

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytarabine Accord 100 mg /ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää:
100 mg sytarabiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lasten ja aikuisten akuutti leukemia. Hoito jättiannoksilla: normaaleihin sytarabiiniannoksiin reagoimaton akuutti leukemia. Aiemmin käytettyihin sytostaatteihin ja/tai sädehoitoon reagoimaton akuutti leukemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Cytarabine Accord tulee annostella vain injektiona tai infuusiona laskimoon, koska muiden antotapojen turvallisuutta ei ole määritetty.

Cytarabine Accord -hoidon saa aloittaa vain solunsalpaajahoitoon perehtynyt lääkäri, ja lääkettä saa annostella vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vain yleisluontoisia suosituksia voidaan antaa, koska akuuttia leukemiaa hoidetaan nykyisin melkein aina 2-5 eri valmisteen solunsalpaajayhdistelmillä. Annos on määritettävä yksilöllisesti ja tarkkaan kehon pinta-alan mukaan. Hoito annetaan toistuvina hoitjaksoina, ja parhaat tulokset on saatu solunsalpaajayhdistelmillä, joissa Cytarabine Accord'ia annetaan 7-10 vuorokauden ajan.

Induktiohoito: 100 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona 7 vuorokauden ajan yhdessä muiden sytostaattien, esim. jonkin antrasykliinin kanssa. Hoitjaksoja voidaan antaa lisää 2-4 viikon välein, kunnes on saatu aikaan remissio tai toksiset vaikutukset estävät hoidon jatkamisen.

Ylläpitohoito: Ylläpitoannos ja annostusaikataulu riippuvat käytettävästä hoito-ohjelmasta. Sytarabiinia on annettu 100-200 mg/m²:n annoksilla jatkuvana infuusiona 5 vuorokauden ajan yhden kuukauden välein joko monoterapiana tai yhdessä muiden sytostaattien kanssa.

Suuriannoksinen hoito: Cytarabine Accord annetaan monoterapiana tai yhdessä muiden sytostaattien kanssa 2-3 g/m² infuusiona laskimoon 1-3 tunnin kuluessa 12 tunnin välein 2-6 vuorokauden ajan. Hoidon kokonaisannosta 36 g/m² ei pidä ylittää. Katso 4.4 ja 4.8.

Potilaat, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt: Annostusta on vähennettävä.

Suuriannoksista hoitoa yli 60-vuotiaille potilaille tulee antaa vain huolellisen riski-hyöty -arvion jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sytarabiinille tai jollekin valmisteen apuaineista. Cytarabine Accord -hoitoa ei pidä antaa potilaille, jotka jo entuudestaan sairastavat lääkkeen aiheuttamaa luydinsuppressiota, ellei tällainen hoito ole kliinisesti tarkoituksenmukaista.. Cytarabine Accord'ia ei immunosuppressiota lukuun ottamatta saa käyttää hyvänlaatuisten sairauksien hoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Odotettavissa olevan hematotoksisuuden lisäksi ilmenee toisinaan vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia keskushermostossa, maha-suolikanavassa tai keuhkoissa.

Sytarabiinia ei pidä antaa potilaille, joilla on akuutti ja/tai vakava infektio.

Jos potilaalla on maha-suolikanavan haavauma tai hän on äskettäin ollut leikkauksessa, häntä on tarkkailtava huolellisesti verenvuodon merkkien varalta, ja tarvittaessa on annettava trombosyyttejä

Veriarvojen seuranta: Potilaan trombosyytti- ja leukosyyttiarvoja täytyy seurata usein. Perifeeristen veriarvojen pieneneminen voi jatkua hoidon päätyttyä, ja arvot ovat pienimmillään 5-7 päivän kuluttua hoidon lopettamisesta.

Sytarabiini on voimakas luytimen suppressori. Hoito tulee aloittaa varovasti potilailla, jotka jo entuudestaan sairastavat luydinsuppressiota. Tätä lääkettä saavia potilaita on valvottava huolellisesti yksikössä, jossa on valmiudet komplikaatioiden hoitoon. Komplikaatiot voivat olla hengenvaarallisia ja johtuvat luydinsuppressiosta (infektiot, jotka aiheutuvat granulosityopeniasta tai muiden elimistön puolustusmekanismien heikkenemisestä sekä trombosytopenian aiheuttamat verenvuodot). Luydintutkimukset tulee tehdä säännöllisesti sen jälkeen kun blastit ovat hävinneet perifeerisestä verestä.

