

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 100 mg sytarabiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön, steriili, isotoninen neste, joka ei sisällä säilytysaineita.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lasten ja aikuisten akuutti leukemia. Akuutissa leukemiassa keskushermostoaffisioihin ehkäisy ja hoito. Hoito jättiannoksilla: normaaleihin sytarabiiniannoksiin reagoimaton akuutti leukemia. Aiemmin käytettyihin sytostaatteihin ja/tai sädehoitoon reagoimaton akuutti leukemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Sytarabiini ei ole aktiivista suun kautta annosteltuna. Annosaikataulu ja antotapa vaihtelevat käytettävän hoito-ohjelman myötä. Sytarabiinia voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona tai injektiona, ihon alle tai intratekaalisesti. Bentsyylialkoholia sisältävää liuosta ei pidä käyttää sytarabiinin laimentamiseen laskimonsisäistä jättiannoshoitoa tai intratekaalista antoa varten eikä alle 3-vuotiaille lapsille antoa varten (ks. kohta 4.4). Valmiste voidaan laimentaa säilytysaineettomalla 0,9-prosenttisellä natriumkloridi-injektionesteellä. Laimennettu liuos käytetään välittömästi.

Joillekin potilaille on ilmaantunut tromboflebiittia injektion tai infuusion pistoskohtaan. Kipua ja tulehdusta on havaittu harvoin ihonalaisen injektion pistoskohdassa. Useimmissa tapauksissa lääke on kuitenkin ollut hyvin siedetty.

Nopeana laskimonsisäisenä injektiona annetut suuret kokonaisannokset ovat paremmin siedettyjä kuin hitaana infuusiona annetut. Tämä ilmiö johtuu siitä, että lääke inaktivoituu nopeasti ja herkkien tavallisten solujen ja kasvainsolujen altistus huomattavalle lääkeainepitoisuudelle on lyhytaikaista nopean injektion jälkeen. Tavallisten solujen ja kasvainsolujen vaste eri antotavoille näyttää olevan jokseenkin samanlainen, eikä kummallakaan antotavalla ole osoitettu olevan selkeästi suurempaa kliinistä hyötyä.

Tavanomainen annos

Akuutin leukemian aloitushoidossa tavanomainen sytarabiiniannos yhdistelmähoidossa muiden syöpälääkkeiden kanssa on 100 mg/m²/vrk jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 7 vuorokauden ajan tai 100 mg/m² laskimonsisäisesti joka 12. tunti 7 vuorokauden ajan.

Jättiannos

2–3 g/m² laskimonsisäisenä infuusiona 1–3 tunnin kuluessa joka 12. tunti 2–6 vuorokauden ajan

yksinään tai yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden kanssa.

Ihonalainen annos

Yleensä 20–100 mg/m² indikaatiosta ja hoito-ohjelmasta riippuen.

Ylläpitohoito

Monoterapia: 200 mg/m² jatkuvana infuusiona 5 vuorokauden ajan.

Yhdistelmähoito: 50 mg/m² ihon alle joka 12. tunti 5 vuorokauden ajan. Hoitajakso uusitaan mahdollisuuksien mukaan 4 viikon välein. Ylläpitohoitoa on sen intensiteetistä riippuen jatkettava vähintään vuoden ajan.

Intratekaalinen käyttö

Sytarabiini on käytetty intratekaalisesti annostuksella 5–75 mg/m² akuutin leukemian hoitoon. Antotiheys vaihteli kerran vuorokaudessa 4 vuorokauden ajan tapahtuvasta annosta kerran joka 4. vuorokausi tapahtuvaan antoon. Useimmiten käytetty annos oli 30 mg/m² joka 4. päivä, kunnes löydökset aivoselkäydinnesteestä olivat normaaleja, ja tätä seurasi yksi hoitokerta. Annosaikataulu määräytyy tavallisesti keskushermosto-oireiden laadun ja vakavuuden sekä aiemman hoitovasteen perusteella.

