

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 20 mg sytarabiinia.

Yksi 2 ml:n injektio-pullo sisältää 40 mg sytarabiinia.

Yksi 5 ml:n injektio-pullo sisältää 100 mg sytarabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektio-pullo sisältää alle 1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 7.0-9.5

Osmolaliteetti: noin 300 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin myeloosien leukemian remission induktioon aikuisille ja muihin akuutteihin leukemioihin aikuisille ja lapsille, mukaan lukien keskushermostoaffisioihin ehkäisy ja hoito (meningeaalinen leukemia).

4.2 Annostus ja antotapa

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, lihakseen, ihon alle tai selkäydinnesteeseen.

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

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos voidaan laimentaa steriiliin injektio- tai infuusionesteeseen käyttävään veteen, glukoosia sisältävään infuusionesteeseen tai natriumkloridia sisältävään infuusionesteeseen.

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.

Annossuosituksset voidaan antaa painoon perustuvina annoksina (mg/kg) tai kehon pinta-alaan perustuvina (mg/m²) annostuksina. Annossuosituksset voidaan muuntaa nomogrammeja käyttämällä.

Remission induktio:

Jatkuva hoito: Tavallinen annos leukemian hoidossa on 2 mg/kg/vrk nopeana injektiona laskimoon päivittäin 10 vuorokauden ajan. Jos 10 vuorokauden jälkeen ei havaita hoitovastetta eikä toksisuutta, annokseksi voidaan suurentaa 4 mg/kg/vrk, kunnes hoitovaste tai toksisuus on ilmeistä. Melkein kaikilla potilailla ilmenee toksisuutta näillä annoksilla.

Päivittäin voidaan antaa infuusiona 0,5–1 mg/kg/vrk 1–24 tunnin aikana 10 vuorokauden ajan, ja sitten annoksella 2 mg/kg/vrk, kunnes havaitaan toksisuutta. Jatka, kunnes ilmenee toksisuutta tai remissio. Tulokset yhden tunnin infuusioista ovat olleet tyydyttäviä suurimmalla osalla potilaista.

Jaksoittainen hoito: Sytarabiinia voidaan antaa jaksoittaisina annoksina 3–5 mg/kg/vrk laskimoon päivittäin 5 peräkkäisen vuorokauden ajan. Tämä hoitjakso voidaan toistaa 2–9 vuorokauden tauon jälkeen ja toistaa edelleen, kunnes ilmenee hoitovaste tai 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.

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

Ylläpitohoito: Saavutettu remissio voidaan säilyttää antamalla injektiona 1 mg/kg laskimoon tai ihon alle kerran tai kaksi kertaa viikossa.

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

Intratekaalinen annostus:

Annetaan tavallisesti 5-30 mg/m²:n annoksia.

Meningeaalisen leukemian hoidossa tavallinen annos on 30 mg/m² kerran joka 4. päivä, kunnes aivo-selkäydinnesteen löydökset ovat normaaleja, minkä jälkeen annetaan vielä yksi annos. Injektio annetaan hitaasti. Ks. kohta 4.8.

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.

Pediatriiset potilaat: Lapset vaikuttavat sietävän suurempia annoksia kuin aikuiset, ja missä annosalueet mainitaan, lapsille tulee antaa suurempi annos ja aikuisille pienempi annos.

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. Mitään tietoja ei ole, jotka viittaisivat siihen, että annosmuutokset ovat tarpeen iäkkäille. Iäkkäät potilaat eivät kuitenkaan siedä lääketoksisuutta yhtä hyvin kuin nuoret potilaat, ja siksi on kiinnitettävä erityistä huomiota lääkkeen aiheuttamaan leukopeniaan, trombosytopeniaan ja anemiaan ja aloitettava tarvittaessa asianmukainen tukihoido.

Antotapa

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anemia, leukopenia ja trombosytopenia, jotka eivät johdu malignista veritaudista (esim. luumytilimen aplasia), elleivät hyödyt ole suuremmat kuin riskit.

