

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml, oplossing voor injectie

Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1000 mg of 2000 mg cytarabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute leukemie bij volwassenen en kinderen, non-Hodgkin lymfomen (in dit geval is een polychemotherapie noodzakelijk).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De toediening van cytarabine moet in een hospitaalmilieu gebeuren om de noodzakelijke klinische controles en laboratoriumtests te kunnen uitvoeren.

a. Remissie-inductie:

100-200 mg/m²/dag, in de vorm van een snelle injectie verdeeld over 2 dosissen of 100 mg/m²/dag in I.V. infuus.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de klinische en morfologische (beenmerg) resultaten. Het optreden van beenmerghypoplasie kan beschouwd worden als een limiettolerantie.

Alvorens de therapeutische cyclus te herhalen, dient een rustpauze van ten minste 15 dagen in acht te worden genomen teneinde een herstel van het beenmerg mogelijk te maken.

Consolidatiecycli worden vaak toegediend met een beperkte behandelingskuur.

Remissie-inductie in geval van hardnekkige leukemie:

2 tot 3 g/m² om de 12 uur gedurende 4 tot 6 dagen als een infuus van 1 tot 3 uur.

b. Onderhoud van de remissie:

75-100 mg/m²/dag gedurende 5 dagen, éénmaal per maand, of 1 dag per week.

c. CZS:

10-30 mg/m² intrathecaal, 3 maal per week.

d. Non-Hodgkin lymfomen:

Deze worden normaal behandeld met polychemotherapie.

Cytarabine kan I.V., I.M., S.C. en intrathecaal worden toegediend, evenals in continu infuus. De infuus-oplossing moet worden bereid met een 0.9% NaCl of 5% dextrose oplossing. Cytarabine kan rechtstreeks toegediend worden met behulp van een infuuspomp.

Toediening in I.M. of S.C. injectie wordt doorgaans voorbehouden voor de onderhoudsbehandeling. Intracutane injectie moet vermeden worden wegens het gevaar voor oedeem.

De flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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 (bv. beenmergplasie), 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

Algemeen: Cytarabine mag enkel worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met kankerbehandeling.

Voor een inductiebehandeling is het aangewezen de patiënten te behandelen in een instelling die beschikt over een laboratorium en de nodige infrastructuur om de tolerantie van het geneesmiddel te controleren en om in geval van toxiciteitsverschijnselen de patiënten te beschermen en te behandelen.

De meest ernstige werkingen van cytarabine zijn beenmergsuppressie met leukopenie, trombocytopenie en anemie. Minder ernstige werkingen zijn misselijkheid, braken, diarree en abdominale pijn, mondulceratie en leverdisfunctie.

Vooraleer een behandeling met cytarabine aan te raden moet de arts de mogelijke voordelen voor de patiënt afwegen tegen de gekende toxische werking ervan. Vooraleer deze afweging te maken of de behandeling aan te vatten, moet de arts kennis nemen van de onderstaande tekst.

Bloedaandoeningen: Cytarabine is een krachtige beenmergsuppressor; de ernst hangt af van de dosis van het geneesmiddel en van het toedieningsschema. Bij patiënten met voorafbestaande geneesmiddelgebonden beenmergsuppressie moet de behandeling voorzichtig worden ingesteld. Bij patiënten die dit geneesmiddel ontvangen is strenge medische controle aangewezen en moeten tijdens de inductietherapie dagelijks leukocyten- en bloedplaatjestellingen worden verricht. Na verdwijning van de blasten uit het perifeer bloed moet het beenmerg frequent worden onderzocht. 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/mm³ liggen. Het aantal bloedlichaampjes in het perifeer bloed kan na stopzetting van het geneesmiddel blijven dalen en de laagste waarden bereiken na geneesmiddelvrije tussenpauzen van 12 tot 24 dagen. Indien hervatting van de behandeling aangewezen is, deze slechts herbeginnen wanneer tijdens opeenvolgende beenmergstudies duidelijke tekens van beenmergherstel worden opgemerkt. 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 afweermecanisme, en hemorragie volgend op een trombocytopenie). Wordt de behandeling niet hervat voor de bloedwaarden weer hersteld zijn, dan is de ziekte mogelijk niet meer onder controle te houden.