Intratekaalisesti annettu sytarabiini voi aiheuttaa systeemistä toksisuutta, joten hematopoeettisen järjestelmän huolellinen seuranta on aiheellista. Leukemiahoidon muuttaminen voi olla tarpeen. Voimakas toksisuus on kuitenkin harvinaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Selkäydintoksisuuden riski lisääntyy muutaman päivän kuluessa annettaessa sytarabiinia sekä intratekaalisesti että laskimonsisäisesti. Henkeä uhkaavaa sairautta hoidettaessa päätös sytarabiinin samanaikaisesta laskimonsisäisestä ja intratekaalisesta käytöstä jää kuitenkin hoitavan lääkärin tehtäväksi.

Jos keskushermostossa on etäispesäkkeitä, intratekaalisella hoidolla ei välttämättä saada vastetta. Sädehoito voi soveltua paremmin kyseisiin tapauksiin.

Yhteensopivuudet

Sytarabiini on määrättyinä pitoisuuksina yhteensopiva seuraavien lääkkeiden kanssa 5-prosenttisessa dekstroosivesiliuoksessa 8 tunnin ajan: sytarabiini 0,8 mg/ml ja natriumkefalotiini 1,0 mg/ml; sytarabiini 0,4 mg/ml ja prednisoloninatriumfosfaatti 0,2 mg/ml; sytarabiini 16 mikrog/ml ja vinkristiinisulfaatti 4 mikrog/ml. Sytarabiini on myös fysikaalisesti yhteensopiva metotreksaatin kanssa.

Pediatriset potilaat

Lääkevalmistetta käytetään lapsille samaan tapaan kuin aikuisille.

Cytarabine Pfizer -valmisteen annon ja käsittelyn yhteydessä on noudatettava solunsalpaajien käsittelystä annettuja ohjeita (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoitoa saa antaa vain syöpätauteihin ja niiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa ja vain silloin, kun hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Hoidon aikana on oltava riittävä valmius mahdollisten komplikaatioiden hoitoon.

Sytarabiinin pääasiallinen toksinen vaikutus on luuydinsuppressio ja siihen liittyvä leukopenia, trombosytopenia tai anemia. Vähemmän vakavia toksisia vaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja mahakipu, suun haavaumat sekä maksan vajaatoiminta.

Hematologiset vaikutukset

Sytarabiini on voimakas luuytimen toimintaa ehkäisevä lääke, suppression vaikeusaste riippuu lääkkeen annoksesta ja annosteluajataulusta. Hoito on aloitettava varoen potilaille, joilla on entuudestaan lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota. Sytarabiinihoitoa saavien potilaiden on oltava tarkassa kliinisessä seurannassa, ja hoitoa aloitettaessa leukosyytti- ja trombosyyttiarvot on tarkastettava päivittäin. Luuydinkokeita on otettava usein sen jälkeen kun blastit ovat hävinneet ääreisverenkierrosta. Hoidon siirtämistä tai muuttamista on harkittava, jos trombosyyttien määrä on lääkkeen aiheuttamasta luuydinlamasta johtuen alle $50\,000/\text{mm}^3$ tai liuskatumaisten granulosityttien määrä alle $1000/\text{mm}^3$. Muodostuneiden verisolujen määrä perifeerisessä verenkierrossa voi pienentyä edelleen hoidon lopettamisen jälkeen ja pienimmät arvot voidaan saavuttaa 12–24 vuorokauden lääkkeettömän jakson jälkeen. Tarvittaessa hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun varmoja merkkejä luuytimen toipumisesta on nähtävissä. Hoidon aikana on oltava riittävä valmius mahdollisten komplikaatioiden (jopa kuolemaan johtavien) ja luuydinsuppression (granulosytopeniasta ja heikentyneestä vastustuskyvystä johtuvat tulehdukset ja trombosytopeniasta johtuva verenvuoto) hoitoon.

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

Jättiannokset

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keskushermoston, ruoansulatuselimistön ja keuhkojen toksisuutta (erilaista kuin tavanomaisen hoidon yhteydessä havaittua) on ilmoitettu tapahtuneen, kun sytarabiinia on annettu jättiannoksina ($2\text{--}3\text{ g/m}^2$). Näitä reaktioita ovat olleet reversiibeli sarveiskalvoon kohdistuva toksisuus ja hemorraginen konjunktiviitti, joita voidaan estää tai lieventää käyttämällä profylaktisesti kortikosteroidisilmätippoja; tavallisesti reversiibeli aivojen tai pikkuaivojen toimintahäiriö, johon voi kuulua persoonallisuuden muutoksia, uneliaisuutta, kouristuksia ja tajuttomuutta; vaikeat ruoansulatuselimistön haavaumat, mukaan lukien peritoniittiin johtava suoliston ilmakuplatauti, sepsis ja maksa-absessi; keuhkoedeema, maksavauriot, joihin liittyy hyperbilirubinemian lisääntymistä; suolistonekroosi ja nekrotisoiva koliitti.