Sytarabiinia ei pidä käyttää etiologialtaan hyvänlaatuisen leukopenian tai trombosytopenian hoidossa.

Saatavilla tulee olla toimenpiteet mahdollisesti kuolemaan johtavien luydinsuppressioon liittyvien komplikaatioiden (granulosityopeniasta tai kehon muusta puolustuskyvyn heikentymisestä johtuva infektio, ja trombosytopenian aiheuttama verenvuoto) hoitamiseksi. Yksi anafylaksiatapaus on raportoitu, se aiheutti akuutin kardiopulmonaalisen pysähdyksen. Tämä tapahtui välittömästi Cytarabine Accord'in laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Vakavaa ja joskus kuolemaan johtavaa keskushermostollista, gastrointestinaalista ja pulmonaalista toksisuutta (joka erosi sytarabiinin tavanomaisista hoito-ohjelmista) on raportoitu joidenkin sytarabiinin kokeellisten annostusohjelmien jälkeen. Näitä reaktioita ovat sarveiskalvon palautuva toksisuus; aivojen ja pikkuaivojen yleensä palautuva toimintahäiriö; vakava maha-suolikanavan haavauma, mukaan lukien pneumatoxis cystoides intestinalis, joka johtaa peritonittiin; sepsis ja maksa-absessi sekä keuhkoedeema.

Sytarabiinin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläimillä. Tällaisen vaikutuksen mahdollisuus tulee pitää mielessä, kun potilaalle suunnitellaan pitkäaikaista hoitoa.

Varotoimenpiteet: Sytarabiinia saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti. Verihiutale- ja leukosyyttimäärän tutkiminen on pakollista. Keskeytä hoito tai muuta sitä, kun lääkkeen aiheuttama luytimen depression johdosta verihiutaleiden määrä on laskenut alle 50,000 tai kun polymorfonukleaariarvo on alle 1,000 /mm³. Perifeerisessä veressä olevien verisolujen määrän väheneminen saattaa jatkua sen jälkeen, kun lääkkeen anto lopetetaan, ja olla alimmillaan 5-7 vuorokauden lääkkeettömien välikausien jälkeen. Aloita jälleen hoito, jos se on aiheellista, kun

luuytimen toipumisen varmat merkit ilmaantuvat (peräkkäisten luuydintutkimusten jälkeen). Potilaat, joiden lääkitys keskeytetään siksi aikaa kunnes perifeerisen veren 'normaalit' arvot on saavutettu, saattavat epähuomiossa pudota tarkkailun ulkopuolelle.

Perifeerisiä motorisia ja sensorisia neuropatioita sytarabiinin, daunorubisiin ja asparaginaasin vakiintuneiden suurten annosten jälkeen on esiintynyt aikuispotilaille, joilla on akuutti ei-lymfosyyttinen leukemia. Suurilla sytarabiiniannoksilla hoidettuja potilaita tulee tarkkailla neuropatian varalta, sillä annosohjelmaa voi olla tarpeen muuttaa palautumattomien neurologisten sairauksien välttämiseksi.

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää ja keuhkoedeemaa on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia jättiannoksina. Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, joka etenee nopeasti keuhkoedeemaksi ja röntgenkuvassa näkyväksi kardiomegaliaksi, on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia kokeellisina jättiannoksina relapsoituneen leukemian hoitoon.

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

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 hilseilevää ihottumaa on ilmoitettu harvoin. Täydellistä alopesiaa on havaittu ilmaantuvan useammin käytettäessä jättiannoksia kuin tavanomaisen hoito-ohjelman mukaisia annoksia sytarabiinia. Jättiannoksia käytettäessä ei pidä käyttää bentsyylialkoholia sisältävää liuotinta. Bentsyylialkoholin on ilmoitettu olevan yhteydessä kuolemaan johtavaan Gasping-oireyhtymään keskosilla.

Kun laskimonsisäisiä annoksia annetaan nopeasti, potilailla esiintyy usein pahoinvointia ja he saattavat oksennella useiden tuntien ajan annostelun jälkeen. Tämä ongelma on yleensä vähemmän vakava kun lääke infusoidaan.

Peritoniittia ja guajakki-positiivista koliittia, johon liittyy samanaikaista neutropeniaa ja trombosytopeniaa, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Potilaille on saatu vaste konservatiivisella lääkehoidolla. Viivästynyttä, progressiivisesti lisääntyvää, kuolemaan johtavaa paralyysia on raportoitu akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla lapsilla laskimonsisäisesti yhdessä muiden lääkkeiden kanssa annosteltujen tavanomaisten sytarabiiniannosten jälkeen.

