SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml
Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml
Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml: bevat 20 mg cytarabine per ml.
Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml en Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml bevatten 100 mg cytarabine per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml: injectievloeistof voor intraveneuze, subcutane en intrathecale toediening.
Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml en Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml: concentraat voor oplossing voor infusie voor intraveneuze en subcutane toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LAGE-DOSIS-THERAPIE:
Cytarabine kan worden toegepast bij de behandeling van acute lymfocytaire en myeloïde leukemie bij volwassenen en kinderen.
Cytarabine kan afzonderlijk worden gebruikt of in combinatie met andere chemotherapeutica; de beste resultaten worden dikwijls verkregen met combinatietherapie. Remissies geïnduceerd door cytarabine die niet werden gevolgd door onderhoudstherapie waren kortstondig.
Bij centraal zenuwstelsel lokalisatie van leukemie wordt cytarabine alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen (methotrexaat, hydrocortison natriumsuccinaat) intrathecaal aangewend voor profylaxe of behandeling.

HOGE-DOSIS-THERAPIE:
Cytarabine, in hoge dosering meer dan 1 g/m² kan worden toegepast bij de behandeling van patiënten met:
- acute leukemie, die refractair is voor lagere dosis cytarabine
- leukemierecidief na eerdere remissie op chemotherapie
- secundaire, door cytostatica en/of bestraling geïnduceerde leukemie
- non-Hodgkin-lymfoom met hoge maligniteits graad (zoals lymfoblastair non Hodgkin lymfoom en Burkitt type non Hodgkin lymfoom.

Cytarabine in hoge dosering (2-3 g/m²) dient slechts te worden toegepast in gespecialiseerde klinieken, door artsen die ruime ervaring hebben met chemotherapie en beschikken over voldoende mogelijkheden voor ondersteunende behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cytarabine dient slechts te worden toegepast in gespecialiseerde klinieken, door artsen die ruime ervaring hebben met chemotherapie en beschikken over voldoende mogelijkheden voor ondersteunende behandeling.
Cytarabine is oraal niet actief. De dosering en de toedieningswijze is afhankelijk van het te volgen behandelingsschema.

LAGE-DOSIS-BEHANDELING:
Cytarabine kan zowel intraveneus (per infuus of per injectie) als subcutaan worden gegeven.
Snelle intraveneuze toediening van cytarabine wordt beter verdragen dan continue infusie van eenzelfde dosis.
Dit hangt samen met de snelle inactiviteit van het geneesmiddel en tengevolge van de snelle toediening, het kortdurend blootstellen van normale en neoplastische cellen aan significante spiegels van het geneesmiddel.
Alvorens een chemotherapie met lage dosering in te stellen, moet de arts op de hoogte zijn van de betreffende vakliteratuur, ongewenste nevenwerkingen, voorzorgsmaatregelen, contra-indicaties en waarschuwingen in verband met de in het therapieprogramma opgenomen geneesmiddelen.
Cytarabine kan als enkelvoudig geneesmiddel worden toegepast of in combinatie met andere cytostatica en soms corticosteroïden.

Aanvangstherapie:
Tweemaal per dag, een startdosis van 100 mg/m² gedurende 7-10 dagen, vrijwel steeds gecombineerd met andere oncolytica (cytostatica).

Onderhoudstherapie:
Subcutane injectie: 100 mg/m² lichaamsoppervlakte, één of tweemaal per week.
In de praktijk kunnen ook andere doseringsschema's worden gebruikt.

Intrathecale injectie:
Wordt toegepast bij centraal zenuwstelsel lokalisatie van leukemie.
De gebruikelijke dosering varieert van 5 mg/m² tot 75 mg/m² lichaamsoppervlakte.
De toedieningsfrequentie varieert van 1 maal per dag gedurende 4 dagen tot 1 maal per dag per 4 dagen. De meest frequent gebruikte dosering is 30 mg/m², 1 maal per 4 dagen tot de cerebrospinale vloeistof geen verhoogd aantal maligne cellen meer bevat.
Voor intrathecale toediening dient 0,9% natriumchloride zonder conserveermiddel als diluent te worden gebruikt. Enkel Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml mag zonder voorafgaandelijke verdunning intrathecaal toegediend worden.

