

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml suspensie bevat 10 mg cytarabine.
Elke injectieflacon van 5 ml bevat 50 mg cytarabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Witte tot bijna witte suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intrathecale behandeling van lymfomateuze meningitis. Bij de meeste patiënten zal een dergelijke behandeling deel uitmaken van symptomatische palliatie van de ziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

DepoCyte mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft in het gebruik van chemotherapeutische middelen tegen kanker.

Dosering

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. DepoCyte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten totdat er meer gegevens beschikbaar zijn.

Volwassenen en ouderen

Voor het behandelen van lymfomateuze meningitis is de dosis voor volwassenen 50 mg (één injectieflacon) intrathecaal toegediend (lumbaalpunctie of intraventriculair via een Ommaya-reservoir). Het volgende behandelingsschema voor inductie-, consolidatie- en onderhoudstherapie wordt aanbevolen:

Inductietherapie: 50 mg om de 14 dagen toegediend voor 2 doses (week 1 en 3).

Consolidatietherapie: 50 mg om de 14 dagen toegediend voor 3 doses (week 5, 7 en 9), gevolgd door een additionele dosis van 50 mg in week 13.

Onderhoudstherapie: 50 mg om de 28 dagen toegediend voor 4 doses (week 17, 21, 25 en 29).

Wijze van toediening

DepoCyte dient door middel van trage injectie gedurende een periode van 1–5 minuten direct toegediend te worden in de liquor cerebrospinalis via ofwel een intraventriculair reservoir of via directe injectie in de lumbaalzak. Na toediening via lumbaalpunctie wordt aanbevolen de patiënt te adviseren één uur plat te blijven liggen. Alle patiënten dienen vanaf de eerste dag van de injectie van DepoCyte gedurende 5 dagen, twee maal daags 4 mg dexamethason, oraal of intraveneus toegediend te krijgen.

DepoCyte mag niet op een andere wijze worden toegediend.

DepoCyte dient te worden gebruikt in de afgeleverde vorm; het mag niet worden verdund (zie rubriek 6.2).

De arts dient de patiënt onder observatie te houden voor direct optredende toxische reacties.

Wanneer zich een neurotoxiciteit ontwikkelt, dient de dosis te worden verlaagd tot 25 mg. Wanneer deze aanhoudt, dient de behandeling met DepoCyte te worden stopgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met een actieve meningeale infectie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die DepoCyte krijgen toegediend, dienen tegelijkertijd behandeld te worden met corticosteroiden (bijv. dexamethason) om de symptomen van arachnoiditis, een zeer vaak voorkomende bijwerking, te verlichten (zie rubriek 4.8).

Arachnoiditis is een syndroom dat zich voornamelijk manifesteert in nausea, braken, hoofdpijn en koorts. Chemische arachnoiditis kan, wanneer deze niet wordt behandeld, fataal zijn.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de te verwachten bijwerkingen als hoofdpijn, nausea, braken, en koorts en over de vroege tekenen en symptomen van neurotoxiciteit. Het belang van gelijktijdige behandeling met dexamethason dient te worden benadrukt aan het begin van iedere behandelingscyclus met DepoCyte. De patiënten dienen te worden geïnstrueerd om een arts te raadplegen wanneer zich verschijnselen of symptomen van neurotoxiciteit voordoen of wanneer oraal toegediende dexamethason niet goed wordt verdragen.

Intrathecaal toegediende cytarabine wordt in verband gebracht met nausea, overgeven en ernstige toxiciteitseffecten van het centrale zenuwstelsel die kunnen leiden tot een permanente afwijking, waaronder blindheid, myelopathie, en andere neurologische toxiciteit.

Toediening van DepoCyte in combinatie met andere neurotoxische chemotherapeutische stoffen of met craniale/spinale bestraling kan het risico op neurotoxiciteit verhogen.

Infectieuze meningitis kan geassocieerd zijn met intrathecale toediening. Ook is hydrocephalus gemeld. Mogelijk werd dit bespoedigd door arachnoiditis.

Blokkade of reductie van de liquorcirculatie kan resulteren in toegenomen vrije cytarabine concentraties in de liquor met een verhoogd risico op neurotoxiciteit. Daarom moet, net als bij andere intrathecale cytotoxische therapieën, voorafgaand aan de start van de behandeling aandacht worden geschonken aan de noodzaak van beoordeling van de liquorcirculatie.

Alhoewel significante systemische blootstelling aan vrije cytarabine niet wordt verwacht na intrathecale toediening, kunnen sommige effecten op de beenmergfunctie niet worden uitgesloten. Systemische toxiciteit ten gevolge van intraveneuze toediening van cytarabine bestaat voornamelijk uit beenmergsuppressie met leukopenie, trombocytopenie en anemie; daarom wordt monitoring van het hemopoïetische systeem geadviseerd.

Anafylactische reacties ten gevolge van intraveneuze toediening van vrije cytarabine zijn zelden gerapporteerd.

Omdat deeltjes DepoCyte uiterlijk identiek zijn aan witte bloedcellen moet hiermee bij de beoordeling van de liquor na toediening rekening worden gehouden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen definitieve duidelijke interacties waargenomen vastgesteld tussen intratheaal toegediend DepoCyte en andere medicatie.

