

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytarabine Stada 20 mg/ml injektioneste, liuos
Cytarabine Stada 100 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cytarabine Stada 20 mg/ml: 1 ml liuosta sisältää 20 mg sytarabiinia
Cytarabine Stada 100 mg/ml: 1 ml liuosta sisältää 100 mg sytarabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Cytarabine Stada 20 mg/ml: 1 ml liuosta sisältää 2,6 mg natriumia.
Cytarabine Stada 100 mg/ml: 1 ml liuosta sisältää 5,13 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

20 mg/ml: Injektioneste, liuos: kirkas, väritön liuos.

100 mg/ml: infuusiokonsentraatti, liuosta varten: kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä kellertävään.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lasten ja aikuisten akuutti leukemia, mukaan lukien keskushermostoaffisio (meningeaalinen leukemia) ehkäisy ja hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Cytarabine Stada 20 mg/ml injektioneste, liuos, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, lihakseen, ihon alle ja selkäydinnesteeseen.

Cytarabine Stada 100 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

Cytarabine Stada -hoito on annettava solunsalpaajahoitoon hyvin perehtyneen lääkärin toimesta tai valvonnassa. Tässä voidaan antaa vain yleisluontoisia suosituksia, koska akuuttia leukemiamia hoidetaan nykyisin melkein aina 2-5 eri valmisteen solunsalpaajayhdistelmillä. Annostus on määritettävä yksilöllisesti ja tarkkaan kehon pinta-alan mukaan. Hoito annetaan toistuvina hoitjaksoina, ja parhaat tulokset on saatu solunsalpaajayhdistelmillä, jossa Cytarabine Stada -valmistetta annetaan 7-10 päivää.

Induktiohoito: 100 mg/m² /vrk jatkuvana infuusiona 7 päivän ajan samanaikaisesti 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: Ylläpitoannostus ja annostusaikataulu riippuvat käytettävästä hoito-ohjelmasta. Sytarabiinia on annettu 100-200 mg/m² jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan yhden kuukauden välein monoterapiana tai samanaikaisesti muiden solunsalpaajien kanssa.

Intratekaalinen annostus: Annetaan tavallisesti 5-30 mg/m²:n annoksia. 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. 4.8 Haittavaikutukset.

Suuriannoksinen hoito: Cytarabine Stada -valmistetta annetaan yksin tai samanaikaisesti muiden solunsalpaajien kanssa 2-3 g/m² infuusiona laskimoon 1-3 tunnin kuluessa joka 12. tunti 2-6 päivän ajan. 36 g/m²:n kokonaisannosta ei pidä ylittää. Katso 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset.

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

Yli 60-vuotiaille potilaille annetaan suuriannoksista hoitoa vain huolellisen riski-hyöty – arvion jälkeen.

Pediatriset potilaat: Sytarabiinin turvallisuutta pikkulasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anemia, leukopenia ja trombositopenia, jotka eivät johdu malignista veritaudista (esim. luuytimen aplasia), ellei lääkäri katso, että tällainen hoito on potilaalle lupaavin vaihtoehto.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Sytarabiinin turvallisuutta pikkulasten hoidossa ei ole varmistettu.

Varoitukset

Sytarabiini lamaa voimakkaasti luuytimen toimintaa. Hoito on aloitettava varoen potilailla, joilla on lääkehoidon aiheuttama luuydinlama. Tätä lääkettä käyttävien potilaiden täytyy olla lääkärin tarkassa seurannassa ja induktiohoidon aikana leukosyyttien ja verihiutaleiden määrät on tutkittava päivittäin. Luuydin on tutkittava säännöllisesti sen jälkeen, kun blastisolut ovat hävinneet perifeerisestä verestä.

Luuydinlaman mahdollisesti kuolemaan johtavien komplikaatioiden (granulosytopeniasta tai elimistön muusta puolustuskyvyn heikentymisestä johtuva infektio tai trombositopenian aiheuttama verenvuoto) hoitoon tarvittavat valmiudet on oltava käytettävissä.

Sytarabiinihoidon yhteydessä on ilmennyt anafylaktisia reaktioita. On ilmoitettu yksi anafylaksitapaus, joka aiheutti akuutin sydämen toiminnan ja hengityksen pysähtymisen ja vaati elvyttämistä. Tämä tapahtui välittömästi sytarabiinin laskimoon antamisen jälkeen.