HOGE-DOSIS-THERAPIE:
Alvorens een chemotherapie met hoge dosering in te stellen, moet de arts op de hoogte zijn van de betreffende vakliteratuur, ongewenste nevenwerkingen, voorzorgsmaatregelen, contra-indicaties en waarschuwingen in verband met alle in het therapieprogramma opgenomen geneesmiddelen.
Cytarabine 2-3 g/m² geïnfuseerd over 1-3 uur om de 12 uur, gedurende 2-6 dagen.
NB. Cytarabine kan eveneens worden gebruikt in combinatie met andere cytostatica, zoals vb. l-asparaginase en doxorubicine.
Wanneer een behandeling met hoge dosis cytarabine wordt ingesteld, mag GEEN gebruik worden gemaakt van een oplosmiddel dat benzylalcohol bevat, zie rubriek 4.4.
0,9% natriumchloride of glucose 5% zonder conserveermiddel kunnen worden gebruikt als diluent.

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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Anemie, leukopenie en trombocytopenie met een niet-kwaadaardige oorzaak (bv. beenmergaplasie), tenzij de voordelen opwegen tegen het risico.
- Degeneratieve en toxische encefalopathieën, vooral na het gebruik van methotrexaat of een behandeling met ioniserende stralen.
- Lactatie (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ALGEMEEN:
Cytarabine is een cytotoxisch product, daarom dienen patiënten welke met cytarabine worden behandeld, onder strenge controle te staan.

Cytarabine mag enkel gebruikt worden onder continue toezicht van een arts die ervaring heeft met behandelingen met cytotoxische agentia.

Tumorlysissyndroom: Hyperuricemie als resultaat van de lyse van neoplastische cellen kan optreden bij patiënten die cytarabine toegediend krijgen; urinezuur concentraties in het bloedserum dienen gecontroleerd te worden en ondersteunende en farmacologische maatregelen dienen beschikbaar te zijn omdat het noodzakelijk kan zijn om dit probleem onder controle te brengen.

Hematologische Effecten: Cytarabine is een krachtige beenmergsuppressor. Bij patiënten met voorafbestaande geneesmiddelgebonden beenmergsuppressie moet de behandeling voorzichtig worden ingesteld. Na verdwijning van de blasten uit het perifeer bloed moet het beenmerg frequent worden onderzocht.

De instelling moet beschikken over de nodige uitrusting voor de behandeling van de mogelijk fatale complicaties van beenmergsuppressie (infectie als gevolg van granulocytopenie en andere stoornissen van het afweermechanisme, en hemorragie volgend op een trombocytopenie).

De behandeling wordt liefst onderbroken of gewijzigd wanneer de geneesmiddelgebonden beenmergremming de bloedplaatjes tot minder dan 50.000 heeft doen dalen of de polymorfkernige granulocyten beneden 1000/mm^3 liggen. Het aantal bloedlichaampjes in het perifeer bloed kan na stopzetting van het geneesmiddel blijven dalen en de laagste waarden bereiken na 5 tot 7 dagen. Indien hervatting van de behandeling aangewezen is, deze slechts herbeginnen wanneer tijdens opeenvolgende beenmergstudies duidelijke tekens van beenmergherstel worden opgemerkt. Om de behandeling verder te zetten dient er niet gewacht te worden op het terugkeren van normale bloedwaarden.

Anafylactische reacties werden zeldzaam gerapporteerd na toediening van cytarabine (zie rubriek 4.8).

Snelle intraveneuze toediening van cytarabine wordt beter verdragen dan continue infusie van eenzelfde dosis

Lever- en/of nierfunctie: Aangezien een belangrijk deel van de toegediende cytarabine in de lever wordt afgebroken, moet het geneesmiddel met voorzichtigheid en in een lagere dosis worden gegeven aan patiënten met leverfunctiestoornissen. Dezelfde voorzorgsmaatregel moet worden genomen bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Bij snelle toediening van aanzienlijke intraveneuze doses zijn de patiënten vaak misselijk en gebeurt het dat zij gedurende verschillende uren na de injectie braken. Bij infusie van het geneesmiddel zijn deze verschijnselen daarentegen minder ernstig.

Conventionele-dosis-therapie:
Abdominale pijn (peritonitis) en een guaiac positieve colitis, met een concomitante neutropenie en thrombocytopenie, werden gemeld bij patiënten die met de gebruikelijke doses cytarabine in associatie met andere geneesmiddelen behandeld werden. Een niet-operatieve medische behandeling volstond voor deze patiënten.

Kinderen met acute myeloïde leukemie, bij wie in associatie met een aantal andere geneesmiddelen intrathecaal en intraveneus gebruikelijke doses cytarabine werden toegediend, vertoonden in een later stadium een progressief opstijgende verlamming met de dood tot gevolg.

De veiligheid van dit geneesmiddel werd niet aangetoond bij kinderen.

