

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cytarabine Fresenius Kabi 100 mg/ml oplossing voor injectie of infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 100 mg cytarabine.

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 100 mg cytarabine.

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 500 mg cytarabine.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 1 g cytarabine.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 2 g cytarabine.

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

pH 7,0-9,5

Osmolariteit: 250 tot 400 mOsm/l

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cytotoxisch. Voor inductie van remissie bij acute myeloïde leukemie bij volwassenen en voor andere leukemiën bij volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Via intraveneuze infusie of injectie, of subcutane injectie.

Slechts algemene aanbevelingen kunnen gegeven worden, daar acute leukemie vrijwel uitsluitend met combinaties van cytostatica behandeld wordt.

Aanbevelingen voor de dosering kunnen aan de hand van nomogrammen worden omgezet van een dosering met betrekking tot het lichaamsgewicht in een dosering met betrekking tot het lichaamsoppervlak.

1) Inductie van remissie: Volwassenen

a) Continue behandeling:

i) Snelle injectie – 2 mg/kg/dag is een oordeelkundige startdosis. Gedurende 10 dagen toedienen. Dagelijks bloedtellingen uitvoeren. Als er geen antileukemisch effect wordt waargenomen en er geen sprake is van duidelijke toxiciteit, verhogen tot 4 mg/kg/dag en handhaven tot er sprake is van een therapeutische respons of toxiciteit. Vrijwel alle patiënten kunnen bij deze doses worden gehandhaafd tot er sprake is van toxiciteit.

ii) 0,5-1,0 mg/kg/dag kan gedurende maximaal 24 uur met een infusie worden toegediend. Bij de meeste patiënten waren de resultaten van infusies gedurende één uur bevredigend. Na 10 dagen kan deze initiële dagelijkse dosis worden verhoogd tot 2 mg/kg/dag, afhankelijk van de toxiciteit. De behandeling voortzetten tot er sprake is van toxiciteit of remissie.

b) Intermitterende behandeling:

3-5 mg/kg/dag wordt op elk van vijf opeenvolgende dagen intraveneus toegediend. Na een rustperiode van twee tot negen dagen, kan een nieuwe kuur worden gegeven. De behandeling voortzetten tot er sprake is van een respons of toxiciteit.

Het eerste bewijs van verbetering van het beenmerg werd 7-64 dagen (gemiddeld 28 dagen) na het begin van de therapie gemeld.

Als een patiënt na een redelijke proefperiode geen toxiciteit of remissie vertoont, is over het algemeen toediening van hogere doses gerechtvaardigd, mits de nodige voorzichtigheid wordt betracht. Doorgaans bleken patiënten hogere doses te verdragen wanneer die met een snelle intraveneuze injectie werden gegeven, ten opzichte van toediening met een langzaam infuus. Dit verschil is het gevolg van het snelle metabolisme van cytarabine en de daaruit voortvloeiende korte werkingsduur van de hoge dosis.

2) Onderhoudstherapie:

Remissies die werden geïnduceerd met cytarabine, of met andere geneesmiddelen, kunnen worden gehandhaafd met een intraveneuze of subcutane injectie van **1 mg/kg** eenmaal of tweemaal per week.

Pediatrische populatie:

Kinderen blijken hogere doses te verdragen dan volwassenen en waar dosisbereiken worden aangegeven, dienen kinderen de hogere dosis en volwassenen de lagere dosis te krijgen.

Patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis:

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis: De dosering moet worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Cytarabine kan worden gedialyseerd. Daarom mag Cytarabine niet vlak vóór of na een dialyse worden toegediend.

Oudere patiënten:

Er is geen informatie die erop duidt dat bij ouderen een doseringsverandering gerechtvaardigd is. Desondanks verdraagt de oudere patiënt geneesmiddeltoxiciteit minder goed dan de jongere patiënt en dient dus bijzondere aandacht te worden geschonken aan geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie, trombocytopenie en anemie, met passende instelling van ondersteunende therapie indien dit is aangewezen.

