

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cytarabine Accord 100 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml 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.

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 4 g cytarabine.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 5 g cytarabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Het product is een heldere, kleurloze oplossing met vrijwel geen neerslag.

pH: 7,0 – 9,5

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Een behandeling met cytarabine moet worden ingesteld door, of in overleg met, een arts die ruime ervaring heeft met behandelingen met cytostatica. Slechts algemene aanbevelingen kunnen gegeven worden, daar acute leukemie vrijwel uitsluitend met combinaties van cytostatica behandeld wordt.

Aanbevelingen voor de dosering kunnen worden gemaakt op basis van lichaamsgewicht (mg/kg) of op basis van lichaamsoppervlakte (mg/m²). 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 de lichaamsoppervlakte.

1. Inductie van remissie:

De dosering en het schema voor een inductietherapie verschillen naargelang de behandeling die wordt gebruikt.

a) Continue behandeling:

De volgende doseringsschema's zijn gebruikt voor continue behandeling bij inductie van remissie.

i) Snelle injectie – 2 mg/kg/dag is een oordeelkundige startdosis. Gedurende 10 dagen toedienen. Dagelijkse 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 via een infusie worden toegediend. Bij de meeste patiënten waren de resultaten van één uur durende infusies 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:

De volgende doseringsschema's zijn gebruikt voor intermitterende behandeling bij inductie van remissie.

i) 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.

ii) Cytarabine 100-200 mg/m²/24 uur, als continu infuus gedurende 5-7 dagen, alleen of in combinatie met andere cytostatica, waaronder bijvoorbeeld een anthracycline, werd gebruikt. Bijkomende cycli kunnen met een tussenperiode van 2-4 weken worden toegediend, totdat remissie wordt bereikt of totdat er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit.

2. Onderhoudstherapie:

De onderhoudsdosering en het onderhoudsschema verschillen naargelang de behandeling die wordt gebruikt.

De volgende doseringsschema's zijn gebruikt voor continue behandeling bij volgende inductie van remissie.

i) 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.

ii) Cytarabine werd ook toegediend bij doses van 100-200 mg/m², als continu infuus gedurende 5 dagen met maandelijkse tussenperiodes als monotherapie of in combinatie met andere cytostatica.

Hoge dosering:

Cytarabine wordt, onder strikt medisch toezicht, toegediend als monotherapie of in combinatie met andere cytostatica, **2-3 g/m²**, als intraveneus infuus, gedurende 1-3 uur elke 12 uur gedurende 2-6 dagen (in totaal 12 doses per cyclus). Een totale behandelingsdosis van 36 g/m² mag niet worden overschreden. De frequentie van behandelingscycli hangt af van de respons op de behandeling en van de hematologische en niet-hematologische toxiciteit. Raadpleeg ook voorzorgen bij gebruik (rubriek 4.4) voor de vereisten om de behandeling stop te zetten.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid bij zuigelingen is niet vastgesteld.

Patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis:

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis: De dosering moet worden verlaagd.

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

Ouderen:

Een therapie met een hoge dosis bij patiënten > 60 jaar dient slechts toegepast te worden na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen.

Wijze van toediening:

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Cytarabine Accord, oplossing voor injectie of infusie, is bedoeld voor intraveneuze infusie of injectie, of subcutane injectie.

Subcutane injectie wordt doorgaans goed verdragen en dit kan worden aanbevolen bij gebruik als onderhoudstherapie.

Cytarabine Accord 100 mg/ml mag niet intrathecaal worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Anemie, leukopenie en trombocytopenie van niet-maligne etiologie (b.v. beenmergaplasië); tenzij de arts van mening is dat een dergelijke behandeling het meest hoopvolle alternatief biedt voor de patiënt.

Degeneratieve en toxische encefalopathieën, vooral na het gebruik van methotrexaat of een behandeling met ioniserende stralen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik bij zuigelingen is niet vastgesteld.