Zowel bij mannelijke als bij vrouwelijke patiënten in de geslachtsrijpe leeftijd dienen contraceptieve maatregelen te worden genomen tijdens en tot 6 maanden na de cytarabine therapie.
Bij blootsteling tijdens de bereiding zijn geen nadelige effecten waargenomen. Lichte oogirritatie is mogelijk.
Herhaald of voortdurend contact met de huid kan tot irritatie leiden. Na toevallig contact dient de betrokken huidstreek overvloedig te worden gewassen met zeep en water.

Hoge-dosis-therapie:
De behandeling met hoge dosis cytarabine gaat gepaard met veel ernstigere bijverschijnselen dan die worden gezien bij toepassen van de lagere dosis (100-200 mg/m²/12 uur). Bij iedere behandeling van een patiënt met acute leukemie zal onvermijdelijk een sterke beenmergdepressie, gedurende 2 tot 3 weken ontstaan.
Controle van het aantal trombocyten en granulocyten in het bloed is noodzakelijk voor het instellen van een ondersteunende behandeling. Bovendien moeten de lever- en nierfunctie en het urinezuurmetabolisme worden gecontroleerd, terwijl er grote aandacht moet worden geschonken aan het risico van gastro-intestinale, neurologische en oogtoxiciteit.
Deze bijwerkingen, bekend bij de lagere dosering, ontstaan in hoge mate bij toepassing van de hoge dosering.
Patiënten, behandeld met hoge doses cytarabine, moeten worden onderzocht voor neuropathieën, daar een wijziging van het dosisschema soms nodig is om irreversibele neurologische afwijkingen te vermijden, die zeldzaam werden gerapporteerd.
Ter voorkoming van door hoge doses cytarabine geïnduceerde conjunctivitis kunnen profylactisch corticosteroid-oogdruppels gebruikt worden.

Een ernstige en soms fatale longtoxiciteit, “adult respiratory distress syndrome” en een longoedeem zijn opgetreden na toedieningsschema’s met hoge doses cytarabine. Bij de behandeling van een recidief van leukemie is er melding gemaakt van een “acute respiratory distress syndrome”, met een snelle progressie naar longoedeem en een röntgenologisch aantoonbare cardiomegalie na het toedienen van een experimentele hoge dosis cytarabine.

Bij patiënten die met een experimentele hoge dosis cytarabine en cyclofosfamide bij beenmergtransplantatie werden behandeld is er melding gemaakt van een toename van cardiomyopathie met een fataal beloop. Het schema kan hierbij een rol spelen.

Na consolidatie met hoge doses cytarabine, daunorubicine en asparaginase ontwikkelden volwassen patiënten met acute nonlymfoblastenleukemie een perifere, motorische en sensoriële polyneuropathie.

Het risico op toxiciteit van het CZS neemt toe als de behandeling met hoge dosis cytarabine gegeven wordt aan patiënten die voorafgaand CZS behandeling kregen onder vorm van intrathecale chemotherapie of radiotherapie.

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

Bij een hoge-dosistherapie geen verdunningsmiddelen met benzylalcohol gebruiken.

Immunosuppressieve effecten/Verhoogde gevoeligheid voor infecties
De toediening van levende of verzwakte levende vaccins aan patiënten die door chemotherapeutica zoals cytarabine immunogecompromitteerd werden, kan ernstige of fatale infecties veroorzaken. Vaccinatie met een levend vaccin moet bij patiënten onder cytarabine vermeden worden. Gedode en geïnactiveerde vaccins mogen toegediend worden; de respons op deze vaccins kan nochtans verminderd zijn.

Hulpstof met bekend effect
Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml,
Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml en 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. dat ze in wezen ‘natriumvrij’ zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer cytarabine wordt gecombineerd met andere oncolytica, myelosuppressiva of bestralingstherapie, kan de cytotoxische en immunosuppressieve werking van die middelen soms worden verhoogd. Aanpassingen van de dosering kunnen nodig zijn.

Cytarabine wordt meestal toegepast in combinatie met andere geneesmiddelen. Interacties met voedsel of met licht zijn niet waargenomen.

Reversibele daling van de steady-state plasma-digoxine-concentratie en de renale glycoside-uitscheiding werd vastgesteld bij patiënten die bèta-acetyldigoxine toegediend kregen samen met een chemotherapiebehandeling met cyclofosfamide, vincristine en prednison, met of zonder cytarabine of procarbazine. De digoxinespiegel moet nauwgezet worden gecontroleerd tijdens de behandeling met cytostatica. Er werd geen wijziging vastgesteld van de steady-state digitoxine-plasmaconcentratie. Het gebruik van digitoxine kan bij deze patiënten als alternatief worden overwogen.