Ihmisen maksa ilmeisesti detoksifoi suuren määrän annostellusta annoksesta. Käytä lääkettä varoen ja käytä pienennettyä annosta potilailla, joiden maksan toiminta on heikko.

Sytarabiinia saavilla potilailla tulee luuytimen, maksan ja munuaisten toiminta tarkistaa ajoittain. Jo entuudestaan maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sytarabiinia tulee annostella vain erittäin suurta huolellisuutta noudattaen.

Tämän lääkkeen turvallista käyttöä pikkulapsilla ei ole varmistettu.

Tuumorilyysioireyhtymä

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, sytarabiini saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa neoplastisten solujen nopean lyyysin takia. Lääkärin tulee tarkkailla potilaan veren virtsahappoarvoja ja olla valmiina

ryhtymään tuki- ja farmakologisiin toimenpiteisiin, jotka saattavat olla välttämättömiä tämän ongelman hallitsemiseksi.

Immunosuppressiiviset vaikutukset/lisääntynyt infektiotaltius. Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immunitetti on heikentynyt kemoterapia-aineilla, mukaan lukien sytarabiini, saattaa aiheuttaa vakavia tai jopa kuolemaan johtavia infektoita. Rokotusta elävillä rokotteilla tulee välttää sytarabiinia saavilla potilailla. Kuolleita tai inaktivoituja rokotteita voidaan annostella, mutta vaste näille rokotteille saattaa olla vähentynyt.

Silmien runsas huuhteleminen ja glukokortikoidien käyttäminen saattaa estää tai vähentää suurien Cytarabine Accord -annosten aiheuttamaa konjunktiviittia.

Sytarabiini ei ärsytä kudoksia, siksi ei tarvitse ryhtyä mihinkään toimenpiteisiin vahingossa suonen ulkopuolelle tapahtuneen injektoimisen yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fluorosytosiini

Kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset ovat osoittaneet, että sytarabiini voi estää fluorosytosiinin vaikutusta. Tämä saattaa johtua mahdollisesta kilpailevasta takaisinoton estosta. 5-fluorosytosiinia ei saa annostella sytarabiinin kanssa, sillä 5-fluorosytosiinin terapeuttisen tehokkuuden on osoitettu kumoutuvan tällaisen hoidon aikana.

Digoksiini

Reversiibeliä vakaan tilan digoksiinipitoisuuden pienenemistä plasmassa ja heikentynyttä glykosidin erittymistä munuaisten kautta havaittiin potilailta, jotka saivat beeta-asetyylidigoksiinia ja syklofosfamidia, vinkristiiniä ja prednisonia sytarabiinin tai prokarbatsiinin kanssa tai ilman niitä. Vakaan tilan digoksiinipitoisuudet eivät näyttäneet muuttuvan. Siksi plasman digoksiinipitoisuutta voi olla tarpeen seurata potilailta, jotka saavat yhdistelmähoitossa muita samankaltaisia lääkkeitä. Digoksiinin käyttöä vaihtoehtoisena lääkkeenä tällaisille potilaille voidaan harkita.

Gentamysiini

Gentamysiinin ja sytarabiinin välillä tehty *in vitro* -yhteisvaikutustutkimus osoitti, että sytarabiinilla on antagonistista vaikutusta *K. pneumoniae* -kantojen herkkyyteen. Tämä tutkimus viittaa siihen, että hoidettaessa sytarabiinia saavan potilaan *K. pneumoniae* -infektiota gentamysiinillä nopean hoitovasteen puuttuminen voi aiheuttaa tarpeen muuttaa antibioottilääkitystä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Sytarabiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty tutkimuksia. Sytarabiini on osoitettu teratogeeniseksi joillakin eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Sytarabiinia ei pidä käyttää naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ennen kuin hoidon mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitu tarkkaan sekä äidin että sikiön kannalta. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava välttämään raskaaksi tuloa. Asianmukaisesta ehkäisystä on huolehdittava sekä hoidon aikana että 6 kuukauden ajan sen päättymisestä.

Sytarabiinille (monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa) raskauden aikana altistuneille naisille on syntynyt terveitä lapsia; osa lapsista oli keskosia tai heidän syntymäpainonsa oli pieni. Joitakin terveitä lapsia seurattiin 6 viikon iästä 7 ikävuoteen asti altistumisen jälkeen, eikä heissä tavattu poikkeavuuksia. Yksi näennäisen terve vastasyntynyt kuoli 90 vuorokauden ikäisenä gastroenteriittiin.