Anafylactische reacties traden op tijdens de behandeling met cytarabine. Anafylaxie, die tot acute hart- en ademhalingsstilstand leidde en waarbij reanimatie noodzakelijk was, werd gemeld. Dit deed zich voor onmiddellijk na intraveneuze toediening van cytarabine.

Schema's met hoge doses: Na toediening van hoge doses cytarabine (2-3 g/m²) werd ernstige en soms fatale toxiciteit opgemerkt ter hoogte van het CZS, het maagdarmkanaal en het ademhalingsstelsel. Deze toxische reacties verschillen van deze opgemerkt bij behandelingen met gebruikelijke doses en omvatten de volgende verschijnselen:

- Corneale en conjunctivale toxiciteit met inbegrip van reversibele corneale lesie en hemorragische conjunctivitis, die door een profylactische lokale behandeling met corticosteroïde oogdruppels kunnen voorkomen of verminderd worden.
- meestal reversibele cerebrale en cerebellaire disfunctie met onder meer alteraties van de persoonlijkheid, lethargie, slaperigheid, convulsies en coma.
- ernstige intestinale ulceraties waaronder pneumatosis cystoides intestinalis die tot peritonitis leiden.
- septicemie en leverabces.
- longoedeem.
- leverbeschadiging met hyperbilirubinemie.
- darmnecrose en necroserende colitis.

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 herval van leukemie is er melding gemaakt van een "acute respiratory distress syndrome", met een snelle progressie naar longoedeem en een radiografisch aantoonbare cardiomegalie na het toedienen van een experimentele hoge doses cytarabine.

Bij patiënten die met een experimentele hoge doses cytarabine en cyclofosfamide bij beenmergtransplantatie werden behandeld is er melding gemaakt van een toename van cardiomyopathie met de dood tot gevolg. 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 sensorische polyneuropathie. Daarom moeten tekens van neuropathie bij patiënten behandeld met hoge doses cytarabine worden opgespoord. Een wijziging van de dosis is soms nodig om deze zeldzame irreversibele neurologische aandoening te vermijden.

Het risico op toxiciteit van het CZS neemt toe als een hoge dosis cytarabine wordt toegediend in combinatie met een andere behandeling die toxisch is voor het CZS, zoals bestraling, of bij patiënten die eerder een behandeling van het CZS ondergingen, zoals intrathecale chemotherapie.

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

Ernstige huiduitslag met schilfering als gevolg werd zelden vermeld. Volledige alopecie wordt bij behandeling met hoge doses vaker opgemerkt dan tijdens een normale behandeling met cytarabine.

Toxiciteit van benzylalcohol:

Gebruik geen verdunningsmiddel met benzylalcohol in geval van toediening van hoge doses. Het verdunningsmiddel van dit product bevat benzylalcohol. Benzylalcohol wordt geassocieerd met het fatale "gaspings syndroom" bij prematuren. Gebruik geen verdunningsmiddel met benzylalcohol bij intratheaal gebruik. Verscheidene artsen doen de reconstitutie met natriumchloride 0,9% voor injecties zonder bewaarmiddel en gebruiken het onmiddellijk.

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.

Schema's met gebruikelijke doses: Abdominale pijn (peritonitis) en een guaiac positieve colitis, met een concomitante neutropenie en trombocytopenie, 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.

Lever- en/of nierfunctie: Een aanzienlijke hoeveelheid van een toegediende dosis wordt blijikbaar door de menselijke lever ontdaan van toxische eigenschappen. Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie kunnen meer voorbeschikt zijn voor een toxiciteit ter hoogte van het CZS na een behandeling met hoge doses cytarabine. Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet het geneesmiddel voorzichtig en met verminderde dosis worden aangewend. Bij patiënten die cytarabine ontvangen moeten beenmerg, lever- en nierfuncties regelmatig worden gecontroleerd.