Uit een in vitro interactiestudie met gentamicine en cytarabine bleek een cytarabine gebonden antagonisme voor de gevoeligheid van K. pneumoniae stammen te bestaan. Daarom is het soms nodig de anti-bacteriële behandeling te herzien bij patiënten die met cytarabine worden behandeld en bij wie een K. pneumoniae infectie niet snel genoeg reageert op de behandeling met antibiotica.

Eén patiënt vertoonde tijdens een behandeling met cytarabine klinische symptomen die mogelijk wezen op een verminderde werking van fluorocytosine, mogelijk een gevolg van een competitieve inhibitie van de opname. Fluorocytosine mag niet gelijktijdig toegediend worden met cytarabine

aangezien werd aangetoond dat de therapeutische efficiëntie van fluorocytosine op die manier teniet wordt gedaan.

Cytotoxische antibiotica: verhoogde toxiciteit kan mogelijk optreden bij gelijktijdig gebruik van cytarabine en idarubicine.

In klinische studies en in in-vitro experimenten is aangetoond dat het gebruik van fludarabine in combinatie met cytarabine mogelijk de intracellulaire concentratie en blootstelling aan Ara-CTP (een actieve metaboliet van cytarabine) in leukemiecellen verhoogt. Plasmaconcentraties van Ara-C en de eliminatie van Ara-CTP werden niet beïnvloed.

Door de immunosuppressieve werking van cytarabine kunnen virale, bacteriële, schimmel-, parasitaire of saprofytische infecties op elke plek van het lichaam voorkomen en geassocieerd worden met het gebruik van cytarabine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva na immunosuppressieve doses die een effect hebben op de cellulaire of humorale immuniteit. Deze infecties zijn soms mild, maar kunnen ook ernstig en in sommige gevallen fataal zijn.

Methotrexaat:

Er is een verhoogd risico op encefalopathie door een farmacodynamische interactie tussen cytarabine en methotrexaat (zie ook sectie 4.3).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Contraceptie bij mannen en vrouwen
Adviseer vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis met cytarabine, vanwege de kans op genotoxiciteit.
Adviseer mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis met cytarabine, vanwege de kans op genotoxiciteit,

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van cytarabine tijdens de zwangerschap bij de mens. Er zijn meldingen van ernstige congenitale afwijkingen na gebruik in het eerste trimester. Ook is er melding gemaakt van vroeggeboorte en/of een laag geboortegewicht. In dierexperimentele studies is na toediening van cytarabine teratogeniteit en andere reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3).
Op grond van de resultaten uit dierstudies, humane case reports en het werkingsmechanisme van de stof wordt het gebruik van Cytarabine tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, ontraden. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de ongeborene.

Borstvoeding
Het is niet bekend of cytarabine in moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de aard van dit geneesmiddel en omdat cytarabine verantwoordelijk kan zijn voor ernstige bijwerkingen bij de neonaat, dient het geven van borstvoeding gestaakt te worden tijdens de behandeling met Cytarabine en gedurende ten minste een week na de laatste dosis (Zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd om de reproductieve toxiciteit van cytarabine te beoordelen. Gonadale suppressie, die leidt tot amenorroe of azoöspermie, kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met cytarabine, zeker in combinatie met alkylerende middelen. Over het algemeen lijken deze effecten verband te houden met de dosis en de therapieduur en kunnen ze onomkeerbaar zijn. Aangezien cytarabine mutageen kan zijn, wat tot beschadigde

chromosomen kan leiden in de menselijke spermatozoa, moet mannen die behandeld worden met cytarabine en hun partner worden aangeraden om een betrouwbaar anticonceptiemiddel te gebruiken

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij het incidenteel optreden van braken, duizeligheid, oogklachten en bij hoge-dosis-therapie cerebrale en cerebellaire dysfunctie, wordt het besturen van voertuigen of bedienen van machines ontraden (zie rubriek 4.8).
De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan verstoord zijn bij patiënten die chemotherapie krijgen. Deze patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd en geadviseerd te worden om zulke taken te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Cytarabine wordt gerangschikt onder de anti-metabolieten. Zijn werking steunt op remming van DNA-synthese, waarbij ara-CTP in het DNA wordt opgenomen. Bijgevolg wordt de mogelijkheid van mutagene en carcinogene effecten erkend.
Bij in cultuur gebrachte cellen van knaagdieren veroorzaakte cytarabine uitgebreide chromosoombeschadiging met inbegrip van chromatinebreuken en maligne transformatie. Vanuit deze vaststelling kan worden besloten dat dit middel een carcinogeen potentieel kan hebben bij de mens.