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 sysklofosfamidia 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 häirtävaikutusten välttämiseksi.

Vaikeaa hilseilevää ihottumaa on ilmoitettu harvoin. Täydellistä alopesiaa on havaittu ilmaantuvan useammin käytettäessä jättiannoksia kuin tavanomaisen hoito-ohjelman mukaisia annoksia sytarabiinia.

Jos sytarabiinia injisoidaan laskimoon lyhyen ajan kuluessa suurina annoksina, seurauksena voi olla useita tunteja kestävä pahoinvointi ja oksentelu. Oireita voidaan yrittää vähentää infusoimalla valmiste.

Tavanomaiset annosaikataulut

Mahan aristamista (peritoniittia) ja guajakkitestillä todettua koliittia sekä samanaikaista neutropeniaa ja trombosytopeniaa on ilmoitettu potilailta, jotka ovat saaneet tavanomaisia annoksia sytarabiinia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Potilaat ovat toipuneet läkehoidolla ilman leikkausta. Kuolemaan johtanutta viivästyntä progressiivista askendoivaa halvausta on ilmoitettu akuuttia myeloiista leukemiaa sairastavilta lapsipotilailta, jotka olivat saaneet sytarabiinia intratekaalisesti ja laskimonsisäisesti tavanomaisina annoksina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Maksan ja/tai munuaisten toiminta

Ihmisen maksa näyttää hajottavan huomattavan osan annetusta sytarabiiniannoksesta. Keskushermostotoksisuuden todennäköisyys on suurempi erityisesti munuaisten tai maksan toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla, jotka saavat sytarabiinia jättiannoksina. Valmistetta on käytettävä varoen ja annoksia mahdollisesti pienennettävä, jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt.

Sytarabiinia saavien potilaiden luuytimen, maksan ja munuaisten toimintaa on mitattava säännöllisesti.

Neurologiset häirtavaikutukset

Vakavia neurologisia häirtavaikutuksia (vaihtelivat päänsärystä halvaantumiseen, koomaan sekä aivohalvauksen kaltaisiin kohtauksiin) on raportoitu pääasiassa lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet sytarabiinia laskimoon yhdessä intratekaalisen metotreksaatin kanssa.

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Haimatulehdus

Akuuttia haimatulehdusta on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu sytarabiinilla yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Immunosuppressanttivaikutukset/lisääntynyt infektioherkkyys

Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapia-aineiden, 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.

Bentsyylialkoholin aiheuttama toksisuus

Bentsyylialkoholia sisältävää liuosta ei pidä käyttää sytarabiinin laimentamiseen laskimonsisäistä jättiannoshoitoa tai intratekaalista antoa varten eikä alle 3-vuotiaille lapsille antoa varten. Laimentamiseen voidaan käyttää säilytysaineetonta 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä (ks. kohta 4.2). Pediatriassa potilailla bentsyylialkoholiin (säilytysaine) on yhdistetty vakavia häirtatapahtumia, mukaan lukien gasping-oireyhtymä ja kuolema.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Digoksiini

Reversibeliä vakaan tilan digoksiinipitoisuuden pienenemistä plasmassa ja heikentynyttä glykosidin erittymistä munuaisten kautta havaittiin potilailta, jotka saivat beeta-asetyyliidigoksiinia 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 herkkyuteen. Tämä tutkimus viittaa siihen, että

hoidettaessa sytarabiinia saavan potilaan *K. pneumoniae* -infektiota gentamysiinillä nopean hoitovasteen puuttuminen voi aiheuttaa tarpeen muuttaa antibioottilääkitystä.

Fluorosytosiini

Kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset ovat osoittaneet, että sytarabiini voi estää fluorosytosiinin vaikutusta. Tämä saattaa johtua mahdollisesta kilpailevasta takaisinoton estosta.