Tumor lysis syndroom: Zoals andere cytotoxische middelen kan cytarabine door de snelle lysis van neoplastische cellen tot hyperurikemie leiden. De clinicus moet het urinezuurgehalte in het bloed nauwkeurig controleren en indien nodig ondersteunende en farmacologische maatregelen treffen.

Acute pancreatitis werd reeds beschreven bij patiënten die samen met cytarabine nog andere geneesmiddelen kregen.

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.

Tijdens de bereiding zijn geen effecten na blootstelling waargenomen. Lichte oogirritatie is mogelijk. Herhaald of voortdurend contact met de huid kan tot irritatie leiden. Na accidenteel contact dient de betrokken huidstreek overvloedig te worden gewassen met zeep en water.

INTRATHECAAL GEBRUIK

Bij intrathecale toediening kan cytarabine systemische toxiciteit veroorzaken en een zorgvuldige controle van het hemopoëtisch systeem is dan ook aangewezen. Wijziging van de anti-leukemiebehandeling kan noodzakelijk zijn.

Ernstige toxiciteit komt zelden voor.

Wanneer cytarabine zowel intrathecaal als intraveneus wordt toegediend binnen een tijdspanne van enkele dagen, bestaat er een verhoogd risico op ruggenmergtoxiciteit. Bij ernstige levensbedreigende ziekte moet het al dan niet gelijktijdig toedienen van cytarabine na intrathecale en intraveneuze weg overgelaten worden aan het kundig oordeel van de behandelende arts.

Het gelijktijdig gebruik van intraveneus cytarabine en intrathecaal methotrexaat kan, voornamelijk bij kinderen en adolescenten, het risico op de ontwikkeling van ernstige neurologische symptomen, waaronder hoofdpijn, paralyse, beroerte-achtige symptomen en coma, verhogen.

CARCINOGENESE, MUTAGENESE, FERTILITEITSSTOORNISSEN

Cytarabine veroorzaakt uitgebreide chromosomische beschadiging met inbegrip van chromatinebreuken. Maligne transformatie van knaagdiercellen in cultuur werd eveneens beschreven.

Cytarabine bleek carcinogeen bij dieren. Met de mogelijkheid op een gelijkaardig effect moet rekening worden gehouden wanneer de langetermijnbehandeling van een patiënt wordt uitgewerkt.

Tijdens de zwangerschap mag Cytarabine Hikma alleen worden toegediend bij strikte indicatie, als de voordelen van het geneesmiddel opwegen tegen de mogelijke gevaren voor de foetus (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

De veiligheid bij zuigelingen werd niet vastgesteld.

Het geneesmiddel Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml bevat 67 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het geneesmiddel Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml bevat 134 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 6,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In sommige gevallen versterkt de combinatie van cytarabine met andere antineoplastische of myelosuppressieve middelen of radiotherapie hun cytotoxische en immunosuppressieve werking.

Digoxine: Bij patiënten die bèta-acetyldigoxine toegediend kregen samen met een chemotherapiebehandeling met cyclofosfamide, vincristine en prednison, met of zonder cytarabine of procarbazine werden omkeerbare dalingen van de steady-state digoxineplasmaconcentraties en de renale glycosideuitscheiding vastgesteld. Tijdens de behandeling met cytostatica moet de digoxinespiegel nauwgezet worden gecontroleerd. Er werd geen wijziging genoteerd van de steady-state digitoxineplasmaconcentratie. Het gebruik van digitoxine kan bij deze patiënten als alternatief overwogen worden.

Gentamicine: 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 antibacteriële behandeling te herzien bij patiënten die met cytarabine behandeld worden en bij wie een infectie door *K. pneumoniae* niet reageert op een gentamicinebehandeling.