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtavaa keskushermostollista, gastrointestinaalista ja pulmonaalista toksisuutta (joka erosi sytarabiinin tavanomaisista hoito-ohjelmista) on raportoitu joidenkin sytarabiinin

kokeellisten annostusohjelmien jälkeen. Tällaisia reaktioita olivat palautuva sarveiskalvon toksisuus; aivojen ja pikkuaivojen toimintahäiriö, joka oli yleensä palautuva; uneliaisuus; kouristukset; vaikea maha-suolikanavan haavauma, kuten suoliston ilmakuplatauti (pneumatois cystoides intestinalis), joka johtaa vatsakalvotulehdukseen; sepsis ja maksa-absessi sekä keuhkoedeema.

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

Varotoimet

Sytarabiinia saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Verihiutaleiden ja leukosyyttien määrän säännöllinen tutkiminen on pakollista. Hoito on keskeytettävä tai sitä on muutettava, kun lääkähoidon 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 5–7 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.

Suurilla sytarabiini-, daunorubisiini- ja asparaginaasiannoksilla annetun konsolidaatiohoidon jälkeen on ilmennyt perifeerisiä motorisia ja sensorisia neuropatioita aikuispotilailla, joilla on akuutti ei-lymfaattinen leukemia. Suurilla sytarabiiniannoksilla hoidettuja potilaita on tarkkailtava neuropatian varalta, sillä annostusohjelmaa saatetaan joutua muuttamaan palautumattomien neurologisten sairauksien välttämiseksi.

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää ja keuhkoedeemaa on ilmennyt sytarabiinin suuriannoksisten hoitojen jälkeen.

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 guajakkipositiivista 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 sairastavilla lapsilla, kun sytarabiinia on annettu intratekaalisesti tai laskimoon tavanomaisina annoksina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Sytarabiinihoidon aikana on tarkkailtava sekä maksan että munuaisten toimintaa. Sytarabiinia voi antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain noudattamalla äärimmäistä varovaisuutta.

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

Muiden sytotoksisten lääkkeiden tavoin sytarabiini saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa, joka johtuu neoplastisten solujen nopeasta hajoamisesta. Lääkärin on seurattava potilaan veren virtsahappoarvoja ja oltava valmis aloittamaan tuki- ja lääkehoito, jos se on tarpeen hyperurikemian takia.

Rokotteet / immunosuppressiiviset vaikutukset / lisääntynyt infektioalttius

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuniteetti on heikentynyt kemoterapia-aineiden, kuten sytarabiinin, vaikutuksesta, saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Rokotusta elävillä rokotteilla on vältettävä sytarabiinia saavilla potilailla. Kuolleita tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste näille rokotteille saattaa olla heikompi.

Suuri annos

Keskushermostossa ilmenevien hättävien vaikutusten riski on suurempi, jos potilas on saanut aiemmin keskushermostoon liittyvää intratekaalista solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa.

Samanaikaista granulosityttien siirtoa on vältettävä raportoidun vaikean hengitysvajauksen vuoksi.

Kuolemaan johtaneita kardiomyopatiatapauksia on ilmoitettu, kun sytarabiinia on käytetty kokeellisena suuriannoksisena hoitona yhdessä syklofosfamidin kanssa luuydinsiirron valmisteluun.

Apuaineet

Cytarabine Stada 20 mg/ml sisältää natriumia 0,114 mmol (tai 2,6 mg) per 1 ml. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Cytarabine Stada 100 mg/ml sisältää natriumia 0,224 mmol (tai 5,13 mg) per 1 ml. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

5-Fluorosytosiini

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

Digoksiini

Palautuvaa vakaan tilan digoksiinipitoisuuden pienenemistä plasmassa ja glykosidin vähäisempää erittymistä munuaisten kautta havaittiin potilailla, jotka saivat beeta-asetyyliidigoksiinia ja solunsalpaajahoitoa syklofosfamidilla, vinkristiinillä ja prednisonilla sytarabiinin tai prokarbatsiinin kanssa tai ilman niitä. Vakaan tilan digoksiinipitoisuudet plasmassa eivät näyttäneet muuttuvan. 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 herkkyteen. Hoidettaessa sytarabiinia saavan potilaan *K. pneumoniae* -infektiota gentamysiinillä nopean hoitovasteen puuttuminen saattaa vaatia antibioottilääkityksen uudelleenarviointia.