4.3 Contra-indicaties

- Therapie met cytarabine dient niet te worden overwogen bij patiënten met ernstige beenmergsuppressie, Cytarabine mag niet worden gebruikt bij de behandeling van niet-maligne ziekte, behalve voor immunosuppressie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Degeneratieve en toxische encefalopathieën, vooral na het gebruik van methotrexaat of een behandeling met ioniserende stralen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen: Alleen artsen die ervaring hebben met chemotherapeutische middelen tegen kanker mogen cytarabine gebruiken.

Waarschuwingen:

Hematologische effecten: Cytarabine is een krachtige beenmergsuppressor; de ernst van de effecten hangt af van de geneesmiddeldosis en het toedieningsschema. De behandeling dient voorzichtig te worden gestart bij patiënten met pre-existente geneesmiddel geïnduceerde beenmergdepressie. Patiënten die dit geneesmiddel krijgen, moeten onder nauwlettend medisch toezicht worden gehouden en tijdens inductietherapie dient bij deze patiënten dagelijks een leukocyten- hemoglobine- en trombocytentelling te worden uitgevoerd. Het beenmerg moet regelmatig worden onderzocht nadat blasten uit het perifere bloed verdwenen zijn.

Het belangrijkste toxische effect van cytarabine is beenmergsuppressie met leukopenie, trombocytopenie, anemie, megaloblastose en verminderde reticulocyten. Minder ernstige toxiciteit omvat misselijkheid, braken, diarree en buikpijn, orale ulceratie en leverdisfunctie (zie rubriek 4.8).

Na 5 dagen constante infusies of acute injecties van 50 mg/m² tot 600 mg/m² kent witte bloedceldepressie een bifasisch verloop. Ongeacht telling, doseringsniveau of schema bij aanvang, is er een eerste daling vanaf de eerste 24 uur met een nadir (laagst gemeten waarde) op dag 7-9. Dit wordt gevolgd door een korte stijging die rond de twaalfde dag de maximale waarde bereikt. Een tweede en diepere daling bereikt nadir op dag 15-24. Daarna is er een snelle stijging tot boven baseline in de volgende 10 dagen. Na 5 dagen is trombocytendepressie waarneembaar, waarbij een maximale depressie optreedt tussen dag 12-15. Vervolgens vindt een snelle stijging tot boven baseline plaats in de volgende 10 dagen.

Faciliteiten moeten beschikbaar zijn voor de behandeling van, mogelijk fatale, complicaties van beenmergdepressie (infectie ten gevolge van granulocytopenie en andere verzwakte lichaamsafweermechanismen en bloeding secundair aan trombocytopenie).

Anafylactische reacties zijn voorgekomen bij een behandeling met cytarabine. Anafylaxie die leidde tot een acute hart- en ademstilstand en die reanimatie vereiste, is gemeld. Dit kwam voor onmiddellijk na de intraveneuze toediening van cytarabine (zie rubriek 4.8).

Schema's met een hoge dosis: Ernstige en soms fatale toxiciteit van het czs, gastro-intestinale en pulmonale toxiciteit (anders dan waargenomen met de gebruikelijke behandelingschema's van cytarabine) zijn gemeld na enkele experimentele schema's met een hoge dosis (2-3 g/m²) cytarabine. Deze reacties bestaan uit reversibele toxiciteit van de cornea; cerebrale en cerebellaire disfunctie, gewoonlijk omkeerbaar; somnolentie; epileptische aanvallen; ernstige gastro-intestinale ulceratie, met inbegrip van pneumatisering van de darmen; cystoïde intestinale, leidend tot peritonitis; sepsis en leverabces; en longoedeem (zie rubriek 4.8).

Cytarabine blijkt carcinogeen te zijn bij dieren. Men dient ermee rekening te houden dat een soortgelijk effect kan optreden wanneer men een langdurige behandeling van de patiënt plant.