Waarschuwingen

Cytarabine is een krachtige beenmergsuppressor. De behandeling dient voorzichtig te worden gestart bij patiënten met pre-existente geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie. Patiënten die dit geneesmiddel krijgen toegediend, hebben streng medisch toezicht nodig. Tijdens de beginperiode van de behandeling moeten bij deze patiënten dagelijks de leukocyten- en trombocytentellingen worden uitgevoerd. Het beenmerg moet regelmatig worden onderzocht nadat blasten uit het perifere bloed verdwenen zijn.

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

Anafylactische reacties zijn voorgekomen bij een behandeling met cytarabine. Er is één geval van anafylaxie gemeld die leidde tot een acute hart- en ademstilstand en die reanimatie vereiste. Dit kwam voor onmiddellijk na de intraveneuze toediening van cytarabine.

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 doseringsschema's van 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 pneumatoses cystoïdes intestinalis, leidend tot peritonitis; sepsis en leverabces; en longoedeem.

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

Voorzorgsmaatregelen

Patiënten die cytarabine krijgen toegediend, moeten nauwgezet worden gevolgd. Het is verplicht om de trombocytentellingen en leukocyten- en trombocytentellingen regelmatig uit te voeren. 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 cellen van minder dan 1000 per kubieke mm. Tellingen van de gevormde elementen in het perifere bloed kunnen blijven dalen nadat het gebruik van het geneesmiddel is stopgezet en bereiken de laagste waarden na geneesmiddelvrije tussenperiodes van vijf tot zeven dagen. Indien geïndiceerd moet de behandeling worden hervat wanneer duidelijke tekenen van herstel van het beenmerg aanwezig zijn (bij opeenvolgende onderzoeken van het beenmerg). Bij 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 gecontroleerd op 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 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.

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.

Patiënten met een pre-existente leverfunctiestoornis

Zowel de lever- als de nierfunctie moeten tijdens een behandeling met cytarabine worden opgevolgd. Bij patiënten met een pre-existente leverfunctiestoornis mag cytarabine alleen maar met uiterste voorzichtigheid worden toegediend.

Het beenmerg en de lever- en nierfunctie moeten regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die cytarabine toegediend krijgen.

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

Vaccins/immunosuppressieve effecten/verhoogde vatbaarheid voor infecties.

Toediening van levende of verzwakte levende vaccins aan patiënten met immunodeficiëntie als gevolg van chemotherapeutische stoffen zoals cytarabine, kan tot ernstige of fatale infecties leiden. Vaccinatie met een levend vaccin moet vermeden worden bij patiënten die cytarabine krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins mogen wel gegeven worden, hoewel de reactie op dergelijke vaccins verminderd kan 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.

Een gelijktijdige transfusie van granulocyten moet worden vermeden, omdat ernstige respiratoire insufficiëntie is gemeld.

Gevallen van cardiomyopathie met de dood tot gevolg zijn gemeld na een therapie met een experimentele hoge dosis cytarabine in combinatie met cyclofosfamide, wanneer gebruikt bij de preparatie van een beenmergtransplantatie.

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.

Digoxine

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.

Gentamicine

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.

Het gebruik van cytarabine alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve middelen

Door de immunosuppressieve werking van cytarabine, kunnen virale, bacteriële, schimmel-, parasitaire of saprofytische infecties optreden, op elke plek in het lichaam,

geassocieerd met het gebruik van cytarabine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva na toediening van immunosuppressieve middelen 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.

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. Vrouwen dienen tijdens en gedurende 6 maanden na de beëindiging van de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

Borstvoeding

Dit product dient niet te worden toegediend aan patiënten die zwanger zijn of aan moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd ter beoordeling van de reproductietoxiciteit van cytarabine. Bij patiënten die met cytarabine worden behandeld, vooral in combinatie met de alkylerende middelen, kan gonadale suppressie optreden met amenorroe of azoöspermie tot gevolg. Doorgaans blijken deze effecten verband te houden met de dosis en de duur van de behandeling en zijn ze mogelijk onomkeerbaar (zie rubriek 4.8). Aangezien cytarabine mutageen kan zijn, wat tot beschadigde chromosomen kan leiden in de spermatozoa bij de mens, moet mannen die met cytarabine behandeld worden en hun partner aangeraden worden om een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling.

