

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytarabin Fresenius Kabi 100 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 100 mg sytarabiinia.

Yksi 1 ml:n injektio-pullo sisältää 100 mg sytarabiinia.

Yksi 5 ml:n injektio-pullo sisältää 500 mg sytarabiinia.

Yksi 10 ml:n injektio-pullo sisältää 1 g:n sytarabiinia.

Yksi 20 ml:n injektio-pullo sisältää 2 g sytarabiinia.

Apuaineet:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

pH 7,0–9,5

Osmolaliteetti: 250–400 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin myelooisen leukemian remission induktioon aikuisille ja muiden akuuttien leukemioiden remission induktioon aikuisille ja lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Infuusiona tai injektiona laskimoon tai injektiona ihon alle.

Ihon alle annettava injektio on yleensä hyvin siedetty ja sitä voidaan suositella ylläpitohoitoon.

Cytarabin Fresenius Kabi 100 mg/ml -injektio-/infuusionestettä, liuosta, ei saa antaa intratekaalisesti.

Sytarabiinihoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on laaja kokemus solunsalpaajahoidosta, tai tällaisen lääkärin valvonnassa. Hoidosta voidaan antaa vain yleisiä suosituksia, sillä akuuttia leukemiaa hoidetaan lähes yksinomaan solunsalpaajien yhdistelmillä. Annossuositukset voidaan antaa painoon perustuvina annoksina (mg/kg) tai kehon pinta-alaan perustuvina (mg/m²) annostuksina. Annossuositukset voidaan muuntaa nomogrammeja käyttämällä.

1) Remission induktio:

Induktiohoidon annostus ja antoajankohdat vaihtelevat käytetyn hoito-ohjelman mukaan.

a) Jatkuva hoito:

Jatkuvassa hoidossa on käytetty seuraavia annostuksia remission induktioon.

i) Nopea injektio – **2 mg/kg/vrk** on sopiva aloitusannos. Annosta käytetään 10 päivän ajan. Verenkuva on määritettävä päivittäin. Jos vaikutusta leukemiaan ei havaita eikä selkeää toksisuutta, annos suurennetaan annokseen **4 mg/kg/vrk**, jota jatketaan niin kauan kunnes hoitovaste tai toksisuutta on havaittavissa. Näitä annoksia voidaan jatkaa lähes kaikilla potilailla toksisuuden ilmaantumiseen saakka.

ii) **0,5–1,0 mg/kg/vrk** voidaan antaa enintään 24 tunnin kestoisena infuusiona. Tunnin kestoisen infuusion hoitotulos on ollut tyydyttävä suurimmalla osalla potilaista. Tämä hoidon alussa käytettävä annos voidaan suurentaa toksisuuden mukaan 10 päivän kuluttua annokseen **2 mg/kg/vrk**. Hoitoa jatketaan, kunnes ilmaantuu toksisuutta tai saavutetaan remissio.

b) Jaksottainen hoito:

Seuraavia annostuksia on käytetty jaksottaisessa hoidossa remission induktioon.

i) **3–5 mg/kg/vrk** annetaan laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä. Uusi hoitosykli annetaan 2–9 päivän hoitotauon jälkeen. Hoitoa jatketaan kunnes saavutetaan vaste tai potilaalle ilmaantuu toksisuutta.

Ensimmäisten merkkien luuytimen toiminnan paranemisesta on raportoitu ilmaantuneen 7–64 vuorokauden (keskimäärin 28 vuorokauden) kuluttua hoidon aloittamisesta.

Jos potilaalla ei todeta toksisuutta eikä remissiota hoidon kohtalaisen keston jälkeen, suurempien annosten varovainen anto on yleensä aiheellista. Potilaiden on yleensä todettu sietävän suurempia annoksia, kun ne annetaan nopeana injektiona laskimoon hitaan infuusion sijasta. Tämä johtuu sytarabiinin nopeasta metaboloitumisesta, jolloin suuren annoksen vaikutusaika on lyhyt.

ii) Sytarabiinia on käytetty annoksina **100–200 mg/m²/24 tuntia** 5–7 vuorokauden ajan jatkuvana infuusiona yksinään tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien, esim. antrasykliinin, kanssa. Hoitosykliä voidaan antaa 2–4 viikon välein, kunnes saavutetaan remissio tai ilmaantuu haittaavaa toksisuutta.