Voorzorgen:

Patiënten die cytarabine krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Frequentie van trombocyten-, hemoglobine- en leukocytentellingen zijn verplicht. De behandeling moet worden opgeschort of aangepast wanneer geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie heeft geleid tot een trombocytentelling van minder dan 50.000 of een telling van het aantal polymorfonucleaire granulocyten van minder dan 1.000 per kubieke mm. Tellingen van gevormde elementen in het perifere bloed kunnen blijven dalen nadat het geneesmiddel is stopgezet en bereiken de laagste waarden na geneesmiddelvrije tussenperiodes van 12 tot 24 dagen. Indien geïndiceerd, moet de behandeling worden hervat wanneer duidelijke tekenen van herstel van het beenmerg aanwezig zijn (bij opeenvolgende onderzoeken van het beenmerg). Patiënten bij wie het geneesmiddel wordt opgeschort totdat de perifere bloedwaarden opnieuw 'normaal' zijn, kan de controle worden overgeslagen.

Perifere motorische en sensorische neuropathieën na consolidatie met hoge doses cytarabine, daunorubicine en asparaginase zijn voorgekomen bij volwassen patiënten met acute niet-lymfatische leukemie.

Patiënten die met hoge doses cytarabine worden behandeld, moeten worden opgevolgd voor neuropathie omdat het doseringsschema mogelijk moet worden aangepast om irreversibele neurologische stoornissen te voorkomen.

Ernstige en soms fatale pulmonale toxiciteit, adult respiratory-distress syndrome en longoedeem zijn voorgekomen na experimentele behandelingschema's met een hoge dosis cytarabine.

Wanneer intraveneuze doses snel worden toegediend, voelen patiënten zich vaak misselijk en is het mogelijk dat ze gedurende enkele uren erna moeten braken. Dit probleem blijkt minder ernstig te zijn wanneer het geneesmiddel met een infuus wordt toegediend.

Conventionele doseringsschema's: Gevoeligheid van de buik (peritonitis) en guajac-positieve colitis, met gelijktijdige neutropenie en trombocytopenie, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met gebruikelijke doses cytarabine in combinatie met andere geneesmiddelen. Patiënten reageerden op een niet-operatieve, medische behandeling.

Vertraagde progressieve toenemende paralyse met de dood tot gevolg is gemeld bij kinderen met AML na intrathecale en intraveneuze toediening van gebruikelijke doses cytarabine in combinatie met andere geneesmiddelen.

Lever en/of nierfunctie: Een aanzienlijk deel van een toegediende dosis cytarabine wordt blijkbaar door de menselijke lever ontgiftigd. Met name patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie kunnen een hogere kans op toxiciteit van het czs hebben na behandeling met een hoge dosis cytarabine. Gebruik het geneesmiddel met voorzichtigheid en in een verlaagde dosis bij patiënten met een slechte leverfunctie. Het beenmerg en de lever- en nierfunctie moeten regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die cytarabine toegediend krijgen.

Neurologisch: Er is melding gemaakt van gevallen van ernstige neurologische bijwerkingen die varieerden van hoofdpijn tot paralyse, coma en beroerte-achtige episodes, voornamelijk bij jongeren en adolescenten die intraveneus cytarabine kregen in combinatie met intratheaal methotrexaat. De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik bij zuigelingen is niet vastgesteld.

Tumorlyssyndroom: Net zoals andere cytotoxica kan cytarabine leiden tot hyperurikemie die secundair is aan snelle lysis van neoplastische cellen. De clinicus moet het urinezuurgehalte in het bloed bij de patiënt controleren en moet klaar staan om ondersteunende en farmacologische maatregelen te nemen indien dit noodzakelijk zou zijn om dit probleem onder controle te brengen.

Pancreatitis: Er zijn gevallen van pancreatitis waargenomen bij de inductie van cytarabine.

Immunosuppressief effect/verhoogde vatbaarheid voor infecties.

Toediening van levende of levende, verzwakte vaccins bij patiënten met immunodeficiëntie als gevolg van chemotherapeutische middelen, waaronder cytarabine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die cytarabine toegediend krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter minder zijn.