Fluorocytosine: 5-Fluorocytosine mag niet toegediend worden met cytarabine omdat klinische gegevens een mogelijke vermindering van de doeltreffendheid van fluorocytosine wanneer gecombineerd met cytarabine hebben aangetoond. Dit kan het gevolg zijn van een competitieve inhibitie van de opname.

Immunosuppressiva:

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:

Het gelijktijdig gebruik van intraveneus cytarabine en intrathecaal methotrexaat kan, voornamelijk bij kinderen en adolescenten, het risico op de ontwikkeling van ernstige neurologische symptomen, waaronder hoofdpijn, paralyse, encephalopathie, beroerte-achtige symptomen en coma, verhogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen studies over het gebruik van cytarabine bij zwangere vrouwen. Bij sommige diersoorten werd met cytarabine een teratogene werking getoond (zie rubriek 5.3). Aan vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden mag dit product slechts worden toegediend nadat de voor- en nadelen ervan voor moeder en kind goed werden overwogen. Bij vruchtbare vrouwen moet zwangerschap worden afgeraden.

Mannen en vrouwen moeten tijdens en tot 6 maanden na de behandeling een doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken.

Normale kinderen werden geboren uit moeders die tijdens de zwangerschap aan cytarabine (alleen of geassocieerd met andere geneesmiddelen) werden blootgesteld. Sommige van deze kinderen waren prematuur of hadden een laag geboortegewicht. Enkele normale kinderen werden na de blootstelling gevolgd voor een periode gaande van 6 weken tot 7 jaar, en vertoonden geen verdere abnormaliteiten.

Eén ogenschijnlijk normaal kind stierf 90 dagen na de geboorte ten gevolge van een gastro-enteritis.

Er werden gevallen gemeld van congenitale afwijkingen, in het bijzonder wanneer de foetus tijdens het eerste trimester aan de systemische cytarabinetherapie was blootgesteld geweest. Zij omvatten defecten, distaal aan de onderste en bovenste ledematen, en misvormingen van de extremiteiten en de oren.

Gevallen van pancytopenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, elektrolytafwijkingen, voorbijgaande eosinofilie, verhoogde IgM-spiegels en hyperpyrexie, septicemie en dood werden tijdens de neonatale periode gemeld bij kinderen die in utero aan cytarabine blootgesteld waren. Sommige van deze kinderen waren ook prematuur.

Therapeutische abortussen werden uitgevoerd bij met cytarabine behandelde zwangere vrouwen. Normale foetussen werden gemeld terwijl een ander rapport melding maakte van een vergrote milt en een chromosomische afwijking (trisomie-C) in het chorionweefsel.

Tijdens het eerste zwangerschapstrimester kunnen bij het gebruik van cytarabine foetale misvormingen optreden. Daarom dient elke patiënte die zwanger is of zwanger kan worden tijdens een behandeling met cytarabine, te worden gewaarschuwd voor het mogelijk risico voor de foetus en moet de wenselijkheid van het voortzetten van de zwangerschap met haar worden besproken.

Indien de therapie wordt gestart gedurende het tweede of derde zwangerschapstrimester is er aanzienlijk minder risico. Alhoewel normale kinderen geboren werden uit patiënten die behandeld werden gedurende de drie zwangerschapsperioden, dienen zulke kinderen van nabij gevolgd te worden.

Borstvoeding

Het staat niet vast of dit geneesmiddel via de melk wordt uitgescheiden. Daar vele geneesmiddelen in de melk worden uitgescheiden en cytarabine bij zuigelingen ernstige

bijwerkingen kan veroorzaken, moet beslist worden ofwel de borstvoeding te stoppen ofwel de behandeling te staken, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

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

Cytarabine heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Toch kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verstoord zijn bij patiënten die chemotherapie krijgen. Zij moeten daarvoor dan ook gewaarschuwd worden en hun moet worden geadviseerd om dergelijke taken te vermijden als ze problemen ondervinden.