Metotreksaatti

Sytarabiinin anto laskimoon yhdessä intratekaalisen metotreksaatin kanssa voi lisätä vakavien neurologisten haittavaikutusten (kuten päänsärky, halvaantumisen, kooma ja aivohalvauksen kaltaiset kohtaukset) riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, 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. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava 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 keskوسia 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 neonatalivaiheessa, jos lapsi on altistunut sytarabiinille *in utero*. Osa näistä vastasyntyneistä oli myös keskوسia.

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

Jos valmistetta laimennetaan bentsyylialkoholia sisältävällä liuksella, bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sytarabiini ihmisen rintamaitoon. 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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto (ks. myös kohta 4.4)

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 annosteluaikataulusta. Solumuutoksia on odotettavissa luuytimen rakenteessa ja perifeerisen veren sivelyvalmisteessa.

5 vuorokauden jatkuvan infuusion tai akuuttien injektioiden (50 mg/m^2 – 600 mg/m^2) 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.

Infektiot

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Sytarabiinioireyhtymä: 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.

Yhteenveto haittavaikutuksista (hoito tavanomaisilla ja jättiannoksilla)

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Sepsis, pneumonia, infekti ^a		Selluliitti pistoskohdassa
Veri ja imukudos	Luuytimen vajaatoiminta, trombosytopenia, anemia, megaloblastinen anemia, leukopenia, pienentynyt retikulosyyttien määrä		
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio, allerginen edeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus
Hermosto			Neurotoksisuus, neuriitti, heitehuimaus, päänsärky
Silmät			Konjunktiviitti ^b
Sydän			Perikardiitti, sinusbradykardia
Verisuonisto			Tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, suunielun kipu
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti, suun tai peräaukon haavaumat, peräaukon tulehdus, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu		Haimatulehdus, ruokatorven haavaumat, esofagiitti
Maksa ja sappi	Maksan toimintahäiriö		Keltatauti
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia, ihottuma	Ihon haavaumat	Käsi-jalkaoireyhtymä, nokkosihottuma, kutina, pisamien muodostuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Sytarabiinioireyhtymä		
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, virtsaretentio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume		Rintakipu, pistoskohdan reaktio ^c
Tutkimukset	Poikkeava luuydinbiopsia, epänormaali veren sivelynäyte		

^a Voi olla lievä, mutta voi olla vakavakin ja joskus kuolemaan johtava

^b Samalla voi ilmetä ihottumaa ja jättiannoshoidon yhteydessä haitta voi ilmetä hemorragisena

^c Kipu ja tulehdus ihonalaisessa pistoskohdassa.

Yhteenveto haittavaikutuksista (jättiannoshoito)

Jättiannoshoiton yhteydessä raportoidut haittavaikutukset (ks. myös kohta 4.4) on esitetty seuraavassa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Maksa-absessi
Psyykkiset häiriöt			Persoonallisuuden muutos ^a
Hermosto	Aivojen ja pikkuaivojen toimintahäiriöt, uneliaisuus		Kooma, kouristukset, perifeerinen motorinen ja sensorinen neuropatia
Silmät	Sarveiskalvosairaus		
Sydän			Kardiomyopatia ^b , sinusbradykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkoedeema		
Ruoansulatuselimistö		Nekrotisoiva koliitti	Maha-suolikanavan nekroosi ja haavaumat, suoliston ilmakuplatauti, peritoniitti
Maksa ja sappi			Maksavaurio, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon hilseily	

^a Persoonallisuuden muutoksia raportoitiin aivojen ja pikkuaivojen toimintahäiriöiden yhteydessä

^b Sitä seuraavan kuoleman kanssa

Muut haittavaikutukset

Diffusia 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.

Intratekaalinen käyttö

Intratekaalisen käytön jälkeen useimmiten ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu ja kuume. Oireet olivat lieviä ja itsestään rajoittuvia. Paraplegiaa on raportoitu. Nekrotisoivaa leukoenkefalopatiaa, johon voi liittyä kouristuksia, on raportoitu. Joissakin tapauksissa potilaita oli hoidettu myös intratekaalisesti annetulla metrotreksaatilla ja/tai hydrokortisonilla ja keskushermostoon kohdistuvalla sädehoidolla. Yksittäisiä neurotoksisuustapauksia on ilmoitettu. Sokeutumista ilmaantui kahdelle remissiassa olevalle potilaalle, joiden hoito oli koostunut systeemisestä yhdistelmäkemoterapiasta, profylaktisesta keskushermostoon kohdistuvasta sädehoidosta ja intratekaalisesti annetusta sytarabiinista.