Hoge dosis: Het risico op bijwerkingen van het czs is groter bij patiënten die eerder een behandeling van het czs kregen in de vorm van intrathecale chemotherapie of bestralingstherapie.

Gevalen van cardiomyopathie met de dood tot gevolg zijn gemeld na een therapie met een experimentele hoge dosis cytarabine in combinatie met cyclofosfamide, bij gebruik voor het klaarmaken voor een beenmergtransplantatie. Dit kan schema-afhankelijk zijn.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

5-fluorocytosine: 5-fluorocytosine mag niet samen met cytarabine worden toegediend, omdat is gebleken dat de therapeutische werkzaamheid van 5-fluorocytosine tijdens een dergelijke therapie vernietigd wordt.

Digoxin: Reversibele dalingen van de steady-state plasmaconcentraties van digoxine en de uitscheiding van glycoside via de nieren werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met bèta-acetyldigoxine en chemotherapie kregen met cyclofosfamide, vincristine en prednison met of zonder cytarabine of procarbazine. Steady-state plasmaconcentraties van digitoxine bleken geen wijzigingen te ondergaan. Daarom kan het aangewezen zijn de plasmagehaltes van digoxine te controleren bij patiënten die een soortgelijke combinatie van chemotherapie krijgen. Voor dergelijke patiënten kan het gebruik van digitoxine als alternatief worden overwogen.

Gentamicin: Uit een *in vitro* interactiestudie tussen gentamicine en cytarabine bleek een cytarabinegerelateerd antagonisme voor de gevoeligheid van stammen van *K. pneumoniae*. Bij patiënten die cytarabine krijgen en ook met gentamicine worden behandeld voor een infectie met *K. pneumoniae* kan het uitblijven van een snelle therapeutische respons duiden op de noodzaak van herevaluatie van de antibacteriële behandeling.

Methotrexaat: Wanneer intraveneus cytarabine gelijktijdig met intrathecaal methotrexaat wordt gegeven, kan dit het risico op ernstige neurologische bijwerkingen, zoals hoofdpijn, paralyse, coma en beroerte-achtige episodes, verhogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Van cytarabine is bekend dat het bij sommige diersoorten teratogeen is. Cytarabine mag bij vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden alleen worden gebruikt nadat de mogelijke voordelen terdege tegen de risico's zijn afgewogen.

Vanwege de mogelijkheid van afwijkingen bij cytotoxische therapie, met name tijdens het eerste trimester, dient een patiënt die tijdens gebruik van cytarabine zwanger is of kan worden te worden gewezen op het mogelijke risico voor de foetus en op de wenselijkheid van voortzetting van de zwangerschap. Er is een zeker, maar aanzienlijk verminderd risico als de behandeling tijdens het tweede of derde trimester wordt ingesteld. Hoewel normale patiënten die in alle drie de zwangerschapstrimesters werden behandeld van normale baby's zijn bevallen, is follow-up van dergelijke baby's aan te raden.

Borstvoeding:

Dit product mag niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen door cytarabine, dient te worden besloten om ofwel de borstvoeding ofwel het geneesmiddel stop te zetten, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen formele vruchtbaarheidsonderzoeken gerapporteerd, maar spermakopafwijkingen werden waargenomen na behandeling met cytarabine bij muizen.

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

Cytarabine heeft geen effect op het intellectuele functioneren of de psychomotorische prestaties.