4.8 Bijwerkingen

GEBRUIKELIJKE BIJWERKINGEN (zie ook rubriek 4.4)

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij behandeling met cytarabine.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen van cytarabine zijn dosisafhankelijk. De meeste hebben betrekking op het maag-darmstelsel. Cytarabine is toxisch voor het beenmerg en veroorzaakt hematologische bijwerkingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Aangezien cytarabine een beenmergsuppressor is kan de toediening ervan gepaard gaan met anemie, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, febrile neutropenie, megaloblastose en een vermindering van het aantal reticulocyten. De ernst van deze bijwerkingen is dosis- en schemagebonden. Cellulaire veranderingen in de morfologie van het beenmerg en de perifere uitstrijkjes kunnen zich voordoen.

Na constante infusies of acute injecties van 50 mg/m² tot 600 mg/m² gedurende 5 dagen volgt de witte-bloedceldepressie een bifasisch verloop. Ongeacht het initiële gehalte, het doseringsniveau of -schema grijpt tijdens de eerste 24 uur een initiële daling plaats met een nadirpunt van de 7de tot de 9de dag. Dit wordt gevolgd door een korte stijging met een hoogtepunt rond de 12de dag. Tussen de 15de en de 24ste dag wordt een tweede en nog lager dieptepunt waargenomen. Tijdens de daaropvolgende 10 dagen is er een snelle stijging tot boven de initiële basiswaarde. De bloedplaatjesdepressie is waarneembaar op de 5de dag met een piekdepressie tussen de 12ste en de 15de dag. Dit wordt gevolgd door een snelle stijging boven de initiële basiswaarde tijdens de volgende 10 dagen.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Virale, bacteriële, parasitaire, schimmel- en saprofyteninfecties op eender welke plaats van 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 en in sommige gevallen fataal.

Het cytarabinesyndroom

Een cytarabinesyndroom (immunoallergisch effect) werd door Castleberry beschreven. Het wordt gekenmerkt door koorts, myalgie, botpijn, soms thoracodynie, exantheem, maculopapuleuze rash, conjunctivitis en nausea. Dit syndroom treedt meestal op 6 à 12 uur na toediening van het geneesmiddel. Corticosteroiden zijn bij de behandeling of preventie van dit syndroom doeltreffend gebleken. Indien men denkt dat de symptomen van het syndroom kunnen worden behandeld, moet het gebruik van corticosteroiden worden overwogen. Als ze inderdaad doeltreffend zijn, mag de behandeling met cytarabine worden voortgezet.

Andere bijwerkingen zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: pneumonie, septicemie (immunosuppressie)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, megaloblastose, leukopenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: anafylaxie, allergisch oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: anorexie, hyperuricemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: bij hoge doses cerebellaire of cerebrale invloed met verslechtering van het bewustzijn, dysarthrie, nystagmus

Soms: hoofdpijn, perifere neuropathie en paraplegie bij intrathecale toediening

Niet bekend: neurale toxiciteit, neuritis, duizeligheid

Oogaandoeningen:

Vaak: reversibele hemorragische conjunctivitis (fotofobie, branden, visuele stoornissen, toegenomen lacrimatie), keratitis

Niet bekend: conjunctivitis (soms gepaard gaande met rash)

Hartaandoeningen:

Soms: pericarditis

Zeer zelden: aritmie

Niet bekend: sinus bradycardie

Bloedvataandoeningen:

Niet bekend: tromboflebitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspneu, keelpijn

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: dysfagie, buikpijn, diarree, misselijkheid/braken, orale en anale ontsteking of ulceratie

Soms: oesofagitis, oesofageale ulceratie, pneumatosis cystoides intestinales, necrotiserende colitis, peritonitis

Niet bekend: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: reversibele effecten op de lever met verhoogde enzymwaarden

Niet bekend: leverdisfunctie, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: reversibele bijwerkingen aan de huid, zoals erythema, bullosis dermatitis, urticaria, vasculitis, alopecia