Degeneratiiviset ja toksiset aivosairaudet, erityisesti sen jälkeen, kun potilas on saanut metotreksaattia tai ionisoivaa säteilyä.

Sytarabiinia saa antaa raskauden aikana vain, jos käyttö on ehdottoman välttämätöntä ja kun äidille lääkkeestä koituvaa hyötyä on verrattu mahdollisiin sikiöön kohdistuviin riskeihin (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä:

Sytarabiinihoidon saa aloittaa vain solunsalpaajahoitoon perehtynyt lääkäri.

Varoitukset:

Sytarabiini on voimakas luumytilimen suppressori; voimakkuus riippuu lääkannoksesta ja antoaikataulusta. Hoito tulee aloittaa varovasti potilailla, jotka jo entuudestaan sairastavat luumytilinsuppressiota. Tätä lääkettä saavien potilaiden on oltava lääkärin tarkassa valvonnassa ja induktiohoidon aikana leukosyytti- ja verihitulelaskenta on tehtävä päivittäin. Luuydintutkimukset tulee tehdä usein toistuen sen jälkeen kun blastit ovat hävinneet perifeerisestä verestä.

Sytarabiinin pääasiallinen toksinen vaikutus on luumytilinsuppressio ja siihen liittyvä leukopenia, trombosytopenia, anemia megaloblastoosi ja retikulosyyttien määrän pieneneminen. Vähemmän vakavia toksisia vaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja mahakipu, suun haavaumat sekä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

5 vuorokauden jatkuvan infuusion tai akuuttien injektioiden (50 mg/m^2 - 600 mg/m^2) jälkeen valkosolulama on kaksivaiheista. Lähtötilanteen lukumäärästä, annostasosta tai annostuksen aikataulusta riippumatta valkosolujen määrä alkaa pienentyä ensimmäisen 24 tunnin kuluessa ja on pienimmillään päivinä 7-9. Tätä seuraa lyhytaikainen määrän lisääntyminen noin 12. vuorokauden kohdalla. Määrä pienenee jälleen entisestään ja on pienimmillään päivinä 15-24. Seuraavan 10 vuorokauden aikana tapahtuu nopea määrän lisääntyminen lähtötason yläpuolelle. Verihitulelama on havaittavissa päivänä 5, ja trombosyyttien määrä on pienimmillään päivien 12-15 kohdalla. Seuraavan 10 vuorokauden aikana tapahtuu nopea määrän lisääntyminen lähtötason yläpuolelle.

Tätä lääkettä saavia potilaita on valvottava huolellisesti yksikössä, jossa on valmiudet komplikaatioiden hoitoon. Komplikaatiot voivat olla hengenvaarallisia johtuen luumytilinsuppressiosta

(infektiot, jotka aiheutuvat granulositypeniasta tai muiden elimistön puolustusmekanismien heikkenemisestä sekä trombosytopenian aiheuttamat verenvuodot).

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

Kun sytarabiinia on annettu kokeellisina jättiannoksina (2-3 g/m²), 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 mutageeninen ja karsinogeeninen. Samankaltaisten vaikutusten mahdollisuus on huomioitava, kun potilaalle suunnitellaan pitkäkestoista hoitoa.

Varotoimet

Sytarabiinia saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Verihiutaleiden ja leukosyyttien määrän usein toistuva tutkiminen on pakollista. Hoito on keskeytettävä tai sitä on muutettava, kun lääkkehoidon aiheuttaman luuydinlaman vuoksi verihiutaleiden määrä on laskenut alle 50 000:een tai kun polymorfonukleaaristen valkosolujen määrä on alle 1 000 / mm³. Perifeeristen veriarvojen pieneneminen saattaa jatkua hoidon päätyttyä, ja arvot ovat pienimmillään 12-24 vuorokauden pituisen lääkkeettömän ajan jälkeen. Hoito aloitetaan jälleen, jos se on aiheellista, kun on todettu varmat merkit luuytimen toipumisesta (peräkkäisissä luuydintutkimuksissa). Potilaat, joiden lääkitys keskeytetään, kunnes perifeerisen veren normaalit arvot on saavutettu, saattavat jäädä pois seurannasta.