Toch is het mogelijk dat bij patiënten die chemotherapie ondergaan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd is; zij moeten daarvan op de hoogte worden gebracht en moeten worden aangeraden om dergelijke activiteiten te vermijden als zij een effect ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel (zie ook rubriek 4.4)

De vaakst voorkomende bijwerkingen omvatten misselijkheid, braken, diarree, koorts, huiduitslag, anorexia, orale en anale ontsteking of ulceratie, en leverdisfunctie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Omdat cytarabine een beenmergsuppressivum is, zijn als gevolg van toediening hiervan anemie, leukopenie, trombocytopenie, megaloblastose en verminderde reticulocyten te verwachten. De ernst van deze reacties is dosis- en schema-afhankelijk. Er zijn cellulaire veranderingen in de morfologie van beenmerg en perifere uitstrijkjes te verwachten.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Virale, bacteriële, schimmel, parasitaire of saprofytische infecties, eender waar in het lichaam, kunnen gepaard gaan met het gebruik van cytarabine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva na immunosuppressieve doses die een invloed hebben op de cellulaire of humorale immuniteit. Deze infecties kunnen mild van aard zijn, maar kunnen ook ernstig zijn en soms fataal.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Er is een cytarabinesyndroom beschreven. Dit wordt gekenmerkt door koorts, myalgie, botpijn, soms pijn in de borstkas, maculopapulaire huiduitslag, conjunctivitis en malaise. Dit treedt doorgaans 6-12 uur na geneesmiddeltoediening op. Er is gebleken dat corticosteroiden een gunstig effect hebben bij de behandeling of preventie van dit syndroom. Als de symptomen van het syndroom ernstig genoeg zijn om behandeling te rechtvaardigen, dienen corticosteroiden te worden overwogen evenals voortzetting van de behandeling met cytarabine.

De gemelde bijwerkingen zijn hieronder op basis van MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld. Frequenties worden gedefinieerd aan de hand van 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 met bijwerkingen	
Infecties en parasitaire aandoeningen:	
Zeer vaak	Sepsis, pneumonie, infectie ^a
Frequentie niet bekend	Cellulitis op de injectieplaats, leverabces
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	
Zeer vaak	Beenmergfalen, trombocytopenie, anemie, megaloblastische anemie, leukopenie, verminderde reticulocytentelling

Immuunstelselaandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Anafylactische reactie, allergisch oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
	Verminderde eetlust
Frequentie niet bekend	Neurotoxiciteit, neuritis, duizeligheid, hoofdpijn
Oogaandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Conjunctivitis ^b
Hartaandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Pericarditis, sinusbradycardie
Bloedvataandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Dyspneu, orofaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen:	
	Stomatitis, mondulceratie, anale zweer, anale ontsteking, diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
	Pancreatitis, oesofageale zweer, oesofagitis
Lever- en galaandoeningen:	
Zeer vaak	Afwijkende leverfunctie
Frequentie niet bekend	Geelzucht
Zeer vaak	Alopecia, huiduitslag
Vaak	Huidzweer
Frequentie niet bekend	Palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom, urticaria, pruritus, efeliden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Zeer vaak	Cytarabine-syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Nierfunctiestoornis, urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Zeer vaak	Pyrexie
Frequentie niet bekend	Pijn in de borstkas, reactie op de injectieplaats ^c
Onderzoeken:	
Zeer vaak	Afwijkende beenmergbiopsie, afwijkend bloeduitstrijkje
^a kan mild van aard zijn, maar kan ernstig zijn en soms fataal	
^b kan optreden met huiduitslag en kan hemorragisch zijn bij behandeling met hoge dosis	
^c pijn en ontsteking op subcutane injectieplaats	

Bijwerkingen ten gevolge van een behandeling met een hoge dosis cytarabine (zie rubriek 4.4) zijn opgenomen in de volgende tabel:

Tabel met bijwerkingen (behandeling met hoge dosis)	
Infecties en parasitaire aandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Leverabces, sepsis
Psychische stoornissen:	