De belangrijkste bijwerkingen van cytarabine zijn hematologisch van aard; deze effecten blijken meer uitgesproken te zijn na hoge dosis en continue infusie; de ernst is afhankelijk van de dosis van het geneesmiddel en het toedieningsschema. De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale bijwerkingen.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel met bijwerkingen (behandeling met lage-dosis-therapie en hoge-dosis-therapie)

Systeem/ Orgaan klassen volgens gegevensbank MedDRA	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Cellulitis Sepsis	Pneumonie			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Hematologische toxiciteit Myelosuppressie					Febriele neutropenie

	**† Megaloblastose Reticulocytopenie Leucopenie (inclusief neutropenie) † Trombocytopenie † Anemie† Klinische gevolgen van myelo-suppressie, inclusief koorts, infecties (viraal, bacterieel, schimmel, parasitair of saprofytisch)* † Bloeding†					
Immuun-systeem-aandoeningen			Allergisch oedeem	Anafylactische reactie		
Voedings- en stofwisselings-Stoornissen		Anorexia			Hyperuricemie (als gevolg van lysis van neoplastische cellen) †	
Psychische stoornissen					Persoonlijk-heidsstoornis	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid Neuritis Zenuw-toxiciteit en pijn	Hoofdpijn Perifere neuropathie† Paraplegie bij intrathecale toediening	Ernstige toxicieit van het ruggemerg ** Necrotiserende encefalo-pathie** Tetraplegie en	Cerebrale en cerebellaire dysfunctie (gewoonlijk reversibel)****	Neurotoxi-citeitsuitslag

				verlamming**† Neuro-toxiciteit** Neuropathie†, Neurologische afwijkingen† Slaperigheid Coma		
Oogaandoeningen		Conjuctivitis† reversibele conjuctivitis met bloedingen (fotofobie, branden, visuele verstoring, toegenomen lacrimatie) † Keratitis		Blindheid**	Reversibele corneale toxiciteit	
Hart aandoeningen		Cardio-myopathie†			pericarditis Hartritme-stoornis	Sinusbradycardie
Bloedvat aandoeningen				Vasculitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Dyspneu Keelpijn		Longoedeem† Respiratory distress syndrome† Alveolair oedeem Interstitiele	

					longafwijkingen Acute of subacute respiratoire insufficientie†	
Maagdarmstelsel aandoeningen	Misselijkheid**† Braken**† (treedt meer op bij snelle IV toediening)	Dysfagie Diarree Orale/anale ontsteking of ulceratie	Buikpijn† Oesophagitis Oesophageale ulceratie Pancreatitis Gastro-intestinale bloeding	Enterocolitis, necrotiserend en neutropenisch†	Ernstige gastrointestinale ulceratie waaronder pneumatosis cystoides intestinales peritonitis Peritonitis†	
Lever- en galaandoeningen		Leverdysfunctie Geelzucht Reversibele bijwerkingen op de lever met toegenomen enzymegehaltes		Leverbeschadiging met hyperbilirubinemie	Leverabcess	
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag	Reversibele bijwerkingen op de huid, zoals erytheem, bulleuze dermatitis, urticaria, vasculitis, alopecia Huidulceratie Huidschilfering Irritatie	Pijnlijke roodheid en blaarvorming op handen en voetzolen Pruritus Lentigo		Neutrofiele eccriene hidradenitis	Bloedingen van de huid

		Sproetvorming				
Skeletspier stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Gewrichts-pijn	Myalgie		Cytarabine syndroom (immuno-allergeen effect)***	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie Nierfalen Nier-dysfunctie†				
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats stoornissen	koorts	Pijn in borstkas Tromboflebitis op de toedienings-plaats Mucosale bloeding				Irritatie of sepsis op de toedienings-plaats
Onderzoeken	Afwijkend beenmergbiopt Afwijkend testresultaat bloeduitstrijkje					

† zie rubriek 4.4

*op elke plaats in het lichaam, kan geassocieerd zijn met het gebruik van alleen cytarabine of in combinatie met andere immunosuppresieve middelen als gevolg van immunosuppresieve doses die effect hebben op de cellulaire of humorale immuniteit. Deze infecties kunnen mild maar ook ernstig zijn.

