

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 50 mg cytarabine (10 mg/ml)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Een 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.

Volwassenen en bejaarden

Voor het behandelen van lymfomateuze meningitis is de dosis voor volwassenen 50 mg (een injectieflacon) intrathecally toegediend (lumbaalpunctie of intraventriculair via een Ommaya-reservoir). Het volgende inductiebehandelingschema, de volgende 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. 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; niet verdunnen (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.

Kinderen en adolescenten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn onvoldoende aangetoond (zie rubriek 5.1). Depocyte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten totdat er meer gegevens beschikbaar zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de actieve stof of voor één of meer van de 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 veel voorkomende bijwerking, te verlichten (zie rubriek 4.8).

Arachnoiditis is een syndroom dat zich voornamelijk manifesteert in misselijkheid, 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, misselijkheid, 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 misselijkheid, 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 van de liquorcirculatie kan resulteren in toegenomen vrije cytarabine concentraties in de liquor met een verhoogd risico op neurotoxiciteit.

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 hemopoëtische systeem geadviseerd.

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

Bij de beoordeling van de liquor na toediening van DepoCyte dient rekening gehouden te worden met het feit dat DepoCyte deeltjes uiterlijk identiek zijn aan witte bloedcellen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen teratogeniciteitsstudies bij proefdieren uitgevoerd met DepoCyte, en er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen; cytarabine kan echter mogelijk gevaarlijk zijn voor de ongeboren vrucht wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Daarom dienen vrouwen die mogelijk zwanger kunnen raken 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 die 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.

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.

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

DepoCyte is een potentieel zeer toxische stof.

Alle patiënten die DepoCyte toegediend krijgen, dienen tegelijkertijd met corticosteroiden behandeld te worden (bijv. dexamethason), teneinde de symptomen van arachnoiditis 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), dienen patiënten die worden behandeld met DepoCyte, continue onder observatie te blijven tijdens de behandeling vanwege de kans op het ontstaan van neurotoxiciteit. Bij patiënten bij wie zich een neurotoxiciteit ontwikkelt, kan een verlaging van de dosis overwogen worden en dient de behandeling te worden gestopt wanneer de toxiciteit aanhoudt.

Arachnoiditis, een aandoening die zich primair manifesteert met hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts, stijve nek, pijn in de nek of de rug, meningisme, stuipen, hydrocephalus, pleiocytose in de liquor, met of zonder een veranderde bewustzijnstoestand, is een regelmatig voorkomende bijwerking. Wanneer het niet wordt behandeld kan arachnoiditis fataal zijn.

De incidentie van bijwerkingen die mogelijk wijzen op meningeale prikkeling, gebaseerd op alle patiënten die behandeld werden met 50 mg DepoCyte in de klinische fase II-IV studies, wordt weergegeven tabel 1 hieronder:

Tabel 1: Bijwerkingen als mogelijke indicatie van meningeale prikkeling in fase II, III en IV patiënten (n [%] behandelingscycli*)

Term volgens gegevensbank MedDRA (NL)	DepoCyte (n = 929 cycli)	Methotrexaat (n = 258 cycli)	Cytarabine (n = 99 cycli)
Hoofdpijn NNO	24%	16%	14%
Misselijkheid	18%	12%	15%
Braken NNO	17%	11%	11%
Arachnoiditis	16%	7%	13%
Koorts	12%	7%	16%
Rugpijn	7%	7%	6%
Stuipen NNO	6%	5%	2%
Nekpijn	4%	3%	3%
Stijfheid van de nek	3%	<1%	4%
Verworven hydrocephalus	2%	1%	0%
Pleiocytose in de liquor	1%	0%	0%
Meningisme	<1%	1%	1%

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

De incidentie van alle bijwerkingen die in >10% van de cycli optraden bij patiënten met lymfomateuze meningitis die DepoCyte of cytarabine kregen, in enige behandelingsgroep in fase 1-4 studies, wordt weergegeven in tabel 2 hieronder:

Tabel 2. Bijwerkingen die in >10% van de cycli optraden bij patiënten met lymfomateuze meningitis die 50 mg DepoCyte of cytarabine kregen, in enige behandelingsgroep in fase 1-4 studies (% behandelcycli*)