Perifeeristä motorista ja sensorista neuropatiaa on ilmaantunut konsolidaatiovaiheen jälkeen sytarabiinin jättiannoksia, daunorubisiinia ja asparaginaasia saaneille aikuispotilaille, joilla on akuutti non-lymfosyyttinen leukemia.

Sytarabiinin jättiannoksia saavia potilaita on tarkkailtava neuropatian varalta, sillä annosaikataulujen muutokset voivat olla tarpeen irreversiibelien neurologisten haittavaikutusten välttämiseksi.

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää ja keuhkoedeemaa on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia jättiannoksina.

Kuolemaan johtaneita kardiomyopatiatapauksia on ilmoitettu käytettäessä kokeellisia jättiannoksia sytarabiinia ja syklofosfamidia luuydinsiirron valmisteluun. Tämä on saattanut liittyä hoidon ajoitukseen.

Kun annokset annetaan nopeasti laskimoon, potilailla ilmenee usein pahoinvointia ja he saattavat oksennella useiden tuntien ajan annostelun jälkeen. Tämä ongelma yleensä lievittyy, kun lääke annetaan infuusiona.

Vatsan arkuutta (vatsakalvotulehdusta) ja guajakkiposiitivista koliittia, johon liittyy samanaikaista neutropeniaa ja trombosytopeniaa, on raportoitu potilailla, joita on hoidettu tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Potilaat ovat reagoineet muuhun kuin ei-operatiiviseen lääketieteelliseen hoitoon.

Viiästyntä, progressiivisesti lisääntyvää, kuolemaan johtavaa paralyysia on raportoitu akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla lapsilla intratekaalisesti ja laskimonsisäisesti yhdessä muiden lääkkeiden kanssa annosteltujen tavanomaisten sytarabiiniannosten jälkeen.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Ihmisen maksa ilmeisesti detoksifioi suuren määrän annostellusta sytarabiiniannoksesta. Keskushermostotoksisuuden todennäköisyys on suurempi erityisesti munuaisten tai maksan toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla, jotka saavat sytarabiinia jättiannoksina. Käytä lääkettä varoen ja käytä pienennettyä annosta potilailla, joiden maksan toiminta on heikko.

Jo entuudestaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille sytarabiinia tulee annostella vain erittäin suurta huolellisuutta noudattaen.

Sytarabiinia saavilla potilailla tulee luuytimen, maksan ja munuaisten toiminta tarkistaa ajoittain.

Tämän lääkkeen turvallista käyttöä pikkulapsilla ei ole varmistettu.

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, sytarabiini saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa neoplastisten solujen nopean lyysin takia. Lääkärin tulee tarkkailla potilaan veren virtsahappoarvoja ja olla valmiina ryhtymään tuki- ja farmakologisiin toimenpiteisiin, jotka saattavat olla välttämättömiä tämän ongelman hallitsemiseksi.

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.

Suuri annos

Keskushermostossa ilmenevien haittavaikutusten riski on suurempi, jos suuri annos annetaan samanaikaisesti toisen keskushermostolle toksisen hoidon, kuten sädehoidon kanssa tai jos potilas on saanut aiemmin keskushermostoon liittyvää intratekaalista solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa.

Samanaikaista granulosityytien siirtoa on vältettävä raportoidun vaikean hengitysvajauksen vuoksi.

