

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leustatin concentraat voor infusievloeistof 1 mg/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cladribine 1 mg/ml.

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 infusievloeistof.

Heldere, kleurloze, steriele, isotone oplossing zonder conserveermiddel.

pH: 5,5 – 8,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering: de aangewezen behandeling voor harige-cellenleukemie bestaat uit een eenmalige kuur met Leustatin via een continu intraveneus infuus gedurende 7 opeenvolgende dagen. De dosis bedraagt 0,09 mg/kg/dag. Bij het optreden van neurotoxiciteit of renale toxiciteit dient de behandeling te worden gestaakt. Afwijkingen van dit toedieningsschema worden niet aanbevolen. Als de patiënt niet reageert op een initiële behandeling met Leustatin voor harige-cellenleukemie, is het niet waarschijnlijk dat hij op een volgende behandeling wel zal reageren.

Bereiding en toediening van de intraveneuze oplossing: voordat Leustatin wordt toegediend, moet de oplossing worden verdund in een 0,9% NaCl-oplossing. Aangezien het middel geen antimicrobiële of bacteriostatische stoffen bevat, dient de bereiding van de Leustatin-oplossing onder aseptische omstandigheden te gebeuren. Voor details over de bereiding van de infusievloeistof verwijzen wij naar rubriek 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

De aanbevolen behandeling voor patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (CLL) bestaat uit een continu infuus met Leustatin gedurende 2 uur op dag 1 tot 5 van een cyclus van 28 dagen in een dosis van 0,12 mg/kg/dag (4,8 mg/m²/dag). Bij patiënten die reageren verdient het aanbeveling om Leustatin gedurende maximaal 6 maandelijks cycli toe te dienen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gestoorde nier- en leverfunctie.
- Actieve infectie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Actieve infecties moeten eerst worden behandeld voordat de behandeling met Leustatin wordt gestart. Patiënten die Coombs-positief zijn of worden, moeten zorgvuldig worden gevolgd in verband met een mogelijke hemolyse. Bij patiënten met een hoog initieel aantal witte bloedcellen moeten allopurinol en adequate hydratatie worden overwogen om de mogelijke neveneffecten van het tumorlysisyndroom 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, inhoudende neutropenie, anemie en trombocytopenie. Deze lijkt dosisafhankelijk te zijn en is doorgaans reversibel. Bij klinische studies daalden het gemiddelde aantal trombocyten, het absolute aantal neutrofielen en de hemoglobineconcentratie tijdens de eerste twee weken van de behandeling. Deze waarden stegen vervolgens en werden respectievelijk na 15 dagen, 5 weken en 8 weken weer normaal. De myelosuppressieve effecten van Leustatin zijn het meest uitgesproken in de eerste maand na de behandeling. Zorgvuldige hematologische controle wordt vooral tijdens de eerste 4 tot 8 weken na behandeling aanbevolen. Neem bijzondere voorzorg in acht bij patiënten met een ernstige

beenmergaandoening, ongeacht de oorzaak hiervan, aangezien verdere beenmergsuppressie te verwachten valt (zie rubriek 4.4.7 en 4.8).

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

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

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

4.4.3 Neurotoxiciteit

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

4.4.4 Koorts/Infectie

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

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

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

4.4.5 Tumorlyssyndroom

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

4.4.6 Effect op nier- en leverfunctie

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

niertoxiciteit moet worden overwogen de behandeling uit te stellen of stop te zetten (zie rubriek 4.8 en 4.9).

4.4.7 Laboratoriumtesten

Om de graad van hematopoëtische suppressie te bepalen dient het hematologisch profiel van de patiënt zowel tijdens als na de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. In de klinische studies was er een reversibele afname in alle 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. Bij harige-cellenleukemie dient na normalisatie van het perifere bloedbeeld een beenmergbiopsie te worden uitgevoerd om de respons op de Leustatin-behandeling te bevestigen.