Systeem/Orgaanklasse Term volgens gegevensbank MedDRA (NL)	Aantal cycli	
	DepoCyte (n=151 cycli)	Cytarabine (n=99 cycli)
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn NNO	23%	14%
Arachnoiditis	16%	13%
Verwardheid	11%	3%
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Misselijkheid	13%	15%
Braken NNO	12%	11%
Diarree NNO	11%	10%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zwakte	13%	17%
Koorts	14%	16%
Vermoeidheid	6%	14%
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Trombocytopenie	10%	13%

*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.

Intrathecale toediening van cytarabine kan myelopathie veroorzaken en andere neurologische toxiciteitseffecten, die soms leiden tot een permanente neurologische afwijking. Er zijn ernstige

toxiciteitseffecten van het centrale zenuwstelsel, waaronder blijvende extreme slaperigheid, verwardheid, hemiplegie, gezichtsstoornissen waaronder blindheid, doofheid en hersenzenuwverlammingen gemeld na intrathecale toediening van DepoCyte. Ook zijn symptomen en tekenen van perifere neuropathie waargenomen, zoals pijn, gevoelloosheid, paresthesie, hypesthesie, zwakte en verminderde controle over de darmen en over de blaas (incontinentie).

Bijwerkingen die vaker zijn geassocieerd met DepoCyte zijn hoofdpijn, arachnoiditis en verwardheid. Bovendien kwamen in Fase 1-4 studies stuipen vaker voor bij patiënten in de DepoCyte-groep (7/33, 21%) dan in de cytarabine-groep (1/28, 4%).

Voorbijgaande verhoging van de liquorproteïnen en witte bloedcellen is eveneens waargenomen bij patiënten die met DepoCyte behandeld worden. Dit is ook waargenomen na intrathecale toediening van methotrexaat en cytarabine.

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 intrathecally toegediende DepoCyte of niet ingekapselde cytarabine, vrijgekomen uit DepoCyte. Het vervangen van de cerebrospinale vloeistof door isotone zoutoplossing 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: Antimetabool (pyrimidine-analoog), ATC-code: L01B C01

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 antimetaboliëten is de duur van de blootstelling van neoplastische cellen aan cytotoxische concentraties belangrijk voor het bepalen van de effectiviteit doeltreffendheid van de medicatie.

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.

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 DepoCyte (n=18) of niet-ingekapselde cytarabine (n=17). DepoCyte werd tijdens de 1 maand Inductiefase van de behandeling intrathecally toegediend als 50 mg om de 2 weken, en niet-ingekapselde 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 DepoCyte ontvingen versus 3/17 (18% patiënten, 95% betrouwbaarheidsintervals: 4, 43) in het niet-ingekapselde cytarabinedeel. Een statistisch significant verband tussen behandeling en reactie werd opgemerkt (Fishers exacte test p-waarde = 0,002). De meerderheid van de patiënten die DepoCyte ontvingen ging door voorbij Inductie en ontvingen verdere behandeling. Patiënten die DepoCyte 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 DepoCyte versus niet-ingekapselde cytarabine. De verhouding van patiënten die na 12 maanden in leven waren was 24% voor DepoCyte versus 19% voor niet-ingekapselde cytarabine.

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 gegevens

Analyse van de beschikbare farmacokinetische gegevens geeft aan dat er na intrathecale toediening van DepoCyte 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 DepoCyte (75 mg) bij patiënten met neoplastische meningitis aan wie de medicatie hetzij intraventriculair of middels lumbaalpunctie werd toegediend, suggereert dat de blootstelling aan de medicatie 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 monsternamen plaatsvindt. De gecapsuleerde cytarabine concentraties en het aantal lipidedeeltjes waarin de cytarabine is gecapsuleerd in DepoCyte volgen een zelfde verdelingspatroon. De AUC's van vrij en ingekapselde cytarabine na ventriculaire toediening van DepoCyte lijken lineair toe te nemen met toenemende dosering, waarmee wordt aangegeven dat het vrijkomen van cytarabine uit DepoCyte en de farmacokinetiek lineair zijn in de humane liquor.