Frequentie niet bekend	Persoonlijkheidsverandering ^a
Zenuwstelselaandoeningen:	
Zeer vaak	Cerebrale aandoening, cerebellaire aandoening, somnolentie
Frequentie niet bekend	Coma, epileptische aanval, perifere motorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie
Oogaandoeningen:	
Zeer vaak	Cornea-aandoening
Hartaandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Cardiomyopathie ^b
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Zeer vaak	'Acute respiratory distress syndrome', longoedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen:	
Vaak	Necrotiserende colitis
Frequentie niet bekend	Gastro-intestinale necrosis, gastro-intestinale zweer, pneumatosis intestinalis, peritonitis
Lever- en galaandoeningen:	
Frequentie niet bekend	Leverletsel, hyperbilirubinemie
Huid- en bindweefsel-aandoeningen:	
Vaak	Huidafschilfering
^a Persoonlijkheidsverandering werd gemeld in verband met cerebrale en cerebellaire disfunctie.	
^b Met de dood tot gevolg	

Andere bijwerkingen

Een diffuse interstiële pneumonitis zonder duidelijke oorzaak die mogelijk verband hield met cytarabine werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met experimentele tussendoses cytarabine (1g/m²) met en zonder andere hemotherapeutische middelen (meta-AMSA, daunorubicine, VP-16).

Er is melding gemaakt van een syndroom van plotselinge 'respiratory distress' (ademnood), dat snel verergerde naar longoedeem en van radiografisch geprononceerde cardiomegalie na experimentele behandeling met een hoge dosis cytarabine gebruikt voor de behandeling van gerecidiveerde leukemie; er is melding gemaakt van fatale afloop.

Zenuwstelselaandoeningen:

Na behandeling met hoge doses cytarabine, treden bij 8-37% van de behandelde patiënten symptomen op van cerebrale of cerebellaire effectachtige persoonlijkheidsveranderingen, verminderde alertheid, dysartrie, ataxie, tremor, nystagmus, hoofdpijn, verwardheid, somnolentie, duizeligheid, coma, epileptische aanvallen, enz. Bij ouderen (> 55 jaar) kan de incidentie zelfs nog hoger zijn. Andere risicofactoren zijn lever- en nierfunctiestoornis, eerdere behandeling van het czs (bv. radiotherapie) en alcoholmisbruik. Stoornissen van het czs zijn in de meeste gevallen omkeerbaar.

Het risico van toxiciteit van het czs stijgt als de behandeling met cytarabine – toegediend in de vorm van i.v. hoge doses – gecombineerd wordt met een andere behandeling die toxisch is voor het czs, zoals radiotherapie of een hoge dosis.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vooral bij een behandeling met hoge doses cytarabine kunnen naast de gebruikelijke symptomen ook ernstigere reacties optreden. Perforatie of necrose van de darm met ileus en peritonitis zijn gemeld.

Leverabscessen, hepatomegalie, budd-chiarisyndroom (trombose in de aderen van de lever) en pancreatitis zijn waargenomen na een behandeling met een hoge dosis.

Andere:

Na een behandeling met hoge doses cytarabine zijn cardiomyopathie en rbdomyolyse gemeld.

Intrathecaal gebruik

Cytarabine wordt niet aanbevolen voor intrathecaal gebruik; bij dergelijk gebruik zijn echter de volgende bijwerkingen gemeld. Verwachte systemische reacties: beenmergdepressie, misselijkheid, braken. Soms is melding gemaakt van ernstige ruggenmergtoxiciteit die zelfs leidde tot quadriplegie en paralyse, necrotiserende encefalopathie, met of zonder epileptische aanval, blindheid en andere geïsoleerde neurotoxiciteiten.

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 nationale meldsysteem via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb via hun website, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum. De aanbevolen behandeling bij overdosering omvat het volgende: stopzetting van de behandeling en daarna behandeling van de beenmergdepressie, met inbegrip van transfusie van vol bloed of trombocyten en antibiotica, indien nodig. Doses van 4,5 g/m² met een i.v. infuus over een periode van één uur elke 12 uur voor 12 doses hebben een onaanvaardbare toename van czs-toxiciteit en overlijden veroorzaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, pyrimidine-analoog
ATC-code: L01BC01