Synnynnäisiä poikkeavuuksia on ilmoitettu erityisesti silloin, kun sikiö on altistunut systeemille sytarabiinihoidolle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Näitä poikkeavuuksia ovat käsien ja jalkojen vajavuudet sekä raajojen ja korvien epämuodostumat.

Pansytopeniaa, leukopeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, elektrolyyttihäiriöitä, ohimenevää eosinofiliaa, suurentuneita IgM-pitoisuuksia ja hyperpyreksiaa, sepsistä ja kuolemia on ilmaantunut neonataalivaiheessa, jos lapsi on altistunut sytarabiinille *in utero*. Osa näistä vastasyntyneistä oli myös keskossia.

Hoidollisia raskaudenkeskeytyksiä on tehty sytarabiinia saaneille naisille. Osa sikiöistä oli terveitä, osalla oli laajentunut perna ja trisomia C -kromosomipoikkeavuus sikiön suonikalvokudoksessa.

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 sytarabiinihoitoa saaneille potilaille on syntynyt terveitä lapsia, mutta tällaisessa tapauksessa vastasyntyneen seuranta on suositeltavaa.

Imetys

Sytarabiinin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Koska useat lääkkeet erittyvät rintamaitoon ja koska sytarabiini voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, on päätettävä, keskeytetäänkö imetys vai lääkitys. Päätöstä tehtäessä on huomioitava lääkkeen tärkeys äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sytarabiinilla ei ole mitään vaikutusta henkiseen toimintaan tai psykomotoriseen kykyyn. Kemoterapiaa saavilla potilailla saattaa kuitenkin olla heikentynyt autolla ajokyky tai koneiden käyttökyky, ja heitä tulee varoittaa tästä mahdollisuudesta sekä neuvoa välttämään tällaisia tehtäviä jos vaikutusta esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Sytarabiini-hoidon 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)

Sytarabiinin haittavaikutukset riippuvat annostuksesta. Maha-suolikanavan häiriöt ovat tavallisimmat haittavaikutukset. Sytarabiini on toksinen luuytimelle ja aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia.

Sydän

Melko harvinainen: perikardiitti

Hyvin harvinainen: rytmihäiriö

Veri ja imukudos

Yleinen: anemia, megaloblastoosi, leukopenia, trombosytopenia.

Tuntematon: retikulosyyttien määrän pieneneminen

Näiden haittojen vaikeusaste riippuu annoksesta ja annosteluajataulusta. Solumuutoksia on odotettavissa luuytimen rakenteessa ja perifeerisen veren sivelyvalmisteessa.

5 vuorokauden jatkuvan infuusion tai akuuttien injektioiden (50 mg/m²–600 mg/m²) jälkeen valkosolulama on kaksivaiheista. Lähtötilanteen lukumäärästä, annostustasosta tai -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. Verihiutaleloma on havaittavissa päivänä 5, ja trombosyyttien määrä on pienimmillään päivien 12–15 kohdalla. Seuraavan 10 vuorokauden aikana tapahtuu nopea määrän lisääntyminen lähtötason yläpuolelle.

Hermosto

Yleinen: Suuriannoksisessa hoidossa voi ilmetä aivoihin tai pikkuaivoihin kohdistuvia vaikutuksia, jotka ilmenevät tajunnan tason laskuna, dysartriana ja nystagmuksena.

Melko harvinainen: päänsärky

Tuntematon: uneliaisuus ja kouristukset, perifeerinen motorinen ja sensorinen neuropatia

Silmät

Yleinen: korjautuva hemorraginen konjunktiviitti (valoherkkyys, kirvely, näköhäiriöt, kyynelerityksen lisääntyminen), keratiitti.

Hengityselimet, rintakehä, välikarsina

Melko harvinainen: pneumonia, dyspnea, kurkkukipu.

Diffuusia 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 keuhkoedeemaksi ja röntgenkuvassa näkyväksi kardiomegaliaksi, on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia kokeellisina jättiannoksina relapsoituneen leukemian hoitoon. Tilan on ilmoitettu johtaneen kuolemaan.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: nielemishäiriö, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun/peräaukon tulehdukset tai haavaumat.

Melko harvinainen: esofagiitti, ruokatorven haavaumat, pneumatoxis cystoides intestinalis, nekrotisoiva koliitti.