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.

Metabolisme en eliminatie

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.

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 intrathecaal 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 intrathecaal 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 fysiologische zoutoplossing. 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 actieve bestanddeel van DepoCyte, 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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

DepoCyte wordt geleverd in aparte doosjes die elk een type I-glazen injectieflacon bevatten met een eenmalige dosis van 50 mg (in 5 ml), afgesloten met een met fluorhars bedekte butylrubberen stop en verzegeld met een aluminium flip-off dop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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. Vermijd hard schudden. 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 de medicatie binnen 4 uur na optrekken uit de injectieflacon te worden gebruikt. Ongebruikte medicatie dient te worden weggegooid en niet gebruikt. Meng DepoCyte niet met andere geneesmiddelen (zie rubriek 6.2). De suspensie niet verdunnen.

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 van de medicatie 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.

Patiënten dienen vanaf de eerste dag van toediening van DepoCyte behandeld te worden met corticosteroiden (bijv. 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.

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

Pacira Limited
West Forest Gate, Wellington Road
Wokingham, Berkshire
RG40 2AQ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/01/187/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 11 juli 2001
Datum laatste hernieuwing: 11 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
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 VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De registratiehouder zal doorgaan met het jaarlijks indienen van PSUR's, tenzij de CHMP anders specificeert.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS MET 1 INJECTIEFLACON

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie.
Cytarabine.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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 – 5 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intrathecaal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiters lezen.

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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
West Forest Gate, Wellington Road
Wokingham, Berkshire
RG40 2AQ
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/01/187/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON

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

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie
Cytarabine

Intrathecaal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 5 ml.

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

DepoCyte 50 mg suspensie voor injectie Cytarabine

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Als u nog vragen hebt, raadpleeg dan uw arts.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter:

1. Wat is DepoCyte en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u DepoCyte gebruikt
3. Hoe wordt DepoCyte gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u DepoCyte
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS DEPOCYTE EN WAARVOOR WORDT HET 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DEPOCYTE GEBRUIKT

Gebruik DepoCyte niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor cytarabine of één van de andere bestanddelen.
- Als u een meningeale infectie hebt.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel het uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

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 WORDT DEPOCYTE GEBRUIKT?

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

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 een paar minuten toegediend en het is mogelijk dat men u na afloop vraagt één uur plat te blijven liggen.

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

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 hebt 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 alle geneesmiddelen kan DepoCyte bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Bijwerkingen kunnen optreden na elke injectie, meestal in de eerste vijf dagen.

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

- Pijn, verdoofd of prikkelend gevoel (als van 'slapende' lichaamsdelen)
- Misselijkheid en/of braken
- Zwakte
- Verwardheid
- Koorts
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Stuipen
- Duizeligheid
- Nekpijn
- Een stijve of stramme nek
- Gedeeltelijke verlamming

- Blindheid en andere gezichtsstoornissen
- Beven
- Rugpijn
- Aanhoudende of extreme slaperigheid
- Gehoorverlies
- Infectie van de meninges

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan het medische personeel dat u verzorgt.

5. HOE BEWAART U DEPOCYTE

Houd buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Gebruik DepoCyte niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en op de injectieflacon.

Bewaren in de koelkast (2–8 °C).

Niet invriezen.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

What bevat DepoCyte

- De werkzame stof is 50 mg cytarabine (10 mg/ml)
- De andere bestanddelen zijn cholesterol, trioleïne, dioleoylfosfatidylcholine, dipalmitoylfosfatidylglycerol, natriumchloride en water voor injecties.

Hoe ziet DepoCyte er uit en de inhoud van de verpakking

DepoCyte is een flacon die een witte tot bijna witte suspensie voor injectie bevat.

Elke injectieflacon bevat 5 ml suspensie voor een enkele injectie.

Elke verpakking bevat een enkele flacon.

Registratiehouder

Pacira Limited, West Forest Gate, Wellington Road, Wokingham, Berkshire, RG40 2AQ, 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 medicament contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder.