2) Ylläpitohoito:

Ylläpitohoidon annostus ja antoajankohdat vaihtelevat käytetyn hoito-ohjelman mukaan.

Seuraavia annostuksia on käytetty jatkuvassa hoidossa remission induktioon.

i) Sytarabiinilla tai muilla lääkkeillä saavutettu remissio voidaan säilyttää antamalla injektiona **1 mg/kg** laskimoon tai ihon alle kerran tai kaksi kertaa viikossa.

ii) Sytarabiinia on annettu myös monoterapiana tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa annoksina **100–200 mg/m²** 5 vuorokauden ajan jatkuvana infuusiona kuukauden välein.

Jättiannoshoito:

Sytarabiinia annetaan lääkärin tarkassa valvonnassa monoterapiana tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa annoksina **2–3 g/m²** 1–3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon 12 tunnin välein 2–6 vuorokauden ajan (hoitosyklin aikana yhteensä 12 annosta). Kokonaishoitoannosta **36 g/m²** ei saa ylittää. Hoitosyklien antotiheys riippuu hoitovasteesta sekä hematologisesta ja muusta toksisuudesta. Ks. (4.4) hoidon lopettamista koskevat varotoimet.

Pediatriset potilaat:

Turvallisuutta imeväisikäisille ei ole varmistettu.

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Annosta on pienennettävä.

Sytarabiini poistuu elimistöstä dialyysin avulla. Sytarabiinia ei siksi saa antaa juuri ennen dialyysia eikä heti sen jälkeen.

Iäkkäät potilaat:

Yli 60-vuotiaille potilaille saa antaa jättiannoshoitoa vain hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin jälkeen.

Antotapa:

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys sytarabiinille tai sytarabiini-injektioliuoksen apuaineille.
- Syöpään liittymätön (esim. luuydinaplasia) anemia, leukopenia ja trombosytopenia, ellei lääkäri pidä tällaista hoitoa potilaalle optimistisimpana hoitovaihtoehtona.
- Rappeuttava ja toksinen enkefalopatia, etenkin metotreksaatin tai ionisoivan sädehoidon jälkeen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**Varoitukset:**

Sytarabiini on voimakas luuydintä suppressoiva lääkeaine. Hoito on aloitettava varoen potilaille, joilla on entuudestaan lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota. Luuydinkokeita on otettava usein sen jälkeen, kun blastit ovat hävinneet ääreisverenkierrasta.

Hoidon aikana on oltava valmius luuydinsuppression mahdollisesti kuolemaan johtavien komplikaatioiden (granulosytopeniasta ja heikentyneestä vastustuskyvystä johtuvien infektioiden sekä trombosytopeniasta johtuvien verenvuotojen) hoitamiseen.

Sytarabiinihoidon yhteydessä on esiintynyt anafylaktisia reaktioita. Anafylaksian aiheuttamaa elvytystä vaativaa akuuttia sydämen ja keuhkojen toiminnan lamaantumista on raportoitu. Tätä ilmeni välittömästi sytarabiinin laskimonsisäisen annon jälkeen.

Kun sytarabiinia on annettu kokeellisina hoito-ohjelmina, vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keskushermoston, ruoansulatuselimistön ja keuhkojen toksisuutta (erilaista kuin tavanomaisen sytarabiinihoidon yhteydessä havaittua) on ilmoitettu esiintyneen. Näitä reaktioita ovat olleet korjautuva sarveiskalvoon kohdistuva toksisuus, tavallisesti korjautuva aivojen ja pikkuaivojen toimintahäiriö, uneliaisuus, kouristukset, vaikeat ruoansulatuselimistön haavaumat, mukaan lukien peritoniittiin johtava suoliston ilmakuplatauti, sepsis ja maksa-absessi sekä keuhkoedeema.

Sytarabiinin on todettu olleen eläinkokeissa karsinogeeninen. Samankaltaisten vaikutusten mahdollisuus on huomioitava, kun potilaalle suunnitellaan pitkäkestoista hoitoa.