Gelijktijdig toediening van DepoCyte met andere intratheaal toegediende antineoplastische middelen is niet bestudeerd.

Intrathecale gelijktijdige toediening van cytarabine met andere cytotoxische stoffen kan het risico van neurotoxiciteit verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Ondanks het klaarblijkelijk lage risico dienen vrouwen die zwanger kunnen worden deze behandeling pas te ondergaan nadat is vastgesteld dat zij niet zwanger zijn en hen dient aangeraden te worden een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken.

Gezien het feit dat cytarabine een mutageen vermogen heeft dat chromosomale schade kan aanrichten in de menselijke spermatozoa, dient men mannen die een DepoCyte behandeling ondergaan en hun partner te adviseren een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen.

Zwangerschap

Er zijn geen teratogeniciteitsstudies bij proefdieren uitgevoerd met DepoCyte, en er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen.

Cytarabine, de werkzame stof in DepoCyte, kan gevaarlijk zijn voor de foetus als het tijdens de zwangerschap systemisch wordt toegediend, met name in het eerste trimester. De bezorgdheid over foetale schade na intrathecale toediening van DepoCyte is echter gering, omdat de systemische blootstelling aan cytarabine verwaarloosbaar is. Ondanks het klaarblijkelijk lage risico dienen vrouwen die zwanger kunnen worden deze behandeling pas te ondergaan nadat is vastgesteld dat zij niet zwanger zijn en hen dient aangeraden te worden een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken.

Borstvoeding

Er is niet bekend of cytarabine na intrathecale toediening in de moedermelk wordt uitgescheiden. De systemische blootstelling aan vrije cytarabine na intrathecale behandeling met DepoCyte is te verwaarlozen. In verband met mogelijke uitscheiding in moedermelk en in verband met de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij baby's die borstvoeding krijgen, wordt afgeraden DepoCyte toe te dienen aan moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is geen fertiliteitsonderzoek gedaan ter beoordeling van de reproductietoxiciteit van DepoCyte. Omdat na intrathecale behandeling met DepoCyte de systemische blootstelling aan vrije cytarabine verwaarloosbaar is, is het risico op een verminderde fertiliteit waarschijnlijk klein (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen gevallen gerapporteerd waarin duidelijk een relatie kon worden gelegd tussen de effecten van de DepoCyte behandeling en de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. Gezien de gerapporteerde bijwerkingen dient het patiënten echter wel afgeraden te worden te rijden of machines te bedienen gedurende de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

In onderzoek in de fases 1 tot 4 werden de volgende bijwerkingen die waren gerelateerd aan het gebruik van DepoCyte het vaakst gemeld: hoofdpijn (23%), arachnoïditis (16%), pyrexie (14%), zwakte (13%), nausea (13%), braken (12%), verwarring (11%), diarree (11%), trombocytopenie (10%) en vermoeidheid (6%).

Bij onderzoek in de fasen 1 tot 4 bij patiënten met lymfomateuze meningitis die DepoCyte of cytarabine ontvingen zijn de bijwerkingen hiervan in tabel 1 hieronder vermeld volgens MedDRA lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$)). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die in de fases 1 tot 4 van het onderzoek in enige behandelgroep in > 10% van de cycli optraden bij patiënten met lymfomateuze meningitis die 50 mg DepoCyte (n = 151 cycli) of cytarabine (n = 99 cycli) kregen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
DepoCyte	<i>Zeer vaak:</i> trombocytopenie
Cytarabine	<i>Zeer vaak:</i> trombocytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	
DepoCyte	<i>Zeer vaak:</i> arachnoïditis, verwarring, hoofdpijn
Cytarabine	<i>Zeer vaak:</i> arachnoïditis, hoofdpijn <i>Vaak:</i> verwarring
Maagdarmsstelselaandoeningen	
DepoCyte	<i>Zeer vaak:</i> diarree, braken, nausea
Cytarabine	<i>Zeer vaak:</i> diarree, braken, nausea
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
DepoCyte	<i>Zeer vaak:</i> zwakte, pyrexie <i>Vaak:</i> vermoeidheid
Cytarabine	<i>Zeer vaak:</i> zwakte, pyrexie, vermoeidheid

*De inductiecyclus en onderhoudscyclus duurden respectievelijk 2 en 4 weken, waarin de patiënt ofwel 1 dosis DepoCyte of 4 doses cytarabine kreeg toegediend. Cytarabine-patiënten die niet alle 4 doses in een cyclus hebben afgerond worden als complete cyclus geteld.

Zenuwstelselaandoeningen

DepoCyte kan ernstige neurologische toxiciteit veroorzaken.

Intrathecale toediening van cytarabine kan myelopathie (3%) veroorzaken en andere neurologische toxiciteitsverschijnselen, die soms tot een permanente neurologische afwijking leiden. Na intrathecale toediening van DepoCyte zijn ernstige toxiciteitsverschijnselen van het centrale zenuwstelsel gemeld, waaronder blijvende convulsies (7%), extreme slaperigheid (3%), hemiplegie (1%), gezichtsstoornissen waaronder blindheid (1%), doofheid (3%) en hersenzenuwverlammingen (3%). Ook zijn symptomen en tekenen van perifere neuropathie waargenomen, zoals pijn (1%), gevoelloosheid (3%), paresthesie (3%), hypesthesie (2%), zwakte (13%) en verminderde controle over de darmen (3%) en over de blaas (incontinentie) (1%), en in sommige gevallen zijn deze combinatie van neurologische tekenen en symptomen gemeld als cauda-equina-syndroom.