België/Belgique/Belgien

Mundipharma Comm VA.
Schaliënhoevedreef 20H
B-2800 Mechelen
Tél/Tel: +32 (0) 15 45 11 80

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma Comm VA.
Schaliënhoevedreef 20H
2800 Mechelen
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0) 15 45 11 80

България

Мундифарма България
Бул. Никола Вапцаров № 55
1407 София
Тел: + 359 8985 99700

Magyarország

ExtractumPharma Rt.
Megyeri út 64.
H-1044 Budapest
Tel.: +36 (1) 233 0661

Česká republika

Mundipharma Ges.m.b.H. Austria
organizační složka ČR
Lerchova 9
PSČ 602 00 Brno
Tel : +420 543 215 070

Malta

Pacira Limited
West Forest Gate, Wellington Road
Wokingham, Berkshire
RG40 2AQ - Renju Unit
Tel: +44 (0) 144 228 3649

Danmark

Norpharma A/S
Slotsmarken 15
DK-2970 Hørsholm
Tlf: +45 45 17 48 00

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
De Wel 20
NL-3871 MV Hoevelaken
Tel: +31 (0) 33 450 8270

Deutschland

Mundipharma GmbH
Mundipharmastrasse 2
D-65549 Limburg/Lahn
Tel: + 49 6431 701 0

Norge

Mundipharma AS
N-1366 Lysaker
Tlf: +47 67 51 89 00

Eesti

OÜ K-Büroo Marketing
Kalevi 112/2
EE - 50104 Tartu
Tel: +372 733 8080

Österreich

Mundipharma Ges.m.b.H.
Apollogasse 16-18
A-1072 Wien
Tel: + 43 (1) 523 25 05

Ελλάδα

Pacira Limited
West Forest Gate, Wellington Road
Wokingham, Berkshire
RG40 2AQ
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: +44 (0) 144 228 3649

Polska

Mundipharma Polska Sp.zoo
UL. Kochanowskiego 49A
01-864
Warszawa
Tel: +48(0) 22 866 87 12

España

Mundipharma Pharmaceuticals SL
Edificio ALVENTO (Torre D)
Vía de los Poblados 1
28033 Madrid
Tel: +34 91 3821870

Portugal

Mundipharma Farmacêutica Lda
Edifício Atrium Saldanha
Praça Duque de Saldanha, 1 – 6º
Lisboa 1050-094
Tel: +00351 219 258064

France

Mundipharma SAS
2 Rue du Docteur Lombard
F-92130 Issy Les Moulineaux
Tel: +33 (0) 155 389230

Ireland

Napp Pharmaceuticals Limited
Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge CB4 0GW – United Kingdom
Tel: +44 (0) 1 223 424444

Ísland

Norpharma A/S
Slotsmarken 15
2970 Hørsholm
Danmark
Tel: +45 45 17 48 00

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Via G. serbelloni no 4
I-20122 Milano
Tel: + 39 02 46712269

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
13 Othellos Street
Dhali Industrial Zone
CY- 1685 Nicosia
Τηλ: +357 22 81 56 56

Latvija

ĀKD, SIA
A. Saharova iela 16-342
Rīga LV-1021
Tel: +371 7 800810

Lietuva

OÜ K-Büroo Marketing
Kalevi 112/2
EE - 50104 Tartu
Estija
Tel. +372 733 8080

România

Mundipharma Medical GmbH
Representative Office Romania
Str. Mihail Petrini nr 4
Et. 2, apt. 6, sector 5
050582 Bucuresti
Tel: +40(21)0410 10 49

Slovenija

Medis, d.o.o.
Brnčičeva 1
SI - 1000 Ljubljana
Tel: +386 158969 00

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H. - o.z
Jaroslavova 23
SK-851 01 Bratislava
Tel: +421 2 63811611

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41B
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tel: +358 (0)9 8520 2065

Sverige

Mundipharma AB
Möndalsvägen 26
S-412 63 Göteborg
Tel: + 46 (0)31 773 75 30

United Kingdom

Napp Pharmaceuticals Limited
Cambridge Science Park
Milton Road
Cambridge CB4 0GW - UK
Tel: +44 (0) 1 223 424444

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op