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta, virtsaretentio

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: korjautuvat ihovaikutukset kuten eryteema, rakkulatauti, nokkosihottuma, vaskuliitti, alopesia.

Melko harvinainen: ihohaavaumat, kutina, polttava kipu kämmenissä ja jalkapohjissa.

Hyvin harvinainen: neutrofiilinen ekkriininen hidradeniitti
Tuntematon: hilseilyä aiheuttava ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihaskipu, nivelkipu

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: ruokahaluttomuus, hyperurikemia

Infektiot:

Melko harvinainen: sepsis (immunosuppressio), selluliitti injektiokohdassa
Tuntematon: pneumonia

Sytarabiinin käyttöön yksin tai yhdistelmähoidossa muiden immunosuppressanttien kanssa annoksilla, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai vasta-ainevälitteiseen immunitettiin, voi liittyä virus-, bakteri-, sieni-, lois- tai saprofyitti-infektioita, ja niitä voi esiintyä missä tahansa kehon osassa. Infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vaikeita ja joskus jopa kuolemaan johtavia.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)

Melko harvinainen: lentigo

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: kuume, tromboflebiitti injektiokohdassa
Melko harvinainen: rintakipu

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: anafylaksia
Tuntematon: allerginen edeema.

Maksa ja sappi

Yleinen: korjautuvat maksavaikutukset, joihin liittyy entsyymiarvojen suurentumista

Melko harvinainen: ikterus
Tuntematon: maksavaurio ja lisääntynyt hyperbilirubinemia

Sytarabiini (Ara-C) -oireyhtymä

Sytarabiinioireyhtymälle ominaisia oireita ovat kuume, lihaskipu, luukipu, toisinaan rintakipu, makulopapulaarinen ihottuma, konjunktiviitti ja sairauden tunne. Oireyhtymä ilmenee tavallisesti 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Kortikosteroidit ovat osoittautuneet hyödyllisiksi hoidettaessa tai ehkäistessä tätä oireyhtymää. Jos oireet ovat hoidettavissa, kortikosteroidien käyttöä ja sytarabiinihoidon jatkamista on harkittava.

Hermosto

Suuriannoksisen sytarabiinihoidon jälkeen ilmenee haittavaikutuksia 8-37 %:lla hoidetuista potilaista: aivoissa tai pikkuaivoissa ilmenevät vaikutukset kuten persoonallisuuden muutokset, vireystason muutokset, dysartria, ataksia, vapina, nystagmus, päänsärky, sekavuus, uneliaisuus, heitehuimaus, kooma, kouristukset jne. Oireiden ilmeneminen iäkkäillä potilailla (>55 vuotta) saattaa olla tätäkin yleisempää. Muita altistavia tekijöitä ovat maksan ja munuaisten vajaatoiminta, aiempi keskushermostoon kohdistunut hoito (esim. sädehoito, solunsalpaajien intratekaalinen anto tai suuriannoksinen/intratekaalinen metotreksaatti) ja alkoholin runsas käyttö. Keskushermoston häiriöt ovat useimmissa tapauksissa korjaantuvia.

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa-absesseja, hepatomegaliaa, Budd-Chiarin oireyhtymää (maksalaskimotromboosi) ja pankreatiittia on havaittu suuriannoksisen hoidon jälkeen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Sytarabiini voi aiheuttaa keuhkopöhön/ARDS:n kaltaisia sairauden merkkejä etenkin suuriannoksissa hoidossa. Reaktio johtuu todennäköisesti keuhkorakkuloiden hiussuonten vaurioista. Tilan esiintyvyyttä on vaikea arvioida (eri julkaisuissa on raportoitu 10-26 %), koska kyse on residiivipotilaista, joilla muutkin tekijät saattavat myötävaikuttaa reaktion esiintyvyyteen.