Bijwerkingen die mogelijk wijzen op neurotoxiciteit zijn in tabel 2 vermeld volgens de MedDRA systeem-/orgaanklasse en frequentie. Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$; $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen als mogelijke indicatie van neurotoxiciteit bij patiënten in fase II, III en IV die DepoCyte 50 mg (n = 99 cycli) of cytarabine (n = 84 cycli) ontvingen	
Psychische stoornissen	
DepoCyte	<i>Vaak:</i> slaperigheid
Cytarabine	<i>Vaak:</i> slaperigheid
Zenuwstelselaandoeningen	
DepoCyte	<i>Vaak:</i> cauda-equina-syndroom, convulsies, hersenzenuwverlammingen, hypesthesie, myelopathie, paresthesie, hemiplegie, gevoelloosheid
Cytarabine	<i>Vaak:</i> cauda-equina-syndroom, convulsies, hersenzenuwverlammingen, hypesthesie, myelopathie, paresthesie, hemiplegie, gevoelloosheid
Oogaandoeningen	
DepoCyte	<i>Vaak:</i> gezichtsstoornissen, blindheid
Cytarabine	<i>Vaak:</i> gezichtsstoornissen, blindheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
DepoCyte	<i>Vaak:</i> doofheid
Cytarabine	<i>Vaak:</i> doofheid
Maagdarmstelselaandoeningen	
DepoCyte	<i>Vaak:</i> verminderde darmcontrole
Cytarabine	<i>Vaak:</i> verminderde darmcontrole
Nier- en urinewegaandoeningen	
DepoCyte	<i>Vaak:</i> urine-incontinentie
Cytarabine	<i>Vaak:</i> urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
DepoCyte	<i>Zeer vaak:</i> zwakte <i>Vaak:</i> pijn
Cytarabine	<i>Zeer vaak:</i> zwakte <i>Vaak:</i> pijn

Alle patiënten die DepoCyte krijgen toegediend, moeten tegelijkertijd met dexamethason worden behandeld, om de symptomen van arachnoïditis te verlichten. Toxische effecten kunnen zowel na een enkele dosis als na cumulatieve doses optreden. Omdat toxische effecten op elk tijdstip gedurende de behandeling kunnen optreden (echter meestal binnen vijf dagen na de start van de behandeling) moeten patiënten die met DepoCyte worden behandeld tijdens de behandeling continue onder observatie blijven vanwege de kans op het ontstaan van neurotoxiciteit. Bij patiënten bij wie zich

neurotoxiciteit ontwikkelt, kan verlaging van de dosis overwogen worden en moet de behandeling met DepoCyte worden gestopt wanneer de toxiciteit aanhoudt.

Arachnoïditis, een zeer vaak voorkomende bijwerking die is gerelateerd aan het gebruik van DepoCyte, is een syndroom dat zich in de vorm van verscheidene bijwerkingen manifesteert. De incidentie van deze bijwerkingen, die mogelijk wijzen op meningeale irritatie, zijn hoofdpijn (24%), nausea (18%), braken (17%), pyrexie (12%), stijfheid van de nek (3%), pijn in de nek (4%), rugpijn (7%), meningitis-achtig beeld (<1%), convulsies (6%), hydrocefalus (2%), en pleiocytose in de liquor met of zonder veranderde bewustzijnsstoestand (1%). In tabel 3 hieronder worden deze bijwerkingen gemeld voor patiënten die met DepoCyte zijn behandeld en ook voor patiënten die met methotrexaat en cytarabine zijn behandeld.

De bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie volgens MedDRA. Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$; $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen als mogelijke indicatie van meningeale irritatie bij patiënten in fase II, III en IV	
Zenuwstelselaandoeningen	
DepoCyte (n = 929 cycli)	Zeer vaak: hoofdpijn Vaak: convulsies, verworven hydrocefalus, pleiocytose in de liquor Soms: meningisme
Methotrexaat (n = 258 cycli)	Zeer vaak: hoofdpijn Vaak: convulsies, verworven hydrocefalus, meningisme
Cytarabine (n = 99 cycli)	Zeer vaak: hoofdpijn Vaak: convulsies, meningisme
Maagdarmstelselaandoeningen	
DepoCyte (n = 929 cycli)	Zeer vaak: braken, nausea
Methotrexaat (n = 258 cycli)	Zeer vaak: braken, nausea
Cytarabine (n = 99 cycli)	Zeer vaak: braken, nausea
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
DepoCyte (n = 929 cycli)	Vaak: rugpijn, nekpijn, stijfheid van de nek
Methotrexaat (n = 258 cycli)	Vaak: rugpijn, nekpijn Soms: stijfheid van de nek
Cytarabine (n = 99 cycli)	Vaak: rugpijn, nekpijn, stijfheid van de nek
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
DepoCyte (n = 929 cycli)	Zeer vaak: pyrexie
Methotrexaat (n = 258 cycli)	Vaak: pyrexie
Cytarabine (n = 99 cycli)	Zeer vaak: pyrexie

*De cyclusberekening was 2 weken waarin de patiënt 1 dosis DepoCyte of 4 doses cytarabine of methotrexaat kreeg toegediend. Cytarabine- en methotrexaat-gebruikende patiënten die niet alle 4 doses afronden worden als fractie van een cyclus meeberekend.