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

Cytarabine heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

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 afgeraden om dergelijke activiteiten te ondernemen als zij een effect ervaren.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met cytarabinetherapie:

De frequenties zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen van cytarabine zijn dosisafhankelijk. De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale bijwerkingen. Cytarabine is toxisch voor het beenmerg en veroorzaakt hematologische bijwerkingen.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: Sepsis (immunosuppressie), cellulitis op de injectieplaats

Niet bekend: Pneumonie, leverabces

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Soms: Lentigo

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: Anemie, megaloblastose, leukopenie, trombocytopenie

Niet bekend: Verminderd aantal reticulocyten

De ernst van deze bijwerkingen is afhankelijk van de dosis en het toedieningsschema. Cellulaire veranderingen in de morfologie van beenmerg- en bloeditstrijkjes kunnen worden verwacht.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Anafylaxie

Niet bekend: Allergisch oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: Anorexie, hyperurikemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Bij hoge doses cerebellaire of cerebrale invloed met verslechtering van het bewustzijn, dysartrie, nystagmus

Soms: hoofdpijn, perifere neuropathie

Niet bekend: Neurale toxiciteit, neuritis, duizeligheid

Oogaandoeningen:

Vaak: Reversibele hemorragische conjunctivitis (fotofobie, branderig gevoel, verstoord gezichtsvermogen, verhoogde traanproductie), keratitis

Niet bekend: Conjunctivitis (kan zich voordoen met uitslag)

Hartaandoeningen:

Soms: Pericarditis

Zeer zelden: Aritmie

Niet bekend: sinusbradycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: Pneumonie, dyspneu, keelpijn

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: Dysfagie, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, ontsteking of ulceratie van de mond / anus

Soms: Oesofagitis, ulceratie van de slokdarm, pneumatosis cystoides intestinalis, necrotiserende colitis, peritonitis

Niet bekend: Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Reversibele effecten op de lever met verhoogde leverenzymwaarden

Soms: Geelzucht

Niet bekend: Leverfunctiestoornis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Reversibele bijwerkingen op de huid zoals erytheem, bulleuze dermatitis, urticaria, vasculitis, alopecia

Soms: Ulceratie van de huid, pruritus

Zeer zelden: Neutrofiele eccriene hidradenitis

Niet bekend: Vorming van sproetjes, uitslag, palmoplantaire erythrodysesthesie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: Myalgie, arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: Nierfunctiestoornis, urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Koorts, tromboflebitis op de injectieplaats

Soms: Pijn op de borst

Cytarabine (Ara-C)-syndroom (Immuno-allergisch effect):

Koorts, myalgie, botpijn, af en toe pijn op de borst, exantheem, conjunctivitis en misselijkheid kunnen 6-12 uur na aanvang van de behandeling optreden. Corticosteroiden kunnen worden overwogen als profylaxe en behandeling. Als ze doeltreffend zijn, kan de behandeling met cytarabine worden voortgezet.

Bijwerkingen ten gevolge van een behandeling met een hoge dosis cytarabine, andere dan die zijn waargenomen met de gebruikelijke doses, zijn onder meer de volgende:

Hematologische toxiciteit:

Waargenomen als uitgesproken pancytopenie die 15-25 dagen kan duren met ernstigere beenmergplasie dan die bij gebruikelijke doses is waargenomen.

Infecties en parasitaire aandoeningen: Sepsis, leverabces.

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. Na behandeling met hoge doses zijn ook perifere motorische en sensorische neuropathieën gemeld. 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 reversibel.

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.

Toxiciteit van cornea en tunica conjunctiva::

Een reversibele laesie van de cornea en hemorragische conjunctivitis zijn gemeld. Deze fenomenen kunnen worden voorkomen of verminderd door instillatie, eenmaal per dag, van corticosteroid-oogdruppels.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Huiduitslag leidend tot desquamatie, alopecia.