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) 5 ml:ssa eli se on käytännössä natriumvapaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Digoksiini

Palautuvaa vakaan tilan digoksiinipitoisuuden pienenemistä plasmassa ja glykosidin vähäisempää erittymistä munuaisten kautta havaittiin potilailla, jotka saivat beeta-asetyylidigoksiinia ja solunsalpaajahoitoa syklofosfamidilla, vinkristiinillä ja prednisonilla sytarabiinin tai prokarbatsiinin kanssa tai ilman niitä. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, ettei tunnetusti digoksiinin imeytymistä vähentävien yhdistelmäsolunsalpaajahoitojen samanaikainen anto vaikuta merkittävästi digoksiinin imeytymisen määrään suolistosta. Siksi plasman digoksiinipitoisuuden seuranta saattaa olla aiheellista potilailla, jotka saavat samankaltaista solunsalpaajahoitoa yhdistelmävalmisteella. Digoksiinin käyttöä vaihtoehtoisena lääkkeenä tällaisille potilaille voidaan harkita.

Gentamysiini

Gentamysiinille ja sytarabiinille tehty in vitro -yhteisvaikutustutkimus osoitti, että sytarabiinilla on antagonistinen vaikutus *K. pneumoniae* -kantojen herkyyteen. Hoidettaessa sytarabiinia saavan potilaan *K. pneumoniae* -infektiota gentamysiinillä nopean hoitovasteen puuttuminen saattaa vaatia antibioottilääkityksen uudelleenarviointia.

5-Fluorosytosiini

5-fluorosytosiinia ei pidä antaa sytarabiinin kanssa, sillä 5-fluorosytosiinin terapeuttisen tehon on osoitettu lakkaavan tällaisen hoidon aikana-

Sytarabiinin käyttö yksin tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa
Sytarabiini-injektion immunosuppressiivisen vaikutuksen vuoksi sytarabiinin käyttöön yksin tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa annoksilla, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai humoraaliseen immunitettiin, saattaa liittyä virus-, bakteeri-, sieni-, lois- tai saprofyttiinfektioita missä tahansa elimistönosassa. Infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vaikeita ja joskus johtaa kuolemaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Koska sytarabiini voi olla mutageeninen, mikä saattaa vaurioittaa ihmisen siittiösolujen kromosomeja, sytarabiinihoitoa saavia miehiä ja heidän partneriaan on kehotettava käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

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

Koska sytotoksinen hoito voi aiheuttaa sikiöpoikkeavuuksia etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, raskaana olevalle potilaalle tai potilaalle joka voi tulla raskaaksi sytarabiinihoidon aikana, on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta sekä raskaudenkeskeytyksen mahdollisuudesta. Vaara on ilmeinen, mutta huomattavasti pienempi, jos hoito aloitetaan toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Koko raskauden ajan sytarabiinihoito saaneille potilaille on syntynyt terveitä lapsia, mutta tällaisessa tapauksessa vastasyntyneen seuranta on suositeltavaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sytarabiini ihmisen rintamaitoon. Koska useat lääkkeet erittyvät rintamaitoon ja koska sytarabiini voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle lapselle, on päätettävä, keskeytetäänkö imetys vai lääkitys. Päätöstä tehtäessä on huomioitava lääkkeen tärkeys äidille. 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).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sytarabiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kemoterapiaa saavien potilaiden kyky ajaa autoa tai käyttää koneita voi kuitenkin heikentyä. Heitä on siksi varoitettava tästä mahdollisuudesta ja kehotettava välttämään näitä toimintoja, jos lääke vaikuttaa näin heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Sytarabiinihoidon yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: Esiintymistiheydet määritetään seuraavasti:

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).

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, ihottuma, ruokahaluttomuus, suun ja peräaukon tulehdus tai haavauma ja maksan vajaatoiminta.

Veri ja imukudos: Sytarabiini on luuydinsuppressantti, joten odotettavissa olevia haittavaikutuksia ovat anemia, leukopenia, trombosytopenia, megaloblastoosi ja retikulosyyttien määrän pieneneminen. Näiden haittojen vaikeusaste riippuu annoksesta ja annosteluajataulusta. Solumuutoksia on odotettavissa luuytimen rakenteessa ja perifeerisen veren sivelyvalmisteessa.