Onderzoeken

Bij patiënten die met DepoCyte worden behandeld is voorbijgaande verhoging van de liquorproteïnen en witte bloedcellen waargenomen. Dit is ook na intrathecale toediening van methotrexaat en cytarabine waargenomen. Deze bijwerkingen zijn voornamelijk gemeld na het in de handel brengen van DepoCyte als spontane casussen. Omdat deze bijwerkingen worden gemeld door een populatie van onbekende omvang is het niet altijd mogelijk om op betrouwbare wijze de frequentie van deze bijwerkingen te berekenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen overdoseringen van DepoCyte gerapporteerd. Een overdosering met DepoCyte kan gepaard gaan met ernstige arachnoiditis met encefalopathie.

In een vroege, niet-gecontroleerde studie zonder dexamethason profylaxe, werden eenmalige doses toegediend tot 125 mg. Eén patiënt op het dosisniveau van 125 mg overleed 36 uur na DepoCyte intraventriculair toegediend te hebben gekregen aan encefalopathie. Deze patiënt onderging echter tegelijkertijd bestraling van de gehele hersenen en had eerder intraventriculair methotrexaat gebruikt.

Er is geen antidotum voor intrathecaal toegediende DepoCyte of niet ingekapselde cytarabine, vrijgekomen uit DepoCyte. Het vervangen van de cerebrospinale vloeistof door isotonische natriumchlorideoplossing is uitgevoerd bij een geval van intrathecale overdosering van vrije cytarabine en deze procedure kan eveneens worden overwogen in het geval van een DepoCyte-overdosering. De beheersing van de overdosering dient zich vooral te richten op het behouden van de vitale functies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimetabolieten, pyrimidine-analogen, ATC-code: L01BC01

Werkingsmechanisme

DepoCyte is een cytarabine formulering met vertraagde afgifte, ontwikkeld om direct in de liquor te worden toegediend.

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 prolifererende gecultiveerde cellen van zoogdieren.

Voor cel-cyclus-fase specifieke antimetabolieten is de duur van de blootstelling van neoplastische cellen aan cytotoxische concentraties belangrijk voor het bepalen van de doeltreffendheid.

Farmacodynamische effecten

In vitro studies, met meer dan 60 cellijnen, gaven aan dat de mediane cytarabine concentratie die resulteert in 50% groeiremming (IC₅₀) bij benadering 10 µM (2,4 µg/ml) bedraagt bij een blootstelling gedurende twee dagen en 0,1 µM (0,024 µg/ml) bij een blootstelling gedurende 6 dagen. De studies toonden aan dat veel cellijnen van solide tumoren gevoelig zijn voor cytarabine, in het bijzonder na langere perioden van blootstelling aan cytarabine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een open-label, actief-gecontroleerde, multicentrische klinische studie, werden 35 patiënten met lymfomateuze meningitis (met kwaadaardige cellen aangetroffen bij liquorcytologie) willekeurig ingedeeld bij intrathecale behandeling met hetzij DepoCyt (n=18) of niet-gecapsuleerde cytarabine (n=17). DepoCyt werd tijdens de 1 maand Inductiefase van de behandeling intrathecaal toegediend als 50 mg om de 2 weken, en niet-gecapsuleerde cytarabine als 50 mg twee keer per week. Patiënten die niet reageerden zijn na 4 weken gestopt met de protocolbehandeling. Patiënten die een reactie bereikten (omschreven als het klaren van de liquor van kwaadaardige cellen in afwezigheid van voortgang van neurologische symptomen) gingen door en ontvingen gedurende maximaal 29 weken Consolidatie- en Onderhoudsbehandeling.

Reacties werden opgemerkt bij 13/18 (72%, 95% betrouwbaarheidsintervals: 47, 90) van patiënten die DepoCyt ontvingen versus 3/17 (18% patiënten, 95% betrouwbaarheidsintervals: 4, 43) in het niet-gecapsuleerde cytarabinedeel. Een statistisch significant verband tussen behandeling en reactie werd opgemerkt (Fishers exacte test p-waarde = 0,002). De meerderheid van de patiënten die DepoCyt ontvingen ging door voorbij Inductie en ontvingen verdere behandeling. Patiënten die DepoCyt kregen ontvingen een gemiddelde van 5 cycli (doses) per patiënt (bereik 1 tot 10 doses) met een gemiddelde behandelingsperiode van 90 dagen (bereik 1 tot 207 dagen).

Er zijn geen statistisch significante verschillen opgemerkt bij secundaire eindpunten zoals duur van reactie, progressievrije overleving, neurologische tekenen en symptomen, Karnofsky performancestatus, kwaliteit van leven en algehele overleving. Mediane progressievrije overleving (gedefinieerd als tijd tot neurologische progressie of overlijden) voor alle behandelde patiënten was respectievelijk 77 versus 48 dagen voor DepoCyt versus niet-gecapsuleerde cytarabine. De verhouding van patiënten die na 12 maanden in leven waren was 24% voor DepoCyt versus 19% voor niet-gecapsuleerde cytarabine.