Cytarabine, een pyrimidine-nucleoside-analoog, is een antineoplastisch middel dat de synthese van desoxyribonucleïnezuur remt. Het heeft bovendien antivirale en immunosuppressieve eigenschappen. Gedetailleerde *in vitro* studies over het mechanisme van cytotoxiciteit duiden erop dat de primaire werking van cytarabine bestaat uit het remmen van de synthese van deoxycytidine, hoewel de remming van cytidylische kinasen en verwerking van de stof tot nucleïnezuren ook een rol kunnen spelen bij zijn cytostatische en cytocidale werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cytarabine wordt in de lever en nieren gedeamineerd tot arabinofuranosyl-uracil. Na intraveneuze toediening bij de mens wordt slechts 5,8% van de toegediende doses binnen 12-24 uur in ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine; 90% van de dosis wordt uitgescheiden in de vorm van het gedeamineerde product. Cytarabine blijkt snel te worden gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door de lever en misschien door de nieren. Na intraveneuze toediening van enkelvoudige hoge doses dalen de bloedwaarden bij de meeste patiënten binnen 15 minuten tot niet-meetbare waarden. Bij sommige patiënten is al 5 minuten na de injectie het circulerende geneesmiddel niet meer aantoonbaar.

De halfwaardetijd van het geneesmiddel is 10 minuten.

Een hoge dosis cytarabine bereikt een piekwaarde in plasma die 200 maal hoger is dan die is waargenomen met het gebruikelijke doseringsschema. De piek van de inactieve metaboliet ARA-U wordt bij een behandelingschema met een hoge dosis pas na 15 minuten waargenomen. De renale klaring verloopt langzamer bij een hoge dosis cytarabine dan bij een gebruikelijke dosis cytarabine. De waarden van de cerebrospinale vloeistof (CSV) die na intraveneuze infusie van een hoge dosis van 1-3 g/m² cytarabine worden bereikt, bedragen ongeveer 100-300 nanogram/ml.

Piekwaarden in plasma worden ongeveer 20-60 minuten na subcutane toediening bereikt. Bij vergelijkbare doses liggen ze aanzienlijk lager dan de plasmawaarden die na intraveneuze toediening worden bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cytarabine is embryotoxisch en teratogeen wanneer het in klinisch relevante doses aan knaagdieren wordt toegediend tijdens de periode van organogenese. Er is gemeld dat cytarabine ontwikkelings toxiciteit (waaronder schade aan de zich ontwikkelende hersenen) veroorzaakt wanneer het middel tijdens de peri- en postnatale periode wordt toegediend.

Cytarabine is mutageen en clastogeen en veroorzaakte *in vitro* maligne transformatie van knaagdiercellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is gemeld dat oplossingen met cytarabine onverenigbaar zijn met diverse geneesmiddelen, d.w.z. carbenicillinenatrium, cefalotinenatrium, fluorouracil, gentamicinesulfaat, heparinenatrium, hydrocortisonnatriumsuccinaat, gewone insuline, methylprednisolonnatriumsuccinaat, nafcillinenatrium, oxacillinenatrium, penicilline G natrium (benzylpenicilline), methotrexaat, prednisolonsuccinaat.

De onverenigbaarheid hangt echter van diverse factoren af (bv. concentraties van het geneesmiddel, specifieke verdunnende middelen die worden gebruikt, de uiteindelijke

pH, temperatuur). Specifieke referenties moeten worden geraadpleegd voor specifieke informatie over compatibiliteit.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na eerste opening:

Nadat het product voor het eerst werd geopend, moet het onmiddellijk worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning:

Na verdunning is chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 8 dagen bij een temperatuur van minder dan 25°C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarperiodes en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C bedragen, tenzij er verdunning heeft plaatsgevonden bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren tussen 15°C en 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 1 ml,

De oplossing voor injectie is afgevuld in een kleurloze glazen injectieflacon type I van 2 ml die gesloten is met een broombutyl rubberen stop en afgedicht met een groene aluminium flip-off als bovenste afsluiting.

Voor 5 ml,

De oplossing voor injectie is afgevuld in een kleurloze glazen injectieflacon type I van 5 ml die gesloten is met een broombutyl rubberen stop en afgedicht met een blauwe aluminium flip-off als bovenste afsluiting.