** additioneel geassocieerd met intrathecaal en hoge dosis gebruik van cytarabine

*** gekarakteriseerd door koorts, myalgie, botpijn, ocassionele pijn in de borstkas, exantheem, maculopapulaire uitslag, conjunctuvitis, misselijkheid en malaise. Het treedt meestal 6 tot 12 uur na toediening op. Het is aangetoond dat corticosteroïden heilzaam zijn bij de behandeling of preventie van dit syndroom. Als de symptomen van dit syndroom ernstig zijn, terwijl de behandeling wel voortgezet dient te worden, kan men overwegen om naast cytarabine corticosteroïden te gebruiken.

**** bij hoge doses treedt dit vaak op met verslechtering van het bewustzijnsniveau, dysartrie, nystagmus.

Bijwerkingen veroorzaakt door hoge-dosisbehandeling met cytarabine, andere dan diegene die gezien worden bij gebruikelijke doses omvatten:

Na hoge-dosisbehandelingen (2-3 g/m²) met cytarabine werd een ernstige en soms fatale toxiciteit opgemerkt van het CZS, het maagdarmkanaal en het ademhalingsstelsel, verschillend van die opgemerkt bij gebruikelijke behandelingen met cytarabine

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen:

Na behandeling met hoge doses cytarabine treden bij 8 tot 37% van de behandelde patiënten symptomen op van cerebrale of cerebellaire stoornissen, zoals persoonlijkheidsveranderingen, verminderde alertheid, dysartrie, ataxie, tremor, nystagmus, hoofdpijn, verwardheid, somnolentie, duizeligheid, coma, toevallen etc. De incidentie bij ouderen (> 55 jaar) kan hoger zijn. Andere predisponerende factoren zijn verminderde lever- en nierfunctie, vorige CZS behandeling (bv radiotherapie) en alcoholmisbruik. CZS stoornissen zijn meestal reversibel.

Het risico op CZS toxiciteit verhoogt wanneer de behandeling met cytarabine –intraveneus toegediend in hoge dosis- gecombineerd wordt met een andere behandeling die toxisch is voor het CZS, zoals radiotherapie of hoge-dosis intrathecale chemotherapie.

Oogaandoeningen:

Reversibele hoornvliesbeschadiging en hemorragische conjunctivitis zijn beschreven. Deze fenomenen kunnen voorkomen of verminderd worden door oogdruppels met corticosteroïden.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vooral bij behandeling met hoge doses cytarabine kunnen meer ernstige bijwerkingen optreden naast de gebruikelijke symptomen. Darmperforatie of necrose met ileus, en peritonitis zijn gemeld. Pancreatitis is ook waargenomen na behandeling met hoge doses.

Lever- en galaandoeningen:

Leverabcessen, hepatomegalie en Budd-Chiari-syndroom (hepatische veneuze trombose) 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 tot 26% in diverse publicaties), aangezien de patiënten meestal recidief vertoonden waarbij ook andere factoren tot deze reacties kunnen hebben geleid

Een “acute respiratory distress syndrome”, met snelle progressie naar longoedeem en een radiografisch aantoonbare cardiomegalie, werd gemeld na het toedienen van experimentele hoge doses cytarabine bij de behandeling van een recidief van leukemie. Een fatale afloop werd gemeld. (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Amenorroe en azoöspermie (zie rubriek 4.6)

Andere:
Cardiomyopathie en rhabdomyolyse werden gemeld bij behandeling met cytarabine. Eén geval van anafylaxie die leidde tot een hart- en ademstilstand en die reanimatie vereiste, is gemeld. Dit trad onmiddellijk na de intraveneuze toediening van cytarabine op (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

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.

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

Er is geen antidotum in geval van cytarabine overdosering.
Doseringen van 4,5 g/m² door I.V. infusie gedurende 1 uur elke 12 uur voor 12 doseringen hebben een onaanvaardbare toename in onomkeerbare CZS-toxiciteit en dood veroorzaakt.
Staken van de behandeling gevolgd door behandelen van de daaropvolgende beenmergsuppressie, inclusief bloed- of bloedplaatjestransfusie en antibiotica indien vereist.
Cytarabine kan worden verwijderd door middel van hemodialyse

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimetaboliet (pyrimidine-analoog)
ATC-Code: L01BC01

Cytarabine is een antimetaboliet uit de serie van de pyrimidine antagonisten.
Cytarabine is een cel-cyclus-fase specifieke anti-neoplastische stof, die de cellen alleen gedurende de S-fase van de celdeling kan beïnvloeden. Intracellulair wordt het omgezet in cytarabine-5'-trifosfaat (ara-CTP), de actieve metaboliet. Het werkingsmechanisme is nog niet volledig duidelijk; waarschijnlijk oefent ara-CTP zijn werking voornamelijk uit via remming van de DNA-synthese. Het inbouwen in DNA en RNA zou ook kunnen bijdragen aan de cytotoxiciteit van cytarabine.
Cytarabine is cytotoxisch voor een groot aantal proliferende gecultiveerde cellen van zoogdieren."