Pediatrie patiënten

Tijdens een open-label, niet-vergelijkend, dosisescalatie-onderzoek bij 18 kinderen (4 tot 19 jaar) met leukemische meningitis of neoplastische meningitis veroorzaakt door een primaire hersentumor, werd een intrathecale dosis van 35 mg vastgesteld als maximaal verdraagbare dosering.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Analyse van de beschikbare farmacokinetische gegevens geeft aan dat er na intrathecale toediening van DepoCyt aan patiënten, ofwel in de lumbaalzak ofwel via een intraventriculair reservoir, binnen 5 uur piekconcentraties vrij cytarabine in zowel het ventrikel als de lumbaalzak werden waargenomen. Na deze piekconcentraties volgde een bifasische eliminatiecurve bestaande uit een initiële steile daling gevolgd door een langzame daling met een halfwaardetijd van de laatste fase van 100 tot 263 uur voor doseringen variërend van 12,5 mg tot 75 mg. In tegenstelling tot de intrathecale toediening van 30 mg vrije cytarabine, die een bifasische liquor concentratie profiel vertoont met een terminale halfwaardetijd van 3,4 uur.

De farmacokinetische parameters van DepoCyt (75 mg) bij patiënten met neoplastische meningitis aan wie het geneesmiddel hetzij intraventriculair of middels lumbaalpunctie werd toegediend, suggereert dat de blootstelling aan de werkzame stof in de ventriculaire of lumbale ruimte gelijk is, onafhankelijk van de toedieningsweg. Daarnaast verlengt deze formulering in vergelijking met vrije cytarabine, de biologische halfwaardetijd met een factor 27 tot 71, afhankelijk van de toedieningsweg en het compartiment waaruit monstername plaatsvindt. De gecapsuleerde cytarabine concentraties en het aantal lipidedeeltjes waarin de cytarabine is gecapsuleerd volgen een zelfde verdelingspatroon. De AUC's van vrij en ingekapsuleerde cytarabine na ventriculaire toediening van DepoCyt lijken lineair toe te nemen met toenemende dosering, waarmee wordt aangegeven dat het vrijkomen van cytarabine uit DepoCyt en de farmacokinetiek lineair zijn in de humane liquor.

Distributie

De snelheid van overgang van liquor naar het plasma is traag en de conversie naar uracilarabinoside (ara-U), de niet werkzame metabooliet, is snel. Systemische blootstelling aan cytarabine blijkt verwaarloosbaar na intrathecale toediening van 50 mg en 75 mg DepoCyte.

Biotransformatie

De primaire uitscheidingsroute van cytarabine is omzetting in het inactieve ara-U, (1-β-D-arabinofuranosyluracil of uracilarabinoside) gevolgd door excretie van ara-U via de urine. In tegenstelling tot systemische toegediende cytarabine dat snel wordt omgezet in ara-U. De conversie tot ara-U in de liquor is verwaarloosbaar na een intrathecale toediening vanwege de significant lagere cytidine de-aminase activiteit in de weefsels van het centrale zenuwstelsel en de liquor. De liquor klaringssnelheid van cytarabine komt overeen met de liquor bulkstroomsnelheid van 0,24 ml/min.

Eliminatie

De verdeling en klaring van cytarabine en het belangrijkste fosfolipide bestanddeel van het lipidedeeltje (DOPC) na intrathecale toediening van DepoCyte is geëvalueerd bij knaagdieren. Radioactief gelabeld cytarabine en DOPC worden snel verdeeld over de gehele neurale as. Meer dan 90% van de cytarabine werd uitgescheiden in 4 dagen en een verdere 2,7% in 21 dagen. De resultaten geven aan dat de lipide bestanddelen worden gehydrolyseerd en grotendeels in de weefsels worden opgenomen, na afbraak in de intrathecale ruimte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een review van de beschikbare toxicologische gegevens voor de lipide bestanddelen (DOPC en DPPG) of overeenkomstige fosfolipiden m.b.t. die in DepoCyte geeft aan, dat dergelijke fosfolipiden goed worden verdragen door diverse diersoorten, zelfs bij toediening gedurende langere periodes in doseringen in het g/kg-bereik.

De resultaten van acute en sub-acute toxiciteitsstudies uitgevoerd bij apen, wezen erop dat intrathecally toegediend DepoCyte wordt verdragen tot een dosis van 10 mg (te vergelijken met een humane dosis van 100 mg). Lichte tot matige ontsteking van de meningen in de ruggengraat en hersenen en/of astrocytische activering werden opgemerkt bij dieren die intrathecally DepoCyte ontvingen. Men nam aan dat deze veranderingen consistent waren met de toxische effecten van andere intrathecale stoffen zoals ingekapselde cytarabine. Soortgelijke veranderingen (over het algemeen beschreven als minimaal tot gering) werden ook opgemerkt bij sommige dieren die alleen DepoFoam ontvingen (DepoCyte vesicae zonder cytarabine) maar niet bij dieren onder controle met natriumchlorideoplossing. Studies met muizen, ratten en honden hebben aangetoond dat vrije cytarabine zeer toxisch is voor het hematopoïetische systeem.