4.4.8 Carcinogenese/Mutagenese

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

4.4.9 Invloed op de fertiliteit

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

4.4.10 Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld. 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 $10,7 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ gedurende 5 dagen (0,5 tot 2 keer de aanbevolen dosering voor harige-cellenleukemie). De dosisbeperkende toxiciteit werd gevormd door ernstige myelosuppressie met uitgesproken neutropenie en trombocytopenie. Bij de hoogste dosis ontwikkelden 3 van de 7 patiënten onomkeerbare myelosuppressie en fatale systemische bacteriële of schimmelinfecties. Er zijn geen uitzonderlijke soorten toxiciteit vastgesteld.

4.4.11 Lokale effecten

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

4.5 **Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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. Cladribine is teratogeen bij muizen en konijnen. 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 voor mensen van 3,6 mg/m²). Een toename van de incidentie van 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 (33,0 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 (11,0 mg/m²) kregen.

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of cladribine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden 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

Tabel met bijwerkingen volgens de MedDRA systeem-orgaanklassen voor patiënten met HCL, behandeld met Leustatin:

De veiligheid van Leustatin werd geëvalueerd bij 576 patiënten met harige-cellenleukemie (HCL), behandeld met Leustatin (studies K90-091 en L91-048, n=576). Deze patiënten kregen ten minste 1 injectie Leustatin en leverden veiligheidsgegevens. Gebaseerd op samengevoegde veiligheidsgegevens uit de klinische HCL-studies, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (incidentie ≥ 10%): pyrexie (33%), vermoeidheid (31%), nausea (22%), huiduitslag (16%), hoofdpijn (14%) en toedieningsplaatsreacties (11%).

Tabel A vermeldt bijwerkingen (inclusief de hiervoor genoemde) die werden gemeld bij het gebruik van Leustatin bij patiënten met HCL in klinisch onderzoek of bijwerkingen van de geconsolideerde lijst van post-marketing ervaringen (niet indicatie-specifiek).

De vermelde frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens uit klinisch onderzoek niet worden bepaald).

Tabel A. Bijwerkingen uit klinische HCL-studies en post-marketing gegevens

Systeem/orgaan klasse	Bijwerkingen			
	Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Septische shock	Opportunistische infecties ^a	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Secundaire maligniteiten ^{a,b} , Primaire hematologische maligniteiten ^{a,b}		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Hemolytische anemie ^a (omvat ook auto-immuun hemolytische anemie), Anemie, Febriele neutropenie	Beenmergsuppressie met langdurige pancytopenie ^a , Aplastische anemie ^a , Hypereosinofilie ^a , Myelodysplastisch syndroom ^a	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid ^a		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Tumorlyssyndroom ^a	
Psychische stoornissen		Verwarring ^a (omvat ook desoriëntatie), Angst, Insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Verminderd bewustzijn ^a , Neurologische toxiciteit ^a (omvat ook perifere sensor neuropathie, motorische neuropathie [paralyse], polyneuropathie, en paraparese)	
Oogaandoeningen		Conjunctivitis ^a		
Hartaandoeningen		Tachycardie, Myocard-ischemie		Hartfalen, Aritmie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Interstitiële longinfiltraten ^a (omvat ook longinfiltraat, interstitiële		

		longziekte, pneumonitis en longfibrose), Ademhalingsgeluiden abnormaal, Hoesten, Dyspneu (omvat ook dyspneu, inspanningskortademigheid en piepen), Ratelgeluiden		
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Abdominale pijn (omvat ook abdominaal ongemak, abdominale pijn en abdominale pijn [onderaan en bovenaan]), Constipatie, Diarree, Flatulentie, Braken		
Lever- en galaandoeningen			Bilirubine verhoogd ^a , Transaminasen verhoogd ^a	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (omvat ook erytheem, huiduitslag, en huiduitslag [maculair, maculapapulair, papulair, pruritisch, pustulair en erythemateus])	Urticaria ^a , Ecchymose, Hyperhidrose, Petechiae, Pruritus	Stevens-johnsonsyndroom ^a	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie, Myalgie, Pijn (omvat ook pijn, rugpijn, borstkaspijn, artritispijn, botpijn en pijn in extremiteit)		
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfalen ^a (omvat ook acuut nierfalen en nierinsufficiëntie)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaatsreactie (omvat ook toedieningsplaatsreactie, katheterplaats [cellulitis, erytheem, hemorragie en pijn], en infuusplaatsreactie [erytheem, oedeem en pijn]), Vermoeidheid,	Asthenie, Koude rillingen, Verminderde eetlust, Malaise, Spierzwakte, Perifeer oedeem		