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 vasta-ainevälitteiseen immuniteettiin, saattaa liittyä virus-, bakteri-, sieni-, lois- tai saprofyyttiläisiä infektioita missä tahansa elimistönosassa. Infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vaikeita ja joskus johtaa kuolemaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sytarabiinin tiedetään olevan teratogeeninen joillakin eläinlajeilla. Sytarabiinia ei pidä käyttää naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ennen kuin hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit on arvioitu tarkasti. Miesten ja naisten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Tätä valmistetta ei pidä yleensä antaa raskaana oleville tai imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia sytarabiinin lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty. Potilailla, jotka saavat sytarabiinia, erityisesti yhdistelmänä alkyloivien aineiden kanssa, saattaa ilmetä kuukautisten poisjäämiseen tai siittiökatoon johtavaa gonadaalista suppressiota. Yleensä nämä vaikutukset näyttävät liittyvän annokseen ja hoidon keston ja ne saattavat olla palautumattomia (ks. kohta 4.8). Koska tiedetään, että sytarabiini saattaa aiheuttaa mutaatioita, jotka voivat aiheuttaa kromosomivaurioita ihmisen siittiöissä, sytarabiinihoitoa saavia miehiä ja heidän kumppaneitaan on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

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 kehoitettava 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)

Sytarabiinin haittavaikutukset riippuvat annostuksesta. Maha-suolikanavaan liittyvät haittavaikutukset ovat yleisimpiä. Sytarabiini on toksinen luuytimelle ja aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia.

Infektiot:

Melko harvinainen: sepsis (immunosuppressio), selluliitti injektio kohdassa, pneumonia

Tuntematon: maksa-absessi.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit):

Melko harvinainen: lentigo.

Veri ja imukudos:

Yleinen: anemia, megaloblastoosi, leukopenia, trombosytopenia

Tuntematon: retikulosyyttien määrän pieneneminen.

Näiden haittavaikutusten vaikeusaste riippuu annoksesta ja annosteluaikataulusta. Solumuutoksia on odotettavissa luuytimen rakenteessa ja perifeerisen veren sivelyvalmisteessa.

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen: anafylaksi

Tuntematon: allerginen edeema.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleinen: anoreksia, hyperurikemia.

Hermosto:

Yleinen: Suuriannoksisessa hoidossa aivoihin tai pikkuaivoihin kohdistuvia vaikutuksia, joihin liittyy tajunnan tason lasku, dysartriaa ja nystagmusta.

Melko harvinainen: päänsärky, perifeerinen neuropatia, intratekaalisen injektion aiheuttama paraplegia

Tuntematon: neurotoksisuus, neuriitti, heitehuimaus.

Silmät:

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

Tuntematon: konjunktiviitti (samalla voi ilmetä ihottumaa).

Sydän:

Melko harvinainen: perikardiitti

Hyvin harvinainen: rytmihäiriöt.

Hengityselimet, rintakehä, välikarsina:

Melko harvinainen: dyspnea, kurkkukipu.

Ruoansulatuselimistö:

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

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

Tuntematon: pankreatiitti.

Maksa ja sappi:

Yleinen: palautuvat maksavaikutukset, joihin liittyy kohonneita entsyymiarvoja

Melko harvinainen: ikterus

Tuntematon: maksan toimintahäiriö.

Iho ja ihonalainen kudos:

Yleinen: palautuvat ihon haittavaikutukset kuten eryteema, rakkulainen ihottuma, nokkosihottuma, vaskuliitti, alopesia

Melko harvinainen: ihohaavaumat, kutina, polttava kipu kämmenissä ja jalkapohjissa
Hyvin harvinainen: neutrofiilinen ekkriininen hidradeniitti
Tuntematon: pisamat, ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Melko harvinainen: lihaskipu, nivelkipu.