Infektiot:	<u>Melko harvinainen:</u> Sepsis (immunosuppressio), selluliitti injektiokohdassa <u>Tuntematon:</u> Keuhkokuume, maksa-absessi.
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon:</u> Anafylaktinen reaktio, allerginen edeema
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit):	<u>Melko harvinainen</u> Pigmenttiläiskät (lentigo)
Veri ja imukudos	<u>Yleinen</u> Trombosytopenia, anemia, megaloblastoosi, leukopenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<u>Yleinen</u> Ruokahaluttomuus, hyperurikemia
Hermosto	<u>Yleinen</u> Suurten annosten yhteydessä aivojen tai pikkuaivojen vaikutukset, joihin liittyy tajunnantason alenemista, dysartria, nystagmus <u>Melko harvinainen</u> Päänsärky, perifeerinen neuropatia ja intratekaalisen annostelun aiheuttama paraplegia <u>Tuntematon:</u> Heitehuimaus, neuriitti, neurotoksisuus
Silmät	<u>Yleinen</u> Korjautuva hemorraginen konjunktiviitti (valoyliherkkyys, kirvely, näköhäiriöt, lisääntynyt kyynelnesteen erityminen), keratiitti, konjunktiviitti (samalla voi esiintyä ihottumaa)
Sydän	<u>Melko harvinainen</u> Perikardiitti <u>Hyvin harvinainen</u> Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	<u>Tuntematon</u> Tromboflebiitti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Melko harvinainen</i> Dyspnea, kurkkukipu
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i> Dysfagia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun/peräaukon tulehdus tai haavaumat, vatsakipu <i>Melko harvinainen</i> Ruokatorvitulehdus, ruokatorven haavaumat, suoliston ilmakuplatauti, nekrotisoiva koliitti, vatsakalvotulehdus <i>Tuntematon</i> Pankreatiitti, ruoansulatuskanavan nekroosi
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> Korjautuvat maksavaikutukset ja niihin liittyvät kohonneet entsyymipitoisuudet <i>Tuntematon</i> <u>Maksan vajaatoiminta, keltatauti</u>
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen:</i> Palautuvat ihon haittavaikutukset kuten eryteema, rakkulainen ihottuma, nokkosihottuma, vaskuliitti, alopecia <i>Melko harvinainen:</i> Ihohaavaumat, kutina, polttava kipu kämmenissä ja jalkapohjissa <i>Hyvin harvinainen:</i> Neutrofiilinen ekkiininen hidradeniitti <i>Tuntematon:</i> Pisamat, ihottuma.
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Melko harvinainen:</i> Lihaskipu, nivelkipu.
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Yleinen:</i> Munuaisten vajaatoiminta, virtsaumpi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> Kuume, tromboflebiitti injektio kohdassa <i>Melko harvinainen:</i> Rintakipu ja pistoskohdan reaktio (kipu ja tulehdus ihonalaisessa pistoskohdassa)
Tutkimukset	<i>Tuntematon:</i> Pienentynyt retikulosyyttien määrä, solumuutokset luuytimen morfologiassa ja perifeerisen veren sivelynäytteissä

Sytarabiini (Ara-C) -oireyhtymä (immunoallerginen vaikutus):

Kuumetta, lihaskipua, luukipua, ajoittaista rintakipua, eksanteemaa, konjunktiviittia ja pahoinvointia voi ilmetä 6-12 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen. Niiden ehkäisyyn ja hoitoon voidaan harkita kortikosteroideja. Jos ne tehoavat, sytarabiinihoitoa voidaan jatkaa.

Intratekaalisen käytön jälkeen

Hermosto

Keskushermostoon kohdistuvan toksisuuden riski suurenee, jos sytarabiinihoitoa annetaan jättiannoksia laskimoon tai intratekaalisesti yhdessä toisen keskushermostotoksisen hoidon, kuten sädehoidon, metotreksaatin jättiannoksen tai intratekaalisen annon, kanssa tai kun sitä annetaan intratekaalisesti lyhyin välein tai annoksina, jotka ovat yli 30 mg/m².