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

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole antidoottia. 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: Pyrimidiinianalogit, ATC-koodi: L01BC01

Sytarabiini, pyrimidiinianalogi, on antineoplastinen aine, joka estää DNA-synteesiä. Sillä on myös antiviraalisia ja immunosuppressantisia vaikutuksia. Yksityiskohtaiset *in vitro* -tutkimukset sytotoksisuuden mekanismeista viittaavat siihen, että sytarabiiniin ensisijainen vaikutus on estää deoksisytidiinisynteesiä, mutta sytidyylikinaasien estolla ja yhdisteen liittämällä nukleiinihappoihin voi myös olla osansa sen sytostaattisessa ja sytosidissä vaikutuksessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen: Sytarabiini on tehon suun kautta nautittuna, koska se deaminoituu suolistossa nopeasti ja laajalti. Vain 20 % suun kautta annetusta annoksesta imeytyy elimistöön. Sytarabiini jakautuu laajasti kudoksiin ja siirtyy vähäisessä määrin veri-aivoesteen läpi keskushermostoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio: Laskimonsisäiset sytarabiiniannokset näyttävät eliminoituvan kahdessa vaiheessa. Alkuvaiheen puoliintumisaika on 10–15 minuuttia. Tänä aikana suurin osa annoksesta metaboloituu maksassa sytidinideaminaasin avulla inaktiiviseksi urasiiliarabinosidiksi. Loppuvaiheen eliminaatio kestää 1–3 tuntia.

Sen pitoisuus plasmassa on ihonalaisen annon jälkeen merkittävästi pienempi kuin laskimonsisäisen annon jälkeen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 20–60 minuutin kuluttua annosta.

Jatkuvan laskimoinfuusion yhteydessä aivo-selkäydinnesteessä saavutetaan pitoisuus, joka on 40–60 % pitoisuudesta plasmassa.

Sytarabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Annoksesta 70–80 % erittyy virtsaan 24 tunnissa, noin 90 % metaboliittina ja 10 % muuttumattomana lääkkeenä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sytarabiinin pääasiallinen annosta rajoittava toksisuus kaikilla tutkituilla lajeilla on luuydinloma, joka ilmenee megaloblastoosina, retikulosytopeniana, leukopeniana ja trombosytopeniana. Muita kohde-elimiä ovat maksa, munuaiset ja aivot. Sytarabiini on aiheuttanut laajaa kromosomien vaurioitumista ja katkeamista. Myös pahanlaatuisia muutoksia jyrksijoiden soluissa (soluviljelemissä) on ilmoitettu. Sytarabiini on embriotoksinen ja teratogeeninen. Se aiheutti peri- ja postnataalista toksisuutta eri lajeilla. Muodollisia hedelmällisyystutkimuksia ei ole raportoitu, mutta hiirillä on havaittu sytarabiinihoidon jälkeen siittiön pään poikkeamia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kloorivetyhappo (10 %)
Natriumhydroksidi (10 %)
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Typpi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sytarabiinin tiedetään olevan yhteensopimaton hepariinin, insuliinin, 5-fluorourasiilin, penisilliinien, kuten oksasilliinin ja G-penisilliinin, ja metyyliiprednisoloninatriumsuksinaatin kanssa.

Sytarabiinia voidaan käyttää useimpien fysiologisten nesteiden kanssa, kuten 0,9-prosenttisen natriumkloridin ja 5-prosenttisen glukoosin kanssa. Sytarabiinia ei saa sekoittaa muiden kuin edellä mainittujen infuusionesteiden ja kohdassa 4.2 mainittujen lääkeaineiden kanssa. Yhteensopivuus on varmistettava ennen sekoittamista minkään muun lääkeaineen kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 18 kuukautta.