Varotoimet:

Jos lääkkeestä aiheutuva luuydinlama on aiheuttanut trombosyyttimäärän vähenemisen alle $50\,000/\text{mm}^3$ tai liuskatumaisten granulosityttien määrän pienenemisen alle $1\,000/\text{mm}^3$, on harkittava hoidon siirtämistä myöhempään ajankohtaan tai hoidon muuttamista. Ääreisveren verisolunmäärä saattaa pienentyä edelleen sen jälkeen, kun lääkkeen anto on lopetettu, ja pitoisuus on alimmillaan 5–7 vuorokauden lääkkeettömän jakson jälkeen. Hoito voidaan tarvittaessa aloittaa uudelleen, kun varmoja merkkejä luuytimen toipumisesta on nähtävissä (peräkkäisissä luuydinkokeissa). Jos potilaan lääkehoito keskeytetään, kunnes ääreisveriarvot normalisoituvat, kokeet eivät välttämättä ole tarpeen.

Akuuttia non-lymfaattista leukemiaa sairastaville aikuispotilaille on ilmaantunut sytarabiinin jättiannoksilla, daunorubisiinilla ja asparaginaasilla toteutetun konsolidaatiohoidon jälkeen perifeeristä motorista ja sensorista neuropatiaa.

Jättiannoksia sytarabiinia saavia potilaita on tarkkailtava neuropatian varalta, sillä annosaikataulujen muutokset voivat olla tarpeen korjautumattomien neurologisten hättävien vaikutusten välttämiseksi.

Sytarabiinia jättiannoksina saaneille potilaille on ilmaantunut vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää ja keuhkoedeemaa.

Jos sytarabiini injisoidaan nopeasti laskimoon, seurauksena voi usein olla tunteja kestävä pahoinvointi ja oksentelu. Oireet ovat yleensä lievempiä, kun lääke annetaan infuusiona.

Potilailla, jotka ovat saaneet tavanomaisia annoksia sytarabiinia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, on ilmoitettu vatsan aristamista (peritoniittia) ja guajakkitestillä todettua koliittia sekä samanaikaista neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Potilaat ovat toipuneet lääkehoidolla ilman leikkausta.

Akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla lapsipotilailla, jotka olivat saaneet sytarabiinia laskimoon tavanomaisina annoksina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, on raportoitu kuolemaan johtanutta viivästynyttä progressiivista askendoivaa halvausta.

Sytarabiinihoidon aikana on seurattava sekä maksan että munuaisten toimintaa.

Sytarabiinia on annettava äärimmäisen varoen, jos potilaan maksan toiminta on ennestään heikentynyt.

Sytarabiinia saavien potilaiden luuytimen, maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava säännöllisesti.

Kuten muut sytotoksiset lääkkeet, myös sytarabiini voi aiheuttaa nopeasta kasvainsolujen hajoamisesta johtuvaa hyperurikemiaa. Lääkärin on seurattava potilaan veren virtsahappopitoisuutta ja käytettävä tarvittaessa asianmukaisia tukitoimenpiteitä ja farmakologisia toimenpiteitä.

Immunosuppressanttivaikutukset/lisääntynyt infektioherkkyys

Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt solunsalpaajien, kuten sytarabiinin, vaikutuksesta, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Sytarabiinia saavien potilaiden rokottamista elävillä rokotteilla on vältettävä. Tapettuja tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Jättiannoshoido: Keskushermoston hättävien vaikutusten riski on suurempi, jos potilas on aiemmin saanut keskushermostoon vaikuttavaa hoitoa, kuten intratekaalisesti annettavaa solunsalpaajahoidoa tai sädehoitoa.

Granulosyytisiirron antamista samanaikaisesti on vältettävä, koska vaikeaa hengityksen vajaatoimintaa on raportoitu.

Kun sytarabiinia on käytetty kokeellisina jättiannoksina yhdistelmänä syklofosfamidin kanssa luuydinsiirron valmisteluun, on ilmoitettu kuolemaan johtaneita kardiomyopatiatapauksia.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytarabiinin kanssa ei saa antaa 5-fluorosytosiinia, koska 5-fluorosytosiinin hoitotehon on todettu hävinneen tällaisen hoidon aikana.

Potilailla, jotka saivat beeta-asetyylidigoksiinia ja solunsalpaajahoitoa, joka sisälsi syklofosfamidia, vinkristiiniä ja prednisonia yhdistelmänä sytarabiinin tai prokarbatsiinin kanssa tai ilman niitä, havaittiin korjautuvaa vakaan tilan digoksiinipitoisuuden pienenemistä plasmassa ja munuaisten glykosidierityksen heikkenemistä. Vakaan tilan digoksiinipitoisuudet plasmassa eivät näyttäneet muuttuvan. Siksi plasman digoksiinipitoisuutta voi olla tarpeen seurata, jos potilas saa muita samankaltaisia solunsalpaajahoitojen yhdistelmiä. Digitoksiinin käyttöä vaihtoehtoisena lääkkeenä tällaisille potilaille voidaan harkita.