Munuaiset ja virtsatiet:

Yleinen: munuaisten vajaatoiminta, virtsaretentio.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: kuume, tromboflebiitti injektiokohdassa

Melko harvinainen: rintakipu.

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.

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

Hematologinen toksisuus:

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

Infektiot: sepsis, maksa-absessi.

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 tai kouristuksia. Suuriannoksisen hoidon jälkeen on myös raportoitu 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 suuriannokseen laskimonsisäiseen sytarabiinihoitoon yhdistetään toinen keskushermostoon toksisesti vaikuttava hoito kuten sädehoito tai suuriannoksinen hoito.

Sarveiskalvoon ja sidekalvoon kohdistuva toksisuus: palautuva sarveiskalvon leesio ja hemorraginen konjunktiviitti, joita voidaan estää tai lieventää kortikosteroidisilmätipoilla.

Iho ja ihonalainen kudos: hilseilyä aiheuttava ihottuma, alopesia.

Sytarabiinin käyttöön yksinään tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa annoksilla, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai vasta-ainevälitteiseen immunitettiin, saattaa liittyä virus-

bakteeri-, sieni-, lois- tai saprofytytti-infektioita missä tahansa elimistön osassa. Infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vaikeita.

Sytarabiinioireyhtymää on raportoitu. Sytarabiinioireyhtymälle tyypillisiä oireita ovat kuume, lihaskipu, luukipu, ajoittainen rintakipu, makulopapulaarinen ihottuma, konjunktiviitti ja pahoinvointi. Oireyhtymä ilmenee tavallisesti 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Kortikosteroidit ovat osoittautuneet hyödyllisiksi hoidettaessa tai ehkäistäessä tätä oireyhtymää. Jos oireyhtymän oireet ovat niin vaikeita, että hoidon aloittaminen on perusteltua, on harkittava sekä kortikosteroideja että sytarabiinihoidon jatkamista.

Ruoansulatuselimistö:

Varsinkin suuriannoksinen sytarabiini-hoito saattaa aiheuttaa vaikeampia reaktioita yleisten oireiden lisäksi. Suoliperforaatiota tai nekroosia on raportoitu ileuksen ja peritoniitin yhteydessä.

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Etenkin suuriannoksisena hoitona sytarabiini saattaa aiheuttaa samankaltaisia kliinisiä merkkejä kuin ilmenee keuhkopöhdössä / aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymässä.. Reaktio johtuu todennäköisesti keuhkorakkuloiden hiussuonten vaurioista. Sen esiintyvyyttä on vaikea arvioida (eri julkaisuissa raportoitu 10–26 %), koska kyse on yleensä residivipotilaista, joilla muutkin tekijät voivat vaikuttaa tämän reaktion ilmenemiseen.

Muut:

Sytarabiinihoidon jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja rabdomyolyyysiä. On raportoitu yksi anafylaksitapaus, joka aiheutti sydämen toiminnan ja hengityksen pysähtymisen ja vaati elvyttämistä. Tämä tapahtui välittömästi sytarabiinin laskimoon antamisen jälkeen.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset vähenevät, jos sytarabiini annetaan infuusiona. Paikallista glukokortikoidihoitoa suositellaan hemorrhagisen konjunktiviitin ehkäisemiseksi.

Kuukautisten pois jääminen ja siittiökato (ks. kohta 4.6).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu intratekaalisen käytön yhteydessä:

Odotettavissa olevat systeemiset reaktiot: luuydinloma, pahoinvointi, oksentelu. Joskus on raportoitu vaikeaa selkäyttimeen kohdistuvaa toksisuutta, joka saattaa johtaa jopa neliraajahalvaukseen ja paralyysiin, nekrotisoivaa enkefalopatiaa, sokeutta ja muita yksittäisiä neurotoksisia vaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

Erityistä vastalääkettä ei ole. Suositellut toimenpiteet yliannostustapauksessa: hoidon keskeyttäminen, sen jälkeen luuydinlaman hoito antamalla kokoverta tai verihütaleitä ja tarvittaessa antibioottihoito. Kun laskimoon on annettu infuusiona $4,5 \text{ g/m}^2$ yhden tunnin aikana 12 tunnin välein 12 peräkkäisenä