Intratekaalisen annon jälkeen on raportoitu nekrotisoivaa leukoenkefalopatiaa, luuydinlammaa ja myelopatiaa, joka on johtanut alaraaja- tai nelirajahalvaukseen, täyshalvaukseen ja muihin yksittäisiin neurotoksiin vaikutuksiin.

Silmät

Sokeus.

Ruuansulatuselimistö

Pahoinvointi, oksentelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pääsärky, kuume ja/tai muut araknoidiitin oireet.

Tavanomaisten annosten käytön yhteydessä havaittujen haittavaikutusten lisäksi suuriannoksisen sytarabiinihoidon haittavaikutuksia ovat:

Infektiot:

Sepsis, maksa-absessi

Hematologinen toksisuus:

Ilmenee syväenä pansytopeniana, joka saattaa kestää 15-25 päivää ja johon saattaa liittyä tavanomaisten annosten yhteydessä havaittua vaikeampi luuydinaplasia.

Hermosto:

Suuriannoksisen sytarabiinihoidon jälkeen 8-37 %:lla hoidetuista potilaista ilmenee aivojen tai pikkuaivojen oireita, kuten persoonallisuuden muutoksia, vireystason muutoksia, dysartriaa, ataksiaa, vapinaa, nystagmusta, päänsärkyä, sekavuutta, uneliaisuutta, heitehuimausta, koomaa, kouristuksia, perifeeristä motorista ja sensorista neuropatiaa. Oireita saattaa ilmetä enemmän iäkkäillä potilailla (> 55-vuotiailla). Muita altistavia tekijöitä ovat maksan ja munuaisten vajaatoiminta, aiempi keskushermostoon kohdistunut hoito (esim. sädehoito) ja alkoholin runsas käyttö. Keskushermoston häiriöt ovat useimmiten palautuvia.

Keskushermostoon kohdistuvan toksisuuden riski suurenee, jos suuriannoksiseen laskimonsisäiseen sytarabiinihoitoon yhdistetään toinen keskushermostoon toksisesti vaikuttava hoito kuten sädehoito tai suuriannoksinen hoito.

Sarveiskalvoon ja sidekalvoon kohdistuva toksisuus:

Palautuvaa sarveiskalvon leesiota ja hemorragista konjunktiviittia on esiintynyt. Näitä ilmiöitä voidaan estää tai lieventää kortikosteroidisilmätipoilla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

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

Diffuusua interstitiaalipneumoniittia, jolla ei ollut selvää aiheuttajaa ja joka on voinut liittyä sytarabiiniin, on raportoitu potilailta, joita hoidettiin kokeellisilla väliannoksilla (1 g/m²) sytarabiinia joko yksinään tai muiden kemoterapia-aineiden (meta-AMSA, daunorubiini, VP-16) kanssa.

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, joka etenee nopeasti keuhkoeedemaksi ja röntgenkuvassa näkyväksi kardiomegaliksi, on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia kokeellisina jättiannoksina relapsoituneen leukemian hoitoon. Tilan on ilmoitettu johtaneen kuolemaan.

Ruuansulatuselimistö

Maha-suolikanavan kuolio, nekrotisoiva koliitti, maha-suolikanavan haavauma (mukaan lukien peritoniittiin johtava suoliston ilmakuplatauti).

Varsinkin suuriannoksinen sytarabiinihoito saattaa aiheuttaa vakavampia reaktioita yleisesti ilmenevien oireiden lisäksi. Suoliperforaatiota tai nekroosia on raportoitu ileukseen ja peritoniittiin liittyneenä.