Gentamysiinin ja sytarabiinin välillä tehty *in vitro* -yhteisvaikutustutkimus osoitti, että sytarabiinilla on antagonistista vaikutusta *K. pneumoniae* -kantojen herkkyyteen. Sytarabiinia saavan potilaan nopean hoitovasteen puuttuminen hoidettaessa *K.pneumoniae* -infektiota gentamysiinillä voi viitata antibioottilääkityksen uudelleenarviointitarpeeseen.

Sytarabiiniin saattaa liittyä sen immuunisuppressiivisen vaikutuksen vuoksi elimistössä missä tahansa sijaitsevia virus-, bakteeri-, sieni-, lois- tai saprofytytti-infektioita, kun sytarabiinia käytetään yksinään tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa annoksina, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen- ja vasta-ainevälitteiseen immunitettiin,. Nämä infektiot saattavat olla lieviä, mutta voivat olla myös vaikea-asteisia ja saattavat toisinaan johtaa kuolemaan.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus:

Sytarabiinin tiedetään olevan teratogeeninen joillakin eläinlajeilla. Sytarabiinia ei pidä käyttää naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ennen kuin hoidon mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitu tarkkaan.

Miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys:

Tätä valmistetta ei saa tavallisesti antaa raskaana oleville tai imettäville naisille.

Hedelmällisyys:

Sytarabiinin reproduktiotoksisuutta arvioivia hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Sytarabiinihoitoa etenkin yhdistelmänä alkyloivien aineiden kanssa saaneilla potilailla saattaa esiintyä sukupuolirauhasten suppressiota, josta aiheutuu amenorreaa ja atsoospermiaa. Tällaiset vaikutukset näyttävät yleensä olevan yhteydessä annokseen ja hoidon pituuteen ja saattavat olla korjautumattomia (ks. kohta 4.8). Koska sytarabiini saattaa olla mutageeninen, mistä saattaa aiheutua ihmisen siittiöiden kromosomivaurioita, sytarabiinihoitoa saavia miehiä ja heidän kumppaneitaan on kehoitettava käyttämään luotettavaa raskauden ehkäisyä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sytarabiini ei vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Solunsalpaajahoitoa saavien potilaiden ajokyky tai koneiden käyttökyky saattaa kuitenkin olla heikentynyt, joten heitä on varoitettava tästä ja kehotettava välttämään tällaisia toimia.

4.8 Haittavaikutukset

Sytarabiinihoidon yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Sytarabiinin haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia. Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuselimistöön. Sytarabiini on luuydintoksinen ja aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	MedDRA-termistö
Infektiot	Melko harvinainen	Sepsis (immuunisuppressio), injektiokohdan selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	Pigmenttiläiskät (lentigo)
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, megaloblastoosi, leukopenia, trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Ruokahaluttomuus, hyperurikemia
Hermosto	Yleinen	Suurten annosten yhteydessä aivojen tai pikkuaivojen vaikutukset, joihin liittyy tajunnantason alenemista, dysartria, nystagmus
	Melko harvinainen	Päänsärky, perifeerinen neuropatia
Silmät	Yleinen	Korjautuva hemorraginen konjunktiviitti (valoyliherkkyys, kirvely, näköhäiriöt, lisääntynyt kyynelnesteen erityys), keratiitti
Sydän	Melko harvinainen	Perikardiitti
	Hyvin harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Pneumonia, dyspnea, kurkkukipu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Dysfagia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun/peräaukon tulehdus tai haavaumat
	Melko harvinainen	Ruokatorvitulehdus, ruokatorven haavaumat, suoliston ilmakuplatauti, nekrotisoiva koliitti, vatsakalvotulehdus
Maksa ja sappi	Yleinen	Korjautuvat maksavaikutukset ja niihin liittyvät kohonneet entsyymipitoisuudet
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Korjautuvat ihon haittavaikutukset, kuten eryteema, rakkulainen ihotulehdus, urtikaria, vaskuliitti, alopesia

	Melko harvinainen	Ihon haavaumat, kutina, polttava kipu kämmenissä ja jalkapohjissa
	Hyvin harvinainen	Ekkriinisten hikirauhasten neutrofiilinen tulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihassärky, nivelsärky
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, virtsaumpi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Yleinen	Kuume, pistoskohdan tromboflebiitti

Sytarabiini (Ara-C) -oireyhtymä (immunoallergiset vaikutukset):

Kuumetta, lihassärkyä, luukipua, ajoittaista rintakipua, eksanteemaa, konjunktiviittia ja pahoinvointia saattaa esiintyä 6–12 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen. Estohoitona ja hoitona voidaan harkita kortikosteroideja. Jos nämä tehoavat, sytarabiinihoitoa voidaan jatkaa.