	Pyrexie			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Kneuzing		

^a Voorvallen gemeld als bijwerkingen tijdens post-marketing ervaring

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

De volgende veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op een subgroep van 124 patiënten met harige-cellenleukemie die waren opgenomen in de hoofdstudies (K90-091). In de eerste maand werd ernstige neutropenie vastgesteld bij 70% van de patiënten en infectie bij 31% van de patiënten. Koorts werd vastgesteld bij 72% van de patiënten. De meeste niet-hematologische bijwerkingen waren licht tot matig van ernst.

De meeste gevallen van nausea waren licht, gingen niet gepaard met braken en vereisten geen behandeling met anti-emetica. Bij patiënten die wel anti-emetica nodig hadden, was de nausea gemakkelijk onder controle te brengen, in de meeste gevallen met chloorpromazine. De meeste gevallen van huiduitslag waren licht.

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 tegenover 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 aantallen CD4-lymfocyten voor en voorbijgaande suppressie van aantallen CD8-lymfocyten. Bij de follow-up met 78 van de 124 patiënten die waren opgenomen in de klinische studies, was het CD4-aantal $766/\mu l$ voorafgaand aan de behandeling. Het dieptepunt in CD4-aantal, dat 4 tot 6 maanden na de behandeling optrad, was $272/\mu l$. Vijftien maanden na de behandeling bleef het gemiddelde CD4-aantal lager dan $500/\mu l$. 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 gevolg is van ziektegerelateerde beenmergfibrose of van toxiciteit van Leustatin.

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 (d.w.z. hoger dan of gelijk aan $40^\circ C$). 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 harige-cellenleukemie 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 harige-cellenleukemie met infectueuze complicaties. Eén patiënt overleed aan progressieve ziekte na aanvullende behandeling met een ander chemotherapeuticum.

Tabel met bijwerkingen volgens de MedDRA systeem-orgaanklassen voor patiënten met CLL, behandeld met Leustatin:

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

Tabel B vermeldt bijwerkingen (inclusief de hiervoor genoemde) die werden gemeld bij het gebruik van Leustatin bij patiënten met CLL in klinisch onderzoek of bijwerkingen van de geconsolideerde lijst van post-marketing ervaringen (niet indicatie-specifiek).

De vermelde frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens uit klinisch onderzoek niet worden bepaald).

Tabel B. Bijwerkingen uit klinische CLL-studies en post-marketing gegevens

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen		
	Frequentie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Septische shock ^a , Bacteriëmie, Cellulitis, Plaatselijke infectie, Pneumonie	Opportunistische infecties ^a , Herpesinfecties (Herpesretinitis, Herpes zoster) zijn waargenomen maanden tot jaren na behandeling met Leustatin ^a
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Secundaire maligniteiten ^{a,b} , Primaire hematologische maligniteiten ^{a,b}	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Hemolytische anemie ^a (omvat ook auto-immuun hemolytische anemie), Anemie, Trombocytopenie (met bloeding of petechiae), Flebitis	Beenmergsuppressie met langdurige pancytopenie ^a , Aplastische anemie ^a , Hypereosinofilie ^a , Myelodysplastisch syndroom ^a
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid ^a	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Tumorlyssyndroom ^a

