De Leustatin oplossing mag niet worden gemengd met andere intraveneuze farmaca of additieven of simultaan als infuus worden toegediend langs dezelfde intraveneuze lijn.

Indien dezelfde intraveneuze lijn voor sequentiële infusie van verschillende middelen wordt gebruikt, moet deze vóór en na de toediening van Leustatin worden gespoeld met een geschikt oplosmiddel. Het gebruik van een 5% dextrose oplossing als oplosmiddel wordt afgeraden omwille van de versnelde degradatie van cladribine.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

Na verdunning: niet langer dan 8 uur bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Indien koel bewaard (2-8°C) en beschermd tegen licht, kunnen ongeopende Leustatin injectieflacons worden gebruikt tot de vervaldatum die is vermeld op de verpakking. Invriezen heeft geen nadelig effect op de activiteit; ontdooien tot kamertemperatuur dient op natuurlijke wijze te verlopen.

Ontdooi niet door middel van warmte of microgolven! Eenmaal ontdooit moet de oplossing koel worden bewaard, de injectieflacons blijven dan bruikbaar tot de vervaldatum. Niet meer terug invriezen.

Eenmaal verdund, dient de Leustatin oplossing voor infusie onmiddellijk te worden toegediend; eventueel kan de oplossing nog maximaal 8 uur worden bewaard in de koelkast (2-8°C), alvorens toe te dienen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een steriele, gebufferde oplossing vrij van bewaarsstoffen en afgevuld in injectieflacons met 1 mg/ml cladribine. Na verdunning geschikt voor continue intraveneuze infusie. Multiverpakking van 7 injectieflacons van 10 ml (1 mg/ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en toediening van de intraveneuze oplossing:

Alvorens toe te dienen, moet Leustatin oplossing voor infusie worden verdund met een aangewezen oplosmiddel. Aangezien de specialiteit geen antimicrobiële noch bacteriostatische stoffen bevat, dient de bereiding van de Leustatin oplossing onder aseptische omstandigheden te gebeuren. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór de toedieningen worden onderzocht op deeltjes of verkleuring. Een neerslag kan optreden tijdens de bewaring van Leustatin aan lage temperaturen. Deze kan weer worden opgelost door de oplossing op natuurlijke wijze tot kamertemperatuur op te warmen en hevig te schudden. Gebruik geen extra warmte of microgolven!

De steriliteit van de bereide oplossingen dient met de nodige zorg te worden gewaarborgd. Eenmaal verdund, moet de Leustatin oplossing voor infusie onmiddellijk worden toegediend of kan de oplossing maximaal 8 uur worden bewaard in de koelkast (2-8°C) alvorens toe te dienen. De Leustatin injectieflacons zijn geschikt voor éénmalig gebruik.

De potentiële gevaren die geassocieerd zijn met cytotoxische agentia zijn goed gekend, daarom dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden getroffen bij de bereiding en toediening van Leustatin. Het gebruik van wergwerphandschoenen en beschermende kleding is aangewezen. Indien Leustatin in contact komt met de huid of slijmvliezen dient de betrokken oppervlakte onmiddellijk overvloedig met water te worden gespoeld.

Bereiding van een dagelijkse dosis:

Voeg de berekende dosis (0,09 mg/kg of 0,09 ml/kg) Leustatin concentraat voor oplossing voor infusie toe aan 100 of 500 ml natriumchloride-oplossing 0,9%. Dien dit toe als een continu infuus over 24 uur en herhaal gedurende 7 opeenvolgende dagen. Het gebruik van 5% dextrose als oplosmiddel is niet aangeraden omwille van de versnelde degradatie van cladribine. Het Leustatin mengsel is stabiel gedurende tenminste 24 uur bij kamertemperatuur bij normale kamerverlichting in de meeste commercieel beschikbare PVC infusiezakken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

BE 173573

Afleveringswijze

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/03/1996

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 08/2020

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2020