Jättiannoksisen sytarabiinihoidon häiritävaikutukset, muut kuin tavanomaisten annosten yhteydessä esiintyvät:

Hematologinen toksisuus:

Esiintyy voimakkaana pansytopeniana, joka saattaa kestää 15–25 vuorokautta ja siihen saattaa liittyä vaikeampiasteista luuydinaplasiaa kuin tavanomaisten annosten yhteydessä.

Hermosto:

Jättiannoksisen sytarabiinihoidon jälkeen 8–37 %:lle hoidetuista potilaista ilmaantuu mm. aivojen tai pikkuaivojen vaikutuksia, kuten persoonallisuuden muutoksia, vireystilan muutoksia, dysartriaa, ataksiaa, vapinaa, nystagmista, päänsärkyä, sekavuutta, uneliaisuutta, huimausta, kooma, kouristuskohauksia. Iäkkäillä (> 55-vuotiailla) näiden ilmaantuvuus voi olla vielä suurempi. Muita altistavia tekijöitä ovat maksan ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, aiempi keskushermostoon vaikuttava hoito (esim. sädehoito) ja alkoholin väärinkäyttö. Keskushermoston häiriöt ovat useimmiten korjautuvia.

Keskushermoston toksisuusriski lisääntyy, jos laskimoon jättiannoksina annettu sytarabiinihoito yhdistetään toiseen keskushermostotoksisuutta aiheuttavaan hoitoon, kuten sädehoitoon tai suuriannoksiseen hoitoon.

Sarveiskalvon ja sidekalvon toksisuus:

Korjautuvia sarveiskalvon vaurioita ja hemorragista konjunktiviittia on kuvattu. Nämä voidaan estää tai niiden ilmaantuvuutta vähentää käyttämällä kortikosteroideja silmätippoina kerran päivässä.

Ruoansulatuselimistön toksisuus:

Tavanomaisten oireiden lisäksi saattaa etenkin jättiannoksisen sytarabiinihoidon yhteydessä ilmaantua vaikeampiasteisia reaktioita. Suoliston perforaatioita tai nekroosia, joihin liittyy ileusta tai peritoniittia, on raportoitu.

Jättiannoksisen hoidon jälkeen on havaittu maksan absesseja, maksan suurentumista, Budd–Chiarin oireyhtymää (maksan laskimotromboosi) ja haimatulehdusta.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Kliinisinä oireina saattaa ilmaantua keuhkoedeemaa / aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää, etenkin jättiannoshoidon yhteydessä. Tämä reaktio aiheutuu todennäköisesti alveolaaristen kapillaarien vauriosta. Esiintyvyyksiä on vaikea arvioida (eri julkaisuissa mainittu 10–26 %), koska potilailla on ollut relapsi, jolloin myös muut tekijät saattavat edistää reaktiota.

Muut:

Sytarabiinihoidon jälkeen on raportoitu sydänlihassairautta ja rabdomyolyysia. Yhdessä tapauksessa on raportoitu anafylaksian aiheuttama elvytystä vaatinut akuutti sydämen ja keuhkojen toiminnan lamaantuminen. Tämä ilmeni välittömästi sytarabiinin laskimonsisäisen annon jälkeen.

Ruoansulatuselimistön haitat vähenevät, jos sytarabiini annetaan infuusiona. Hemorragisen konjunktiviitin estohoidoksi suositellaan paikallisesti käytettäviä glukokortikoideja. Amenorrea ja atsoospermia (ks. kohta 4.6).

4.9 Yliannostus

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostuksen hoitosuositus: hoidon keskeyttäminen, minkä jälkeen hoidetaan luuydinlama, missä voi olla tarpeen kokoverisiirto tai trombosyyttisiirto ja antibioottihoito. Kun laskimoon on infusoitu kaksitoista 4,5 g/m² -annosta tunnin kestävinä infuusioina 12 tunnin välein, on ilmennyt korjautumatonta ja kuolemaan johtavaa keskushermostotoksisuutta.

Sytarabiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, pyrimidiinianalogit
ATC-koodi: L01BC01

Sytarabiini, pyrimidiininukleosidianalogi, on antineoplastinen aine, joka estää deoksiribonukleiinihapon (DNA:n) synteesiä erityisesti solusyklin S-vaiheessa. Sillä on myös antiviraalisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia. Yksityiskohtaiset sytotoksisuuden mekanismeista selvittäneet *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että sytarabiinin ensisijainen vaikutus on deoksitydiinisynteesin esto aktiivisen trifosfaattimetaboliitin arabinofuranosyyliisytosiinitrifosfaatin (ARA-CTP) kautta, mutta sytidyylikiinaasin estolla ja yhdisteen liittämällä nukleiinihappoihin voi olla myös osansa sen sytostaattisessa ja sytosididisessa vaikutuksessa.

Jättiannoksinen sytarabiinihoito voi tehosta tavanomaisiin annoksiin vasteen menettäneiden leukemiasolujen resistenssiin. Resistenssiin vaikuttaa liittyvän useita mekanismeja:

Substraatin määrän lisääntyminen

ARA-CTP-määrän lisääntyminen solun sisällä, koska ARA-CTP:n kertymisen solun sisään ja S-vaiheessa olevien solujen prosenttiosuuden välillä vallitsee positiivinen korrelaatio.

5.2 Farmakokinetiikka

Sytarabiini deaminoituu maksassa ja munuaisissa arabinofuranosyyliurasiiliksi. Ihmisen laskimoon tapahtuneen annon jälkeen vain 5,8 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan 12–24 tunnin kuluessa, 90 % annoksesta erittyy inaktiivisena deaminoituneena muotona, arabinofuranosyyliurasiilina (ARA-U). Sytarabiini näyttää metaboloituvan nopeasti, pääasiassa maksassa ja mahdollisesti myös munuaisissa. Laskimoon kerta-annoksina annettujen jättiannosten jälkeen pitoisuus veressä pienenee useimmilla potilailla 15 minuutissa alle mitattavissa olevan pitoisuuden. Joidenkin potilaiden verenkierron ei voitu todeta lääkettä enää 5 minuutin kuluttua injektion jälkeen. Lääkkeen puoliintumisaika on 10 minuuttia.

Suurten sytarabiiniannosten jälkeen huippupitoisuus plasmassa on 200 kertaa suurempi kuin tavanomaisten annosten yhteydessä. Inaktiivisen metaboliitin, ARA-U:n, huippupitoisuus havaitaan jättiannoshoidon yhteydessä jo 15 minuutin kuluttua. Munuaispuhdistuma on hitaampi jättiannoksen sytarabiinihoidon yhteydessä kuin tavanomaisten sytarabiiniannosten yhteydessä. Aivo-selkäydinnesteessä havaitaan infuusiona laskimoon annettujen suurten sytarabiiniannosten 1–3 g/m² jälkeen pitoisuuksina noin 100–300 nanog/ml.

Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 20–60 minuutin kuluttua ihon alle tapahtuneen annon jälkeen. Ne ovat verrannollisilla annoksilla huomattavasti pienemmät kuin laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä saavutettavat huippupitoisuudet plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkettä määräävän lääkärin kannalta ei ole muita oleellisia prekliinisiä tietoja kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on mainittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sytarabiiniliuosten on raportoitu olevan yhteensopimattomia monien lääkkeiden kanssa, joita ovat esim. karbenisilliinatrium, kefalotiinatrium, fluorourasiili, gentamisiinisulfaatti, hepariinatrium, hydrokortisoninatriumsukkinaatti, tavallinen insuliini, metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti, nafsilliinatrium, oksasilliinatrium, G-penisilliinatrium (bentsyylipenisilliini), metotreksaatti, prednisolonisukkinaatti.

Yhteensopimattomuus riippuu kuitenkin monista tekijöistä (esim. lääkeainepitoisuudesta, käytetyistä laimentimista, muodostuvan liuoksen pH:sta, lämpötilasta). Erityiset tiedot yhteensopivuudesta on tarkistettava spesifisistä lähteistä.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Pakkauksen avaamisen jälkeen:

Lääkevalmiste tulisi käyttää heti pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Laimentamisen jälkeen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 8 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä. Säilytä 15°C - 25°C.