Psychische stoornissen		Verwarring ^a (omvat ook desoriëntatie)	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Verminderd bewustzijn ^a , Neurologische toxiciteit ^a (omvat ook perifere sensor neuropathie, motorische neuropathie [paralyse], polyneuropathie, en paraparese)
Oogaandoeningen		Conjunctivitis ^a	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Interstitiële longinfiltraten ^a (omvat ook longinfiltraat, interstitiële longziekte, pneumonitis en longfibrose), Ademhalingsgeluiden abnormaal, Hoesten, Dyspneu (omvat ook dyspneu en inspanningskortademigheid), Ratelgeluiden	
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree, Nausea, Braken	
Lever- en galaandoeningen			Bilirubine verhoogd ^a , Transaminasen verhoogd ^a
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria ^a , Hyperhidrose, Purpura, Huiduitslag (omvat ook huiduitslag [maculapapulair, pruritisch, en pustulair] en erytheem)	Stevens-johnsonsyndroom ^a
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Pijn (omvat ook pijn, artralgie, rugpijn, botpijn, skeletspierstelselpijn en pijn in extremiteit)	
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfalen ^a (omvat ook acuut nierfalen en nierinsufficiëntie)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Toedieningsplaatsreactie (omvat ook toedieningsplaatsreactie, katheterplaats [erytheem en infectie], en infuusplaatsreactie [cellulitis, erytheem, irritatie, oedeem, pijn, infectie en flebitis]), Vermoeidheid, Pyrexie	Asthenie, Crepitaties, Plaatselijk oedeem, Spierzwakte, Perifeer oedeem, Oedeem	

^a Voorvallen gemeld als bijwerkingen tijdens post-marketing ervaring

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

Beenmergsuppressie

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, bij 56,5% in cyclus 1, bij 61,8% in cyclus 2, bij 59,3% in cyclus 3 en bij 55,9% in cyclus 4. Er leek geen sprake te zijn van cumulatieve toxiciteit bij toediening van meerdere behandelcycli. Uitgesproken afwijkingen van het bloed die tijdens de studie werden bemerkt, waren reeds aanwezig voor aanvang of betroffen geïsoleerde afwijkingen die verdwenen of in verband stonden met overlijden als gevolg van de onderliggende ziekte.

Koorts/Infectie

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/ontsteking (8,9%), pneumonie (7,3%), bacteriële infectie (5,6%) en virale huidinfectie (5,7%).

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

Neoplasma

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

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

Hoewel toediening van cladribine niet kan worden aanbevolen voor andere indicaties dan harigecellenleukemie 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 multipale sclerose.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Er is geen specifiek antidotum bekend. De geïndiceerde behandeling van een overdosis cladribine bestaat uit onmiddellijke stopzetting van de therapie, nauwkeurige observatie van de patiënt en gepaste ondersteunende maatregelen (bloedtransfusie, dialyse, hemofiltratie, anti-infectieuze therapie, etc.). Patiënten die een overdosis cladribine hebben gekregen, moeten hematologisch onderzocht worden. In een studie met dosisverhoging werd axonale perifere polyneuropathie waargenomen bij de hoogste doses (ongeveer viermaal de aanbevolen dosis voor harige-cellenleukemie) bij patiënten niet behandeld met cyclofosfamide of totale lichaamsbestraling. (Niet-invasieve neurologische tests waren consistent met een demyeliniserende aandoening.)

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Cladribine is een synthetisch cytostaticum. De selectieve toxiciteit van cladribine voor bepaalde normale en maligne lymfocyten en monocyten is gebaseerd op de relatieve activiteit van deoxythymidyltransferase, deoxynucleotidase en adenosinedeaminase. Men veronderstelt dat cellen met een hoge deoxythymidyltransferase- 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 harige-cellenleukemiepatiënten met een normale renale functie, wordt een gemiddelde steady state-serumconcentratie bereikt van ongeveer 5,7 ng/ml en is de systemische klaring ongeveer 663,5 ml/uur/kg. Accumulatie gedurende de 7 dagen durende behandeling van Leustatin werd niet vastgesteld.

De plasmaconcentraties dalen na een intraveneus infuus multi-exponentieel met terminale halveringstijden van 3-22 uur. Het schijnbare distributievolume van cladribine is doorgaans groot (gemiddeld ongeveer 4,3 l/kg). Dat wijst op een uitgebreide distributie van cladribine in de lichaamsweefsels. De gemelde gemiddelde halveringstijd van cladribine in leukemiecellen was 23 uur. Ongeveer 20% van Leustatin is aan plasmaproteïnen gebonden. Bij patiënten met harige-cellenleukemie kan er geen verband worden aangetoond tussen de serumconcentraties en het uiteindelijke klinische resultaat.