Maksa ja sappi

Maksavaurio ja lisääntynyt hyperbilirubinemia, hepatomegaliaa, Budd-Chiarin oireyhtymää (maksalaskimotromboosi) ja pankreatiittia on havaittu suuriannoksinen hoidon jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudος

Hilseilyä aiheuttava ihottuma, alopesia.

Muut

Sytarabiinihoidon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtavaa kardiomytatiata ja rbdomyolyysiä. Yksi anafylaksiatapaus on raportoitu, joka aiheutti sydänpysähdyksen jolloin elvyttäminen oli välttämätöntä. Tämä tapahtui välittömästi sytarabiinin laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset vähenevät, jos sytarabiinia annetaan infuusiona. Paikallista glukokortikoidihoitoa suositellaan hemorragisen konjunktiviitin ehkäisemiseksi.

Amenorrea ja atsoospermia (ks. kohta 4.6).

Sytarabiiniin saattaa liittyä sen immunosuppressiivisen 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 humoraaliseen immunitettiin. Nämä infektiot saattavat olla lieviä, mutta voivat olla myös vaikea-asteisia ja saattavat toisinaan johtaa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole antidootia. Hoidon keskeyttäminen, minkä jälkeen hoidetaan luuydinloma, missä voi olla tarpeen kokoverisiirto tai trombosyyttisiirto ja antibioottihoito.

Kun laskimoon on infusoitu kaksitoista 4,5 g/m² -annosta tunnin kestävinä infusioina 12 tunnin välein, on ilmennyt korjautumatonta ja kuolemaan johtavaa keskushermostotoksisuutta.

Intratekaalinen yliannostus: neste on välittömästi korvattava isotonisella suolaliuoksella.

Sytarabiini voidaan poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, antimetaboliitit, pyrimidiinin analogit, ATC-koodi: L01B C01

Vaikutusmekanismi

Sytarabiini, pyrimidiininukleosidianalogi, on antineoplastinen aine, joka estää deoksiribonukleinihapon (DNA:n) synteesiä erityisesti solusyklin S-vaiheessa. Sillä on myös antiviraalisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia. Yksityiskohtaiset sytotoksisuuden mekanismeja selvittäneet *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että sytarabiiniin ensisijainen vaikutus on deoksytydiinisynteesin esto aktiivisen trifosfaattimetaboliitin arabinofuranosyyliisytosiinitrifosfaatin (ARA-CTP) kautta, mutta sytidyylikinaasien estolla ja yhdisteen liittämällä nukleinihappoihin saattaa myös olla merkitystä sen sytostaattisessa ja sytosidisessa vaikutuksessa.

Suuriannoksinen sytarabiinihoito voi tehotavanomaisiin annoksiin vasteen menettäneiden leukemiasolujen resistenssiin. Tähän resistenssiin vaikuttaa liittyvän useita mekanismeja:

Substraatin määrän lisääntyminen

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

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimonsisäinen anto

Biotransformaatio

Sytarabiini deaminoituu maksassa ja munuaisissa arabinofuranosyyliurasiiliksi. Sytarabiini näyttää metaboloituvan nopeasti, pääasiassa maksassa ja mahdollisesti myös munuaisissa.

Eliminaatio

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). Laskimoon kerta-annoksina annettujen jättiannosten jälkeen pitoisuus veressä pienenee useimmilla potilailla 15 minuutissa alle mitattavissa olevan pitoisuuden. Joidenkin potilaiden verenkierrossa 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 suuriannoksisen hoidon yhteydessä jo 15 minuutin kuluttua. Munuaispuhdistuma on suuriannoksissa sytarabiinihoidossa hitaampi kuin tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla. Aivo-selkäydinnesteessä todetaan laskimoinfuusiona annettujen suurten sytarabiiniannosten 1-3 g/m² jälkeen noin 100-300 nanogramman/ml pitoisuuksia.

Ihon alle annostelu

Imeytyminen

Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 20-60 minuutin kuluttua ihon alle antamisen jälkeen. Ne ovat verrannollisilla annoksilla huomattavasti pienempiä kuin laskimoon annolla saavutettavat huippupitoisuudet plasmassa.