Er zijn geen carcinogeniciteits-, mutageniciteits- of fertiliteitsstoornisstudies met DepoCyte uitgevoerd. Het werkzame bestanddeel, cytarabine, is *in vitro* mutageen gebleken en clastogeen *in vitro* (chromosoom afwijkingen en zusterchromatide-uitwisseling in humane leukocyten) en *in vivo* (chromosoom afwijkingen en zusterchromatide-uitwisselingsbepalingen in het beenmerg van knaagdieren, micronucleus studies bij muizen). Cytarabine veroorzaakte transformatie van embryocellen van de hamster en van H43 cellen van de rat *in vitro*. Cytarabine was clastogeen voor cellen in de meiose; een dosisafhankelijke toename van afwijkingen van de zaadcelkop en van chromosomale afwijkingen trad op bij muizen na intraperitoneale toediening. Er zijn in de literatuur geen studies beschikbaar die het effect van cytarabine op de vruchtbaarheid tot onderwerp hadden. Omdat de systemische blootstelling aan vrije cytarabine na intrathecale behandeling met DepoCyte verwaarloosbaar is, is het risico op een verminderde vruchtbaarheid waarschijnlijk klein.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cholesterol
Trioleïne
Dioleoylfosfatidylcholine (DOPC)
Dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG)
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar de farmacokinetische geneesmiddelinteracties tussen DepoCyte en andere stoffen. DepoCyte mag niet worden verdund of gemengd met andere geneesmiddelen, aangezien de kleinste wijziging in de concentratie of pH de stabiliteit van de microdeeltjes kan beïnvloeden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na eerste opening: vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en bewaaromstandigheden bij gebruik; de bewaartijd bij 18 – 22 °C is gewoonlijk niet langer dan 4 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I-glazen injectieflacon, afgesloten met een met fluorhars bedekte butylrubberen stop en verzegeld met een aluminium flip-off dop, met 50 mg cytarabine in 5 ml suspensie.

DepoCyte wordt geleverd in aparte doosjes die elk een injectieflacon met een enkele dosis bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van DepoCyte

Gezien de toxische aard dient men speciale voorzorgen te treffen tijdens het hanteren van DepoCyte. Zie hieronder 'Voorzorgen voor het hanteren en opruimen van DepoCyte'.

Injectieflacons dienen eerst op te warmen tot kamertemperatuur (18–22 °C) gedurende minimaal 30 minuten en voorzichtig omgekeerd te worden zodat de deeltjes geresuspendeerd kunnen worden direct voordat de suspensie uit de injectieflacon wordt opgetrokken. Hard schudden moet worden vermeden. De suspensie hoeft niet verder gereconstitueerd of verdund te worden.

Toediening van DepoCyte

DepoCyte mag alleen intrathecaal worden toegediend.

DepoCyte dient direct voor toediening uit de injectieflacon te worden opgetrokken. Aangezien de injectieflacon bedoeld is voor eenmalig gebruik en geen conserveringsmiddelen bevat, dient het geneesmiddel binnen 4 uur na optrekken uit de injectieflacon te worden gebruikt. Ongebruikt geneesmiddel mag daarna niet meer worden gebruikt. DepoCyte mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd (zie rubriek 6.2). De suspensie mag niet worden verdund.

Er mogen geen in-line filters worden gebruikt bij het toedienen van DepoCyte. DepoCyte wordt rechtstreeks in de liquor toegediend, via een intraventriculair reservoir of middels directe injectie in de lumbaalzak. DepoCyte dient langzaam te worden geïnjecteerd gedurende 1 tot 5 minuten. Na toediening middels lumbaalpunctie, dient men de patiënt te adviseren minstens om één uur plat te blijven liggen. De arts dient de patiënten onder observatie te houden en alert te zijn op directe toxische reacties.

Alle patiënten dienen vanaf de eerste dag van toediening van DepoCyte behandeld te worden met dexamethason. 4 mg 2 maal daags oraal of intraveneus) gedurende 5 dagen.

Voorzorgen voor het hanteren en opruimen van DepoCyte

De volgende beschermende maatregelen worden aanbevolen vanwege het toxische karakter van deze suspensie:

- personeel dient getraind te zijn in de juiste technieken voor het omgaan met cytostatica;
- mannelijke en vrouwelijke personeelsleden die proberen een kind te verwekken of vrouwelijke personeelsleden die zwanger zijn dienen niet met de stof te werken;
- personeel moet beschermende kleding dragen; beschermbril, beschermjas, wegwerphandschoenen en - maskers;
- er dient een aparte ruimte te zijn voor de bereiding (bij voorkeur onder een laminar flow). Het werkoppervlak dient beschermd te zijn met wegwerp, geplastificeerd absorberend papier;
- alle voorwerpen die tijdens toediening of schoonmaak gebruikt worden, dienen in een hoog-risico afvalzak weggegooid te worden, die bij hoge temperatuur verbrand wordt;
- in het geval dat de huid per ongeluk met de stof in aanraking is gekomen, dienen de blootgestelde plekken onmiddellijk gewassen te worden met zeep en water;
- in het geval dat de slijmvliezen per ongeluk met de stof in aanraking zijn gekomen, dienen de blootgestelde plekken onmiddellijk gespoeld te worden; er dient door een arts naar gekeken te worden.