Infuusioliuoksen säilyvyys

Sytarabiinilla tehdyt kemialliset ja fysikaaliset säilyvyystutkimukset ovat osoittaneet, että sytarabiini säilyy 7 vuorokauden ajan huoneenlämmössä lasisissa injektiopulloissa ja muovisissa injektiopusseissa laimennettuna pitoisuuteen 0,5 mg/ml seuraavien liuottimien kanssa: injektionesteisiin käytettävä vesi, 5 % dekstroosiliuos ja 0,9 % natriumkloridiliuos. Vastaavasti sytarabiini säilyy 7 vuorokauden ajan huoneenlämmössä sekä -20 °C:n ja 4 °C:n lämpötiloissa lasisissa injektiopulloissa ja muovisissa injektiopusseissa laimennettuna pitoisuuteen 8–32 mg/ml seuraavien liuottimien kanssa: 5 % dekstroosiliuos, 5 % dekstroosia 0,2 % natriumkloridiliuoksessa ja 0,9 % natriumkloridiliuos.

Liuoksen sisältäessä kaliumkloridia 50 mEq/500 ml sytarabiini säilyy huoneenlämmössä laimennettuna pitoisuuteen 2 mg/ml 5 % dekstroosivesiliuoksessa ja 0,9 % natriumkloridiliuoksessa enintään 8 vuorokauden ajan.

Liuoksen sisältäessä natriumbikarbonaattia 50 mEq/l sytarabiini säilyy huoneenlämmössä ja 8 °C laimennettuna pitoisuuteen 0,2–1,0 mg/ml 5 % dekstroosivesiliuoksessa tai 5 % dekstroosia 0,2 % natriumkloridiliuoksessa 7 vuorokauden ajan Travenol-lasipulloissa tai Viaflex-pusseissa.

Injektio-/infuusioneste ei sisällä säilytysaineita. Siksi jatkolaimennus suositellaan tehtäväksi välittömästi ennen käyttöä ja infuusio aloitettavaksi mahdollisimman pian käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Infuusio on lopetettava 24 tunnin kuluessa valmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ja jäljelle jäänyt liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä 15–25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Liuos voi sakkautua kylmässä. Liuota sakka lämmittämällä liuos 55 °C:een ja ravistelemalla pulloa. Anna liuoksen jäähtyä ennen antoa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml, 20 ml, 10 x 20 ml.

Polypropyleeninen injektiopullo ja halogenoidusta butyylikumista valmistettu suljin.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöön liittyvät varotoimet

Koska sytarabiini on sytotoksinen lääke, sen käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia varotoimia. Cytarabine Pfizer -injektio-/infuusionesteen saa laimentaa vain tehtävään perehtynyt henkilökunta. Valmiste on laimennettava tähän tarkoitukseen erikseen varatussa työskentelytilassa (luokan II suojakaapissa). Sytarabiinia käsiteltäessä on käytettävä suojatakia, kasvosuojainta, suojakäsineitä ja asianmukaisia suojalaseja. Jos nestettä joutuu vahingossa iholle tai limakalvoille, pese saastunut alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla.

Sytotoksisia lääkeaineita (kuten sytarabiinia) ei pidä käsitellä raskausaikana.

Valmisteen antoon suositellaan luer-lock-liittimellä varustettua injektioruiskua ja sisähalkaisijaltaan suurta injektioneulaa paineen ja mahdollisen aerosolimuodostuksen minimoimiseksi.

Pane sytarabiinin laimentamisessa käytetyt ja elimistön eritteiden kanssa kosketuksiin joutuneet välineet polyeteenipussiin ja polta pussi 1100 °C:ssa.

Roiskeet ja hävittäminen

Jos injektiopullo vuotaa, eristä alue. Käytä kaksia (lateksikumisia) suojakäsineitä päällekkäin, hengityssuojainta sekä suojatakia ja -laseja. Rajoita roiskeiden leviäminen imeyttämällä aine imukykyiseen materiaaliin, kuten paperiin. Roiskeita voidaan käsitellä 5-prosenttisella natriumhypokloriittiliuoksella. Kerää käytetty imeytysmateriaali ja muu jäte ehjään muovisäiliöön ja kiinnitä säiliöön asianmukainen SYTOSTAATTIJÄTE-varoitustarra. Polta jättemateriaali 1100 °C:ssa vähintään sekunnin ajan. Puhdista alue lopuksi huolellisesti runsaalla vedellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12246

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. syyskuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.8.2017