Cladribine dringt door in het liquor cerebrospinalis. Volgens één melding zouden de concentraties ongeveer 25% van de plasmaconcentraties bedragen.

Met uitzondering van enige gegevens over het mechanisme van cellulaire toxiciteit, is er geen verdere informatie beschikbaar over het metabolisme of de excretie van cladribine bij de mens. Gemeld werd dat een gemiddelde van 18% van de toegediende dosis via de urine werd uitgescheiden in patiënten met solide tumoren die gedurende 5 dagen een intraveneus continu-infuus met Leustatin kregen van 3,5-8,1 mg/m²/dag. 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

- *Carcinogenese/mutagenese*: uit de literatuur is bekend dat cladribine genotoxische eigenschappen heeft. Het induceert zowel *in vivo* (proefdieren) als *in vitro* chromosoomaberraties. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies bij dieren uitgevoerd.
- *Invloed op de fertiliteit*: de intraveneuze toediening van cladribine bij cynomolgus-ape veroorzaakte een suppressie van snel delende cellen, inclusief testiculaire cellen. Het effect op de humane fertiliteit is niet bekend.

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

Het product mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride-oplossing 0,9% in een pvc-zak.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct na reconstitutie te worden gebruikt. Indien het gereconstitueerde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Hierbij wordt voorgesteld de oplossing maximaal 8 uur te bewaren in de koelkast.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C)

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon à 10 ml met broombutylrubber stop en aluminium flip-off sluiting.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemeen

Middelen voor parenterale toediening moeten vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring, voor zover de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Bij blootstelling aan lage temperaturen kan een neerslag optreden. Dat kan opnieuw in oplossing worden gebracht door de oplossing op natuurlijke wijze tot kamertemperatuur te laten opwarmen en krachtig te schudden. Niet verwarmen of in een magnetron plaatsen.

Bij het omgaan met, het bereiden van en/of toedienen van Leustatin dient men zich te houden aan de voorschriften voor het omgaan met oncolytica. Het gebruik van handschoenen en beschermende kleding wordt aanbevolen. Als Leustatin in contact komt met de huid of slijmvliezen dient het betrokken lichaamsdeel onmiddellijk overvloedig met water te worden afgespoeld.

Harige-cellenleukemie (HCL)

Bereiding van een dagelijkse dosis: voeg de berekende dosis (0,09 mg/kg of 0,09 ml/kg) Leustatin-concentraat voor infusievloeistof toe aan 100 of 500 ml natriumchloride-oplossing 0,9% in een pvc-infusiezak. Deze verdunde oplossing kan max. 8 uur worden bewaard bij 2-8°C vóór toediening aan de patiënt plaatsvindt.

Toediening aan de patiënt dient plaats te vinden als continu infuus over 24 uur; dit dient gedurende 7 dagen herhaald te worden. De verdunde oplossing is, na eventuele bewaring gedurende 8 uur bij 2-8°C, nog 24 uur houdbaar bij kamertemperatuur (15-25°C), bij normale kamerverlichting.

Chronische lymfatische leukemie (CLL)

Bereiding van een dagelijkse dosis: voeg de berekende dosis Leustatin-concentraat (0,12 mg/kg of 4,8 mg/m²) toe aan een infuuszak die 100 of 500 ml 0,9% natriumchloride bevat.

Deze verdunde oplossing kan max. 8 uur worden bewaard bij 2-8°C vóór toediening aan de patiënt plaatsvindt.

Dien het infuus continu toe over een periode van 2 uur. Herhaal dagelijks gedurende in totaal 5 opeenvolgende dagen. Het gebruik van 5% dextrose als verdunning wordt wegens de verhoogde degradatie van cladribine afgeraden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd. Gemorst materiaal dient te worden opgeruimd volgens de hiervoor gebruikelijke

procedures. Afvalmateriaal dient te worden verwijderd door middel van verbranding zoals gebruikelijk bij het hanteren van cytostatica.

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

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
4837 DS Breda

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

RVG 16844.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 1995

Datum van verlenging van de vergunning: 15 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2, 4.4 en de opmaak: 3 september 2020.