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

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

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End
Buckinghamshire
SL8 5SP
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/01/187/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2001

Datum van laatste verlenging: 11 juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co Armagh
BT63 5QD
Verenigd Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

Niet van toepassing

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie
Cytarabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 50 mg cytarabine (10 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: cholesterol, trioleïne, dioleoylfosfatidylcholine, dipalmitoylfosfatidylglycerol, natriumchloride, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.
Een injectieflacon van 5 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intrathecaal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End
Buckinghamshire
SL8 5SP
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/01/187/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

<Niet van toepassing.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

< PC: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]>

<Niet van toepassing.>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie
Cytarabine

Intrathecaal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml.

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie Cytarabine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat krijgen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is DepoCyte en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is DepoCyte en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

DepoCyte wordt gebruikt voor het behandelen van lymfomateuze meningitis.

Lymfomateuze meningitis is een aandoening waarin lymfoomtumorcellen zijn binnengedrongen in de vloeistof of membranen die de hersenen en ruggengraat omgeven.

DepoCyte wordt bij volwassenen gebruikt om lymfoomtumorcellen te doden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn? Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor cytarabine of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een hersenvliesontsteking.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bij gebruik van DepoCyte zijn ernstige neurologische bijwerkingen gemeld. De symptomen waren onder meer effecten op het zenuwstelsel (bv. stuipen, pijn, gevoelloosheid of tintelingen, blindheid of visusstoringen). Uw arts onderzoekt u regelmatig op deze symptomen.

Zorg ervoor dat u als u tabletten dexamethason zijn voorgeschreven deze op de voorgeschreven wijze inneemt, omdat deze het risico op ongewenste bijwerkingen die door DepoCyte worden veroorzaakt verminderen.

Als uw bijwerkingen erger worden of als u nieuwe bijwerkingen ervaart, vertel dit dan aan uw arts.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast DepoCyte nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

DepoCyte mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven daar het schadelijk kan zijn voor een ongeboren kind. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een betrouwbaar voorbehoedsmiddel te gebruiken om zwangerschap te voorkomen terwijl ze worden behandeld met DepoCyte.

Mannelijke patiënten die worden behandeld met DepoCyte dienen een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen.

Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling daar DepoCyte door kan dringen in de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag tijdens de behandeling niet autorijden.

Gebruik tijdens de behandeling geen gereedschap of gebruik geen machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een gekwalificeerd en ervaren arts of specialist in het behandelen van kanker, zal DepoCyte in de ruggenmergvloeistof of de lumbaalzak injecteren. DepoCyte mag niet op een andere manier worden toegediend. Injecties worden langzaam in 1 tot 5 minuten toegediend en het is mogelijk dat men u na afloop vraagt één uur plat te blijven liggen.

U krijgt ook dexamethason, gewoonlijk als tabletten, maar mogelijk via intraveneuze injectie gedurende 5 dagen na elke dosis DepoCyte om mogelijke bijwerkingen te helpen verminderen.

Warm voorafgaand aan het gebruik van DepoCyte de injectieflacon gedurende minimaal 30 minuten op tot aan kamertemperatuur (18–22 °C). Zwenk de injectieflacon vlak voor het optrekken van DepoCyte even om zodat de deeltjes gelijkmatig worden verdeeld. Hierbij mag niet hard worden geschud.

Voor het hanteren en toedienen van een cytotoxisch geneesmiddel moeten de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen (de juiste techniek voor het hanteren van het middel, het gebruik van een hiervoor geschikte en hiertoe aangewezen ruimte, beschermende kleding, procedures die zijn bedoeld om het risico van besmetting te minimaliseren). Personeelsleden die zwanger zijn of proberen om zwanger te worden (zowel mannen als vrouwen) mogen niet met DepoCyte werken. In het geval dat de slijmvliezen per ongeluk met de stof in aanraking komen, moeten de blootgestelde plekken onmiddellijk met overvloedige hoeveelheden water worden gewassen; er moet door een arts naar worden gekeken.

DepoCyte moet direct voor toediening uit de injectieflacon worden opgetrokken; het geneesmiddel moet binnen 4 uur na het optrekken uit de injectieflacon worden gebruikt. Ongebruikt geneesmiddel moet worden weggegooid en mag niet meer worden gebruikt. DepoCyte mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd. Er mogen geen in-line filters worden gebruikt bij het toedienen van DepoCyte.

DepoCyte moet worden gebruikt in de geleverde vorm zonder verdere verdunning. De dosis voor volwassenen is 50 mg (een injectieflacon DepoCyte).

Voor de behandeling van lymfomateuze meningitis wordt DepoCyte gegeven volgens de volgende schema's:

Startbehandeling: één injectieflacon DepoCyte (50 mg) om de 14 dagen toegediend met in totaal 2 doses (week 1 en 3).

Vervolgbehandeling: één injectieflacon DepoCyte (50 mg) om de 14 dagen toegediend met in totaal 3 doses (week 5, 7 en 9), gevolgd door een extra dosis in week 13.

Onderhoudsbehandeling: één injectieflacon DepoCyte (50 mg) om de 28 dagen toegediend met in totaal 4 doses (week 17, 21, 25 en 29).