Soms: lentigo, huidulceratie, pruritus, brandende pijn in de handpalmen en voetzolen

Zeer zelden: neutrofiele eccriene hidradenitis

Niet bekend: sproeten, uitslag, neutrofiele eccriene hidradenitis, auriculair erytheem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: myalgie, arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: nierinsufficiëntie, urineretentie

Niet bekend: nierdisfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: koorts, thromboflebitis ter hoogte van de injectieplek

Soms: cellulitis ter hoogte van de injectieplek

Niet bekend: thoracodynie, reactie ter hoogte van de injectieplek (pijn en ontsteking ter hoogte van de onderhuidse injectieplekken)

SCHEMA'S MET HOGE DOSES (zie ook rubriek 4.4)

Infecties en parasitaire aandoeningen: septicemie, leverabces

Bloed en lymfestelselaandoeningen: waargenomen als uitgesproken pancytopenie die 15 tot 25 dagen kan duren met ernstigere beenmergplasie 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 en cerebellaire disfunctie met onder meer alteraties van de persoonlijkheid, lethargie, verminderde alertheid, dysartrie, ataxie, tremor, nystagmus, hoofdpijn, verwardheid, somnolentie, duizeligheid, coma en toevallen. Perifere, motorische en sensorische polyneuropathie werd ook waargenomen na hoge dosis therapie.

De incidentie bij ouderen (> 55 jaar) kan zelfs hoger zijn. Andere factoren die de symptomen in de hand werken zijn verstoorde lever- en nierfunctie, een eerdere CZS-behandeling (bv. radiotherapie) en alcoholmisbruik. Verstoringen van het CZS zijn meestal omkeerbaar.

Het risico op toxiciteit van het CZS neemt toe als de behandeling met cytarabine –toegediend in de vorm van een hoge i.v. dosis- gecombineerd wordt met een andere behandeling die toxisch is voor het CZS, zoals radiotherapie of een hoge dosis van een cytotoxisch middel.

Oogaandoeningen: corneale toxiciteit, hemorrhagische conjunctivitis en reversibele hoornvliesbeschadiging zijn beschreven. Deze fenomenen kunnen worden voorkomen of verminderd door oogdruppels met corticosteroiden.

Hartaandoeningen: fatale cardiomyopathie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Klinische tekenen zoals bij longoedeem/adult respiratory distress syndrome (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 deze patiënten meestal recidief vertoonden waarbij ook andere factoren tot deze reacties kunnen hebben geleid.

Maagdarmsstelselaandoeningen: vooral bij behandeling met hoge doses cytarabine kunnen meer ernstige bijwerkingen optreden, naast de gebruikelijke symptomen. Darmperforatie of necrose met ileus, necrotiserende colitis, darmzweren (inclusief pneumatisering van de darmen) zijn gemeld. Pancreatitis is ook waargenomen na behandeling met hoge doses.

Lever- en galaandoeningen: leverbeschadiging met verhoging van hyperbilirubinemie, hepatomegalie en Budd-Chiari-syndroom (hepatische veneuze trombose) zijn waargenomen na een behandeling met een hoge dosis.

Huid- en onderhuidaandoeningen: huiduitslag met schilfering, alopecie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: Na behandeling met cytarabine is rhabdomyolyse gemeld.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Amenorroe en azoöspermie

Andere:

De gastro-intestinale bijwerkingen zijn minder als cytarabine in de vorm van een infuus wordt toegediend.

Een diffuse interstitiële pneumonitis zonder een duidelijke aanwijzing dat dit in verband stond met cytarabine, werd vastgesteld bij patiënten die met tussenliggende experimentele doses cytarabine (1 g/m²), al of niet in combinatie met andere chemotherapeutica (amsacrine, daunorubicine, etoposide) behandeld werden.