Säilytys pakkauksen avaamisen ja valmisteen laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml:n pakkaus:

Injektioneste 2 ml:n tyyppin I värittömässä lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu bromobutylikumitulppalla ja sinetöity irti napsautettavalla vihreällä alumiinisinetillä.

5 ml:n pakkaus:

Injektioneste 5 ml:n tyyppin I värittömässä lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla sinisellä alumiinisinetillä.

10 ml:n pakkaus:

Injektioneste 10 ml:n tyyppin I värittömässä lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla punaisella alumiinisinetillä.

20 ml:n pakkaus:

Injektioneste 20 ml:n tyyppin I värittömässä lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla keltaisella alumiinisinetillä.

Pakkaus sisältää yhden 1 ml:n, 5 ml:n, 10 ml:n tai 20 ml:n injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Sytarabiini on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäiseen tai ihonalaiseen käyttöön.

Laimennetun liuoksen on oltava on kirkasta, väritöntä liuosta, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa.

Parenteraaliset lääkkeet on tarkistettava aina ennen antoa silmämääräisesti, kun liuos ja pakkaus sen mahdollistavat, ettei niissä ole hiukkasia eikä värinmuutoksia havaittavissa.

Jos liuoksen väri näyttää muuttuneen tai hiukkasia on havaittavissa, liuos on hävitettävä.

Sytarabiini-injektiooliuos voidaan laimentaa steriiliin injektioneesteisiin käytettävään veteen, glukoosia sisältävään (5 % w/v) infuusionesteeseen laskimoon antoa varten tai natriumkloridia (0,9 % w/v) sisältävään infuusionesteeseen laskimoon antoa varten.

Laimennetun liuoksen yhteensopivuus polyolefiini-infuusiopussien kanssa on tutkittu.

Sytarabiinin fysikaaliskemiallinen säilyvyys on osoitettu pitoisuuksina 0,04–4 mg/ml.

Mikäli kiteytymistä havaitaan alhaisesta lämpötila-altistuksesta johtuen, kiteet liuotetaan uudelleen lämmittämällä injektiopullo 55 °C:n lämpötilaan korkeintaan 30 minuutin ajaksi ja ravistetaan, kunnes kiteet ovat liuenneet. Anna viiletä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Injektiopullon sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen eikä sitä saa säilyttää.

Sytarabiinia sisältävät infuusioliuokset on käytettävä heti.

Sytotoksisten aineiden käsittelyohjeet

Antotapa:

Valmisteen saa antaa syövän hoitoon tarkoitettujen solunsalpaajien käyttöön perehtynyt lääkäri tai se on annettava tällaisen lääkärin suorassa valvonnassa.

Käyttökuntoon saattaminen (ohjeet):

1. Solunsalpaajalääkevalmisteen saa saattaa käyttökuntoon vain ammattihenkilöstö, joka on saanut koulutuksen valmisteen turvalliseen käyttöön.
2. Valmisteen saa laimentaa ja siirtää ruiskuun ainoastaan tähän tarkoitettulla alueella.
3. Henkilöstön on käytettävä asianmukaista suojavaatetusta, suojakäsineitä ja suojalaseja.

4. Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä solunsalpaajia.

Kontaminaatio:

- (a) Jos valmistetta pääsee kosketuksiin ihon tai silmien kanssa, alue on huuhdeltava runsaalla vesi- tai keittosuolaliuosmäärällä. Ihon ohimenevän pistelyn hoitoon voidaan käyttää mietoa voidetta. Jos valmiste pääsee kosketuksiin silmien kanssa, on käännyttävä lääkärin puoleen.
- (b) Roiskeita siivottaessa on käytettävä suojakäsineitä, ja roiskunut aine pyyhitään valmistusalueella säilytettävällä tähän tarkoitukseen varatulla sienellä. Alue huuhdellaan vedellä kahteen kertaan. Liuos ja sienet laitetaan muovipussiin, joka suljetaan.

Hävittäminen:

Ruiskut, pakkaus, imukykyinen materiaali, liuos ja muu kontaminoitunut materiaali laitetaan paksuun muovipussiin tai muuhun tiiviiseen säiliöön ja poltetaan 1100 °C:n lämpötilassa. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29590

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2013