Intratekaalinen anto

Imeytyminen

Sytarabiini tulee antaa intratekaalisesti profylaksiana ja hoidettaessa keskushermoston leukemiaa, sillä laskimoon annettu sytarabiini läpäisee veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin. Sytarabiinin intratekaalinen anto johtaa hyvin pieniin pitoisuuksiin plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sytarabiini on alkiotoksinen ja teratogeeninen, kun sitä on annettu kliinisesti relevantteina annoksina tiineille jyrsijöille organogeneesin aikana. Sytarabiinin on raportoitu aiheuttavan kehitystoksisuutta, kuten kehittyvien aivojen vaurioita, kun sitä annetaan peri- ja postnataalivaiheen aikana. Muodollisista hedelmällisyystutkimuksista ei ole raportoitu, mutta siittiön pään epämuodostumia havaittiin hiirille annetun sytarabiinihoidon jälkeen.

Sytarabiini on mutageeninen ja klastogeeninen ja aiheutti pahanlaatuisia muutoksia jyrsijöiden soluissa in vitro.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Väkevä kloorivetyhappo (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, metyyliiprednisoloninatriumsukkinaatti, nafsilliinatrium, oksasilliinatrium, G-penisilliinatrium (bentsyyliipenisilliini), 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

Ennen käyttöä: 2 vuotta.

Käytön aikana: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu pitoisuuksissa 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml ja 4,0 mg/ml. Valmiste on stabiili 8 päivän ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste pitäisi käyttää heti, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

2 ml: Kirkas, lasinen injektio-pullo, jossa on butyylikumitulppa ja sininen alumiinisinetti.

5 ml: Kirkas, lasinen injektio-pullo, jossa on butyylikumitulppa ja punainen alumiinisinetti.

Lasinen injektio-pullo on kääritty ei-PVC -pohjaiseen muovikalvoon.

Pakkauskoot:

2 ml: 1 injektio-pullo, 5 injektio-pulloa ja 25 injektio-pulloa

5 ml: 1 injektio-pullo, 5 injektio-pulloa ja 25 injektio-pulloa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä.

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, lihakseen, ihon alle tai selkäydinnesteeseen

Laimennetun liuoksen on oltava 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. Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos voidaan laimentaa steriiliin injektio- tai infuusionesteeseen käyttävään veteen, glukoosia sisältävään (5 %) injektio- tai infuusionesteeseen tai natriumkloridia (0,9 %) sisältävään injektio- tai infuusionesteeseen.

Jos sytarabiinivalmistetta on joutunut iholle, altistunut alue on huuhdeltava suurella määrällä vettä ja sen jälkeen pestävä perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos ainetta on joutunut silmiin, silmät on huuhdeltava perusteellisesti suurella määrällä vettä ja otettava heti yhteys silmälääkäriin.

Raskaana olevat henkilöt (henkilökunta) eivät saa työskennellä tämän lääkkeen kanssa.

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 tarkoitettuun alueeseen.
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 natriumkloridiliuosmäärällä. 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

Sijaita hävittämistä varten erittäin vaarallisten (sytotoksisten) aineiden jätesäkkiin ja polta 1100 °C:n lämpötilassa. Jos roiskeita sattuu, rajoita pääsy roiskealueelle ja varmista, että käytettävä suojaus on riittävä, mukaan lukien käsineet ja turvasilmälasit. Rajoita roiskeen leviäminen ja puhdista alue imukykyisellä paperilla/materiaalilla. Roiskeet voidaan myös käsitellä 5-prosenttisellä natriumhypokloriitilla. Roiskealue tulee puhdistaa runsaalla määrällä vettä. Laita kontaminoitunut materiaali vuotamattomaan sytotoksisille aineille tarkoitettuun jätesäkkiin ja polta 1100 °C:n lämpötilassa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34948

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.07.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.09.2018