Een “acute respiratory distress syndrome”, met snelle progressie naar longoedeem en een radiografisch aantoonbare cardiomegalie, werd gemeld na het experimenteel toedienen van hoge doses cytarabine bij de behandeling van een hervat van leukemie. Een fatale afloop werd gemeld.

INTRATHECAAL GEBRUIK

De meest frequent gemelde reacties na intrathecale toediening zijn misselijkheid, braken en koorts. Deze reacties zijn niet zeer ernstig en verdwijnen spontaan. In een studie werd paraplegie vermeld. Er werd necrotiserende leuko-encefalopathie met en zonder convulsies vastgesteld. In enkele gevallen hadden die patiënten eveneens intrathecaal methotrexaat en/of hydrocortison gekregen en hadden een bestraling van het centraal zenuwstelsel ondergaan. In een bepaalde studie werd alleen neurotoxiciteit vermeld. Bij twee patiënten in remissie, waarvan de behandeling een gecombineerde systemische chemotherapie, profylactische bestraling van het centraal zenuwstelsel en intrathecaal cytarabine omvatte, werd blindheid vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum voor overdosering met cytarabine. Stopzetting van de therapie, gevolgd door behandeling van daaropvolgende beenmergdepressie, met inbegrip van transfusie van vol bloed of bloedplaatjes, en antibiotica worden aanbevolen. Doses van 4,5 g/m² toegediend door middel van een intraveneuze infusie over 1 uur om de 12 uur voor 12 doses hebben de irreversibele toxiciteit ter hoogte van het CZS op onaanvaardbare wijze doen toenemen en hebben eveneens tot een groter aantal sterfgevallen geleid.

Cytarabine kan worden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitumorale geneesmiddelen, ATC-code: L01 BC01

Cytarabine is een antitumoraal middel van de groep van de antimetaboliëten die antagonist zijn van pyrimidine- of purinebasen. Cytarabine inhibeert de synthese van DNA maar heeft slechts weinig invloed op de synthese van RNA en eiwitten. Het oefent ook een immunosuppressieve activiteit uit die afhankelijk van de dosis betrekking heeft op de humorale respons en/of de weefselrespons.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De plasmahalveringstijd bedraagt ongeveer 2 uur en de diffusie in het cerebrospinale vocht is zeer beperkt; cytarabine wordt snel gemetaboliseerd in bloed en weefsels; ongeveer 85% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur met de urine uitgescheiden, 77% als metaboliet en 8% in de vorm van niet-gemetaboliseerd cytarabine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CYTARABINE HIKMA Onco-Tain 1000 mg/10 ml oplossing voor injectie:

Natrium hydroxide – Zoutzuur - Water voor injectie q.s. tot 10 ml

CYTARABINE HIKMA Onco-Tain 2000 mg/20 ml oplossing voor injectie:

Natrium hydroxide – Zoutzuur - Water voor injectie q.s. tot 20 ml

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cytarabine is fysisch incompatibel gebleken met heparine, insuline, methotrexaat 5-fluorouracil, nafcilline, oxacilline, penicilline G en hydrocortisone natriumsuccinaat.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C), ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Wanneer zich een neerslag zou gevormd hebben als gevolg van een ongewilde blootstelling aan temperaturen beneden 15°C tijdens het transport of tijdens het stockeren, kan deze neerslag heropgelost worden door het product zachtjes gedurende maximaal 30 minuten op te warmen tot 55°C terwijl het adequaat geschud wordt. Laat het product afkoelen alvorens het te gebruiken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

CYTARABINE HIKMA Onco-Tain 1000 mg/10 ml:

1 injectieflacon van 10 ml, bevattende een oplossing van 1 g cytarabine

CYTARABINE HIKMA Onco-Tain 2000 mg/20 ml:

1 injectieflacon van 20 ml, bevattende een oplossing van 2 g cytarabine

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, n.º 8, 8A e 8B,
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml	BE 189165
Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml	BE 189174

Geneesmiddel op medisch voorschrift

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8/09/1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026

Goedkeuringsdatum: 04/2026