Voor 10 ml,

De oplossing voor injectie is afgevuld in een kleurloze glazen injectieflacon type I van 10 ml die gesloten is met een broombutyl rubberen stop en afgedicht met een rode aluminium flip-off als bovenste afsluiting.

Voor 20 ml,

De oplossing voor injectie is afgevuld in een kleurloze glazen injectieflacon type I van 20 ml die gesloten is met een broombutyl rubberen stop en afgedicht met een gele aluminium flip-off als bovenste afsluiting.

De verpakking bevat 1 injectieflacon van respectievelijk 1 ml, 5 ml, 10 ml en 20 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Cytarabine is uitsluitend bestemd voor intraveneus of subcutaan gebruik.

De verdunde oplossing moet een heldere, kleurloze oplossing zijn die geen zichtbare deeltjes vertoont.

Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend, in zoverre de oplossing en de verpakking dat toelaten.

Als de oplossing verkleurd blijkt te zijn of zichtbare deeltjes blijkt te bevatten, moet die worden weggegooid.

Cytarabine injectie kan worden verdund met steriel water voor injectie, glucose voor intraveneuze infusie (5% g/v) of natriumchloride voor intraveneuze infusie (0,9% g/v).

De compatibiliteitsstudie voor verdunning is uitgevoerd in polyolefine infusiezakken.

De concentratie waarmee de fysicochemische stabiliteit van cytarabine is aangetoond, is 0,04-4 mg/ml.

Wanneer er kristallisatie is opgetreden door blootstelling aan lage temperaturen, kunnen deze kristallen heropgelost worden door het product te verwarmen tot 55°C gedurende maximum 30 minuten terwijl het adequaat geschud wordt totdat de kristallen zijn opgelost. Laat afkoelen tot kamertemperatuur voor gebruik.

Na opening moet de inhoud van elke injectieflacon onmiddellijk worden gebruikt en mag die niet worden bewaard.

Infusievloeistoffen die cytarabine bevatten, moeten onmiddellijk worden gebruikt.

Richtlijnen voor het hanteren van cytotoxica

Toediening:

Moeten worden toegediend door of onder rechtstreeks toezicht van een bevoegde arts die ervaring heeft in het gebruik van chemotherapeutische middelen tegen kanker.

Bereiding (richtlijnen):

1. Chemotherapeutische middelen mogen voor toediening alleen worden bereid door beroepsdeskundigen die opgeleid zijn in het veilige gebruik van de bereiding.
2. Handelingen, zoals verdunning en overdracht in spuiten, mogen alleen in de daartoe bestemde ruimte worden uitgevoerd.
3. Het personeel dat deze procedures uitvoert, moet worden beschermd met geschikte kleding, handschoenen en oogbescherming.
4. Zwangere personeelsleden worden aangeraden geen handelingen uit te voeren met chemotherapeutische middelen.

Contaminatie:

- (a) In geval van contact met de huid of ogen, moet het getroffen gebied met een ruime hoeveelheid water of fysiologische zoutoplossing worden gespoeld. Een verzachtende crème kan worden gebruikt om het tijdelijke stekende gevoel in de huid te behandelen. Als de ogen getroffen zijn, moet een arts worden geraadpleegd.
- (b) In geval van morsen, moeten de gebruikers handschoenen aandoen en het gemorste materiaal opnemen met een spons die in die ruimte daartoe bestemd is. Spoel het gebied tweemaal met water. Doe alle oplossingen en sponzen in een plastic zak en verzegel die.

Verwijderen:

Sputten, verpakkingen, absorberend materiaal, oplossingen en alle andere gecontamineerde materialen moeten in een dikke plastic zak of een andere ondoordringbare verpakking worden gedaan en verbrand bij 1100°C.

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

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

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

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

RVG 109248

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 11 juni 2012
Datum van laatste hernieuwing: 10 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 14 januari 2021