Virale, bacteriële, parasitaire, schimmel- of saprofyteninfecties op elke plaats in het lichaam kunnen samengaan met het gebruik van cytarabine, alleen of in combinatie met andere farmaca met immunosuppressieve eigenschappen, na het toedienen van immunosuppressieve doses die de cellulaire of humorale immuniteit beïnvloeden. Deze infecties kunnen mild zijn, maar ook ernstig.

Er is een cytarabinesyndroom beschreven. Het wordt gekenmerkt door koorts, myalgie, botpijn, soms pijn op de borst, maculo-papuleuze uitslag, conjunctivitis en malaise. Dit syndroom treedt meestal op 6 tot 12 uur na toediening van het geneesmiddel. Corticosteroïden zijn bij de behandeling of preventie van dit syndroom doeltreffend gebleken. Als de symptomen van het syndroom zo ernstig zijn dat behandeling ervan nodig wordt geacht, moet het gebruik van corticosteroïden alsook de voortzetting van de behandeling met cytarabine worden overwogen.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vooraf 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.

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Klinische tekenen zoals bij longoedeem/ARDS kunnen zich ontwikkelen, vooral bij een behandeling met een hoge dosis. De reactie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een letsel van de capillairen in de alveoli. Het is moeilijk de frequenties te evalueren (vermeld als 10-26% in diverse publicaties), aangezien de patiënten meestal recidief vertoonden waarbij ook andere factoren tot deze reacties hebben kunnen geleid.

Andere:

Na een behandeling met cytarabine zijn cardiomyopathie en rhabdomyolyse gemeld. Er is één geval van anafylaxie gemeld die leidde tot een hart- en ademstilstand en die reanimatie vereiste. Dit kwam voor onmiddellijk na de intraveneuze toediening van cytarabine.

De gastro-intestinale bijwerkingen zijn minder als cytarabine in de vorm van een infuus wordt toegediend. Lokale glucocorticoïden worden aanbevolen als profylaxe van hemorragische conjunctivitis.

Amenorroe en azoöspermie (zie rubriek 4.6)

Cytarabine wordt niet aanbevolen voor intrathecaal gebruik; maar bij een dergelijk gebruik zij de volgende bijwerkingen gemeld. Te verwachten systemische reacties: beenmergdepressie, misselijkheid, braken. Ernstige toxiciteit van het ruggenmerg die zelfs leidde tot quadriplegie en paralyse, necrotiserende encefalopathie, blindheid en andere geïsoleerde neurotoxiciteiten zijn zelden gemeld.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum. De aanbevolen behandeling bij overdosering omvat het volgende: Stopzetting van de behandeling, gevolgd door behandeling van de beenmergdepressie, met inbegrip van transfusie van volledig bloed of trombocyten en antibiotica, indien nodig. Twaalf doses van 4,5 g/m² met een i.v. infuus over een periode van één uur elke 12 uur leidt tot irreversibele en fatale toxiciteit van het centrale zenuwstelsel.

Cytarabine kan door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pyrimidine-analoog
ATC-code: L01BC01

Cytarabine, een pyrimidine-nucleoside-analoog, is een antineoplastisch middel dat de synthese van desoxyribonucleïnezuur remt, specifiek in de S-fase van de celcyclus. 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 via zijn actieve trifosfaatmetabool arabinofuranosylcytosine-trifosfaat ARA-CTP, hoewel de remming van cytidylische kinasen en verwerking van de stof tot nucleïnezuren ook een rol kunnen spelen bij zijn cytostatische en cytocidale werking.

Behandelschema's met een hoge dosis cytarabine kunnen de resistentie overwinnen van leukemiecellen die niet langer reageren op de gebruikelijke doses. Bij deze resistentie blijken diverse mechanismen een rol te spelen:

Kwantitatieve verhogingen van het substraat

Verhoging van de intracellulaire pool van ARA-CTP, aangezien er een positief verband bestaat tussen de intracellulaire retentie van ARA-CTP en het percentage van cellen in de S-fase.