Wat moet u doen als u meer van DepoCyte heeft gebruikt dan u zou mogen

De aanbevolen dosis wordt u door de arts of specialist naar behoefte gegeven. Er is geen tegengif voor DepoCyte. Behandeling van een overdosis dient gericht te zijn op het in stand houden van vitale functies.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddelen kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen kunnen optreden na elke injectie, meestal in de eerste vijf dagen.

Uw arts bespreekt dit met u en legt uit wat de mogelijke risico's en voordelen zijn van uw behandeling.

De hieronder vermelde frequentie van mogelijke bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 10 gebruikers); vaak (komt voor bij 1 tot 10 van de 100 gebruikers); soms (komt voor bij 1 tot 10 van de 1000 gebruikers); zelden (komt voor bij 1 tot 10 van de 10.000 gebruikers); zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 van de 10.000 gebruikers), niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De ernst van de bijwerkingen van DepoCyte kan toenemen wanneer DepoCyte in combinatie met andere chemotherapeutica wordt toegediend.

Waarschuw het medisch personeel dat u tijdens deze periode observeert, wanneer u lijdt aan:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 10 patiënten)

- Nausea en/of braken
- Zwakte
- Verwardheid
- Koorts
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Beven

Vaak (komt voor bij minder dan 1 van de 10 patiënten, maar bij meer dan 1 van de 100 patiënten)

- Rugpijn
- Convulsies
- Nekpijn
- Een stijve of stramme nek
- Infectie van de meninges
- Vermoeidheid
- Pijn, gevoelloosheid of een tintelend gevoel (als van 'slapende' lichaamsdelen)
- Blindheid en andere gezichtsstoornissen
- Gehoorverlies
- Aanhoudende of extreme slaperigheid
- Gedeeltelijke verlamming

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw het medische personeel dat u verzorgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2–8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

DepoCyte moet na opening zo snel mogelijk worden gebruikt, en moet gewoonlijk binnen 4 uur worden gebruikt (bewaard bij 18-22 °C).

DepoCyte is een steriele, witte tot bijna-witte suspensie. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het ernstig verkleurd is, er anders uitziet of de houder kapot is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. DepoCyte bevat cytarabine, en moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cytarabine. Een ml suspensie bevat 10 mg cytarabine. Elke injectieflacon van 5 ml bevat 50 mg cytarabine
- De andere stoffen in dit middel zijn cholesterol, trioleïne, dioleoylfosfatidylcholine, dipalmitoylfosfatidylglycerol, natriumchloride en water voor injecties.

Hoe ziet DepoCyte eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

DepoCyte is een witte tot bijna witte suspensie voor injectie die in een glazen injectieflacon wordt geleverd.

Elke injectieflacon bevat 5 ml suspensie voor een enkele injectie. Elke verpakking bevat een enkele flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Pacira Limited, Wessex House, Marlow Road, Bourne End, Buckinghamshire, SL8 5SP, Verenigd Koninkrijk.

Fabrikant

Almac Pharma Services Limited, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co Armagh, BT63 5QD, Verenigd Koninkrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma Comm VA.
Tél/Tel: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Lietuva

KBM Pharma OÜ
Tel. +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

България

ТП Мундифарма Медикъл ООД
Тел. +359 2 962 13 56/54
mundipharma@mundipharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma Comm VA.
Tél: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Česká republika

Mundipharma Ges.m.b.H. Austria
Organizační složka ČR
Tel : +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Magyarország

Medis Hungary Kft
Információs vonal: +36 2 380 1028
info@medis.hu

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
mundipharma@mundipharma.dk

Malta

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP - Renju Unit
Tel: +44 (0) 1628 530554

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 (0) 64 31 701-0
mundipharma@mundipharma.de

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0) 33 450 8270
info@mundipharma.nl

Eesti

KBM Pharma OÜ
Tel: +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
post@mundipharma.no

Ελλάδα

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: +44 (0) 1628 530554

Österreich

Mundipharma Gesellschaft.m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 523 25 05
office@mundipharma.at

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

Polska

Mundipharma Polska Sp.z o.o.
Tel: +48(0) 22 866 87 12
office@mundipharma.pl

France

Mundipharma
Tel: +33 (0) 1 40 65 29 29
infomed@mundipharma.fr

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Kolarova 7,
10000 Zagreb
Tel.: +385 1 2303 446

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800
oncologymedinfo@napp.co.uk

Ísland

Mundipharma A/S
Tel: +45 45 17 48 00
mundipharma@mundipharma.dk

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: + 39.02. 318288216
Italy.InfoMedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 81 56 56
info@mundipharma.com.cy

Latvija

Institute of Innovative Biomedical Technology
Tel: +371 7 800810
info@ibti.lvoffice

Portugal

Companhia Portuguesa Higiene Pharma –
Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 214 449 600
geral@ferrergrupo.com.pt

România

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Austria
Tel: +40 751 121 222
office@mundipharma.ro

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 158969 00
info@medis.si

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H. - o.z
Tel: +421 2 63811611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 8520 2065
info@mundipharma.fi

Sverige

Mundipharma AB
Tel: + 46 (0)31 773 75 30
info@mundipharma.se

United Kingdom

Napp Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0) 1223 424444
oncologymedinfo@napp.co.uk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.