Muut

Sytarabiinihoidon jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja rabdomyolyyysiä. 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.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole antidootia. Kun laskimoon on infusoitu 4,5 g/m² tunnin ajan 12 tunnin välein 12 peräkkäisenä annoksena, on ilmennyt pysyvän keskushermostotoksisuuden lisääntymistä ja kuolemantapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: L01BC01

Cytarabine Accord'in vaikuttava aine, sytarabiini (ara-C), on deoksisytidiin nukleosidin synteettinen analogi. Sytarabiini estää DNA-synteesiä, ja sillä on sytostaattinen tai sytosidinen vaikutus soluihin ja DNA-viruksiin. Cytarabine Accord'illa ja muilla syöpälääkkeillä ei ole osoitettu ristiresistenssiä. Cytarabine Accord voidaan annostella laskimoon. Leukemiasoluissa sytarabiini fosforyloituu sytarabiinitrifosfaatiksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Metabolia:

Sytarabiini metaboloituu laskimoinjektion jälkeen pyrimidiinukleosidideaminaasien vaikutuksesta lähinnä (inaktiiviseksi) uridiiniarabonidiksi. Leukemiasoluihin oton jälkeen sytarabiini fosforyloituu sytarabiinitrifosfaatiksi.

Proteiineihin sitoutuminen:

Sytarabiinista sitoutuu proteiineihin 15 %.

Puoliintumisaika:

Sytarabiinin puoliintumisaika plasmassa on 1,5 tuntia. Koska sytarabiinideaminaasin aktiivisuus aivoselkäydinnesteessä on vähäinen, sytarabiinin eliminaation puoliintumisaika keskushermostossa on 3-3,5 tuntia.

Jakaantuminen:

Sytarabiinin jakaantumistilavuus on 0,7 l/kg. Laskimoon annettu sytarabiini läpäisee veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin.

Erittyminen:

Sytarabiinin plasmapuhdistuma on noin 40/ml/min/kg. Annetusta annoksesta eritty virtsaan muuttumattomana 5-8 %, ja inaktiivisina metaboliitteina 90-95 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cytarabine Accord[®]in aktiivisen aineosan, sytarabiinin, on tutkimuksissa raportoitu olevan genotoksinen (in vitro ja in vivo), alkiotoksinen ja teratogeeninen, kun sitä on annettu kliinisesti relevantteina annoksina tiineille jyrtsijöille organogeneesin aikana. Sytarabiinin on myös raportoitu vaurioittavan kehittyviä aivoja, kun sitä on annettu vastasyntyneille jyrtsijöille (aikana, joka vastaa ihmisellä viimeistä raskauskolmannesta) ja lisäävän epänormaalien spermasolujen ilmaantuvuutta hiirellä in vivo.

Sytarabiinin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläimillä. Samanlaisen vaikutuksen mahdollisuus on pidettävä mielessä, kun suunnitellaan potilaan pitkäaikaishoitoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 400
Trometamoli
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta
Avattu pakkaus: Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen

Laimennettu liuos: Laimentamista koskevat tutkimukset osoittavat, että sen jälkeen kun Cytarabine Accord -injektio on laimennettu suositelluilla i.v.-nesteillä, se säilyy stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä ja 72 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa.

Cytarabine Accord'ia sisältävät infuusionesteet tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna, ulkopakkauksessa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektioneste on pakattu 1 ml/ 5 ml/ 10 ml Ph. Eur. tyyppin I lasista valmistettuihin injektiopulloihin. Injektiopullo on suljettu harmaalla kumitulpalla. Jokainen injektiopullo on pakattu rasiaan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Jos injektiopulloja säilytetään liian kylmässä, liuos saattaa sakkautua. Sakan liukenemiseksi Cytarabine Accord 100mg/ml -injektiopullot on lämmitettävä 55 °C:een ravistelemalla niitä riittävästi ja antamalla niiden jäähtyä huoneenlämpöiseksi.

Kun injektiopullo on avattu, sen sisältö tulee käyttää välittömästi eikä sitä saa varastoida. Hävitä käyttämättä jäänyt osa.

Vettä injektioita varten, 0,9-prosenttista keittosuola- tai 5-prosenttista glukoosiliuosta käytetään yleisesti Cytarabine Accord'in infuusionesteinä. Yhteensopivuus on varmistettava ennen mihinkään muuhun aineeseen sekoittamista.

Sytarabiinia sisältävät infuusionesteet on käytettävä välittömästi.

Hävittäminen ja roiskeet: sijoita hävittämistä varten erittäin vaarallisten (sytotoksisten) aineiden jättesäkkiin 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 puhdistaa alue imukykyisellä paperilla/materiaalilla. Roiskeet voidaan myös käsitellä 5-prosenttisellä natriumhypokloriitilla. Roiskealue tulee puhdistaa runsaalla määrällä vettä. Laita kontaminoitunut materiaali vuotamattomaan sytotoksisten aineille tarkoitettuun jättesäkkiin ja polta 1100 °C:n lämpötilassa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUPANUMERO

24595

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

--

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.11.2018