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 niet-actieve gedeamineerde product, arabinofuranosyl-uracil (ARA-U). 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 al 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

Er zijn geen preklinische gegevens die van belang zijn voor de voorschrijvende arts die een toegevoegde waarde zouden hebben voor wat al in andere rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken wordt vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 400
Trometamol (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheid met: carbenicillinenatrium, cefalotinenatrium, gentamicinesulfaat, heparinenatrium, hydrocortisonnatriumsuccinaat, gewone insuline, methotrexaat, 5-fluorouracil, nafcillinenatrium, oxacillinenatrium, penicilline G natrium (benzylpenicilline), methylprednisolonnatriumsuccinaat en 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 met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon:

2 jaar

Na eerste opening:

Na de eerste opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond in natriumchloride voor injectie (0,9% w/v) en dextrose voor injectie (5% w/v) voor maximaal 24 uur bij een temperatuur beneden 25°C en voor maximaal 72 uur bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden en dienen in het algemeen niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 1 ml

Oplossing voor injectie in een heldere, glazen injectieflacon (type I) van 2 ml, afgesloten met een grijze, rubberen stop van 13 mm en een transparante, blauwe aluminium flip-off dop van 13 mm/blauwe aluminium flip-off dop van 13 mm.

Voor 5 ml

Oplossing voor injectie in een heldere, glazen injectieflacon (type I) van 5 ml, afgesloten met een grijze, rubberen stop van 20 mm en een transparante, blauwe aluminium flip-off dop van 20 mm/blauwe aluminium flip-off dop van 20 mm.

Voor 10 ml

Oplossing voor injectie in een heldere, glazen injectieflacon (type I) van 10 ml, afgesloten met een grijze, rubberen stop van 20 mm en een transparante, blauwe aluminium flip-off dop van 20 mm/blauwe aluminium flip-off dop van 20 mm.

Voor 20 ml

Oplossing voor injectie in een heldere, glazen injectieflacon (type I) van 20 ml, afgesloten met een grijze, rubberen stop van 20 mm en een blauwe aluminium flip-off dop van 20 mm.

Voor 40 ml

Oplossing voor injectie in een heldere, glazen injectieflacon (type I) van 50 ml, afgesloten met een grijze, rubberen stop van 20 mm en een blauwe aluminium flip-off dop van 20 mm.

Voor 50 ml

Oplossing voor injectie in een heldere, glazen injectieflacon (type I) van 50 ml, afgesloten met een grijze, rubberen stop van 20 mm en een violette aluminium flip-off dop van 20 mm.

Verpakkingsgrootten:

1 × injectieflacon van 1 ml, 5 x flacon van 1 ml
1 × injectieflacon van 5 ml, 5 x flacon van 5 ml
1 × injectieflacon van 10 ml
1 x injectieflacon van 20 ml
1 x injectieflacon van 40 ml
1 x injectieflacon van 50 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Als de oplossing verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat, moet deze worden weggegooid.

Na opening moet de inhoud van elke injectieflacon onmiddellijk worden gebruikt. Gooi al het niet-gebruikte geneesmiddel weg.

Gewoonlijk wordt water voor injectie, 0,9% w/v fysiologische zoutoplossing of 5% w/v dextrose gebruikt als infusievloeistof voor cytarabine (zie rubriek 6.3). Cytarabine Accord, oplossing voor injectie of infusie mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

Richtlijnen voor het hanteren van cytotoxica

Toediening:

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

Bereiding

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

Verwijdering en contaminatie

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

Om de materialen te vernietigen, moeten ze in een afvalzak voor risicovol afval (voor cytotoxica) worden gedaan en verbrand bij 1100 °C. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Als het product wordt gemorst, moet de toegang tot het betroffen gebied worden beperkt en moeten afdoende persoonlijke beschermingsmiddelen worden gedragen, waaronder handschoenen en een veiligheidsbril. Beperk de verspreiding van het middel en veeg het gebied schoon met absorberend papier/materiaal. Gemorste vloeistof kan ook worden behandeld met 5% natriumhypochloriet. Het gebied waar het product op is gemorst, moet met ruime hoeveelheden water worden gereinigd. Plaats het vervuilde materiaal in een lekbestendige afvalzak voor cytotoxica en verbrand het bij 1100 °C.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 112666

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2013

Datum van verlening van de vergunning: 16 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 12 november 2020