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:
Cytarabine wordt snel gemetaboliseerd en is oraal niet effectief, minder dan 20% van de oraal toegediende dosis wordt geabsorbeerd in het maagdarmkanaal.
Bij continue intraveneuze toediening kunnen vrijwel constante plasmaspiegels worden bereikt.
Na subcutane of intramusculaire toediening van cytarabine worden ca. 20 tot 60 minuten na injectie piekplasmaspiegels bereikt die beduidend lager zijn dan na intraveneuze toediening.

Bij gelijke dosering kunnen de cytarabine-serumspiegels van patiënt tot patiënt aanzienlijk variëren. Uit sommige studies is gebleken dat deze variaties verband zouden houden met de klinische respons; hoge serumspiegels garanderen de beste kans op hematologische remissies.

Distributie:
Bij therapeutische serumspiegels (0,005 tot 1,0 mg/l) was 13,3% van de serumcytarabine eiwitgebonden. Het percentage van gebonden geneesmiddel was onafhankelijk van de concentratie binnen de genoemde grenzen. Tijdens proefnemingen met I.V. doses van 2 tot 3 g/m² cytarabine om de 12 uur werd een "sterke penetratie in het centrale zenuwstelsel" aangetoond. Het is mogelijk dat bij dergelijke doseringsniveaus een meer volledige distributie van cytarabine in de arachnoidea - en misschien ook in het hersenparenchym - kan worden verwezenlijkt dan bij gebruik van intrathecale standaarddoses. Bij patiënten die via continue subcutane en intraveneuze infusie standaarddoses cytarabine ontvingen, bleek de concentratie in het cerebrospinale vocht niet te worden beïnvloed door de toedieningswijze.

Biotransformatie:
Cytarabine wordt gemetaboliseerd door deoxycitidinekinase en andere nucleotidasen tot de trifosfaatnucleotide, een effectieve remmer van DNA-polymerase. Cytarabine wordt omgezet in zijn actieve vorm door fosforylatie in leukemische blasten en in gezond beenmerg.
Cytarabine wordt door citidinedesaminase snel gedesamineerd tot de inactieve metaboliet uracilarabinoside (l-beta-D-arabinofuranosyluracil). Dit proces is voornamelijk in de lever gelokaliseerd, maar in mindere mate tevens in andere weefsels en in het bloed.
Aangenomen wordt dat het evenwicht tussen kinase en desaminasespiegels een belangrijke factor kan zijn bij het bepalen of de cel gevoelig of resistent is t.o.v. de cytarabine.

Eliminatie:
Na een snelle intraveneuze infusie van cytarabine verloopt de eliminatie uit het plasma in 2 fasen. Er is een initiële distributiefase met een halfwaardetijd van ca. 10 minuten gevolgd door een tweede eliminatiefase met een halfwaardetijd van 1 tot 3 uur.
Na 24 uur kan ca. 80% van de toegediende cytarabine worden teruggevonden in de urine, ca. 90% daarvan wordt uitgescheiden als l-beta-D-arabinofuranosyluracil.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies is gerapporteerd dat cytarabine genotoxisch is (*in vivo* en *in vitro*) alsmede embryotoxisch en teratogeen, indien blootstelling plaatsvindt aan zwangere knaagdieren gedurende de organogenese in klinisch relevante doseringsschema's. Het is ook gerapporteerd dat cytarabine schade veroorzaakt aan de zich ontwikkelende hersenen, indien toegediend aan pasgeboren knaagdieren (periode komt overeen met het derde trimester bij mensen) en dat het de frequentie van abnormale spermiën in vivo in muizen verhoogt.
Het is aangetoond dat cytarabine carcinogeen is bij dieren. De mogelijkheid van een vergelijkbaar effect dient in ogenschouw te worden genomen bij het bepalen van de lange-termijn strategie voor de patiënt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml bevat natriumchloride, natriumhydroxide of zoutzuur en water voor injectie.

Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml en Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml bevatten natriumhydroxide of zoutzuur en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De incompatibiliteit van Cytarabine-oplossingen met verscheidene geneesmiddelen werd gerapporteerd: carbenicilline, cefalotine, 5-fluorouracil, gentamycinesulfaat, heparine, hydrocortisonenatriumsuccinaat, insuline, methotrexaat, methylprednisolonenatriumsuccinaat, nafcilline, oxacilline en benzylpenicilline. De incompatibiliteit hangt evenwel af van verschillende factoren (bv. concentraties van het geneesmiddel, specifieke gebruikte diluenten, resulterende pH, temperatuur). Gespecialiseerde referenties dienen te worden geraadpleegd voor specifieke informatie omtrent compatibiliteit

6.3 Houdbaarheid

Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml
Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml
Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml
De houdbaarheidstermijn is 18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Wanneer zich een neerslag gevormd zou hebben als gevolg van een blootstelling aan lage temperaturen, dan kan deze neerslag weer opgelost worden door het product gedurende maximaal 30 minuten op te warmen tot 55°C. Schud totdat alle neerslag opgelost is. Laat het product afkoelen tot kamertemperatuur alvorens te gebruiken. De inhoud van de injectieflacon moet onmiddellijk worden gebruikt en mag niet worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml: 5 glazen injectieflacons steriele oplossing voor intraveneuze, subcutane en intrathecale toediening bevattende 100 mg cytarabine/5 ml en afgesloten met bromobutylrubber stopper.

Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml: 1 glazen injectieflacon steriel concentraat voor intravenueze en subcutane toediening bevattende 1000 mg cytarabine/10 ml en afgesloten met bromobutylrubber stopper.
Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml: 1 glazen injectieflacon steriel concentraat voor intraveneuze en subcutane toediening bevattende 2000 mg cytarabine/20 ml en afgesloten met bromobutylrubber stopper.

Flacons in Type 1 glas en afgesloten met bromobutylrubber stopper.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml en Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml kunnen worden verdund in water voor injectie, 0,9% natriumchloride of 5% glucose in water met of zonder conserveermiddel.
Voor intrathecale toediening dient 0,9% natriumchloride zonder conserveermiddel als verdunningsmiddel te worden gebruikt.
Na verdunning met een diluent dat een conserveermiddel bevat, mag de overblijvende oplossing gedurende 48 uur worden bewaard bij kamertemperatuur.
Na verdunning met een diluent zonder conserveermiddel dient de oplossing zo snel mogelijk te worden gebruikt, om de steriliteit van de oplossing te behouden.

Chemische en fysische stabiliteit en verenigbaarheid na reconstitutie:

LAGE-DOSIS-THERAPIE:

Bij cytarabine concentratie	Andere geneesmiddelen	Concentratie	Infuus	Temp	Tijd	Recipiënt
-	-	-	• Ringers lactaat • glucose 5% in water • natriumchloride 0,9% • glucose 5% in natriumchloride 0,9%	5°C	24 uur	-
16 µg/ml	Vincristinesulfaat	4 µg/ml	• glucose 5% in water	-	8 uur	-
0,2 mg/ml 1 mg/ml	Natriumwaterstofcarbonaat	50 mmol Na^+/L	• glucose 5% in water • glucose 5% in 0,2% natriumchloride	8°C of 22°C	7 dagen	glas PVC
0,4 mg/ml	Prednisolonenatriumfosfaat	0,2 mg/ml	• glucose 5% in water	-	8 uur	-
1 mg/ml	natriumcefalotine	0,8 mg/ml	• glucose 5% in water	-	8 uur	-
2 mg/ml	Kaliumchloride	50 mmol K^+/500 ml	• glucose 5% in water • natriumchloride 0,9%	22°C	8 dagen	-

HOGE-DOSIS-THERAPIE:

Bij cytarabine concentratie	Andere geneesmiddelen	Concentratie	Infuus	Temp	Tijd	Recipiënt
2 g/250 ml 6 g/250 ml 8 g/250 ml	-	-	• glucose 5% in water • glucose 5% in 0,2% natriumchloride • glucose 5% in 0,9% natriumchloride	- 20°C of 4°C of 22°C	7 dagen	glas PVC

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

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

Cytarabine Hospira 100 mg/5 ml Onco-Tain, oplossing voor injectie 20 mg/ml werd in het register ingeschreven onder RVG 22860.

Cytarabine Hospira 1000 mg/10 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml werd in het register ingeschreven onder RVG 22863.

Cytarabine Hospira 2000 mg/20 ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 100 mg/ml werd in het register ingeschreven onder RVG 22864.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 1999
Datum van laatste verlenging: 22 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3 en 4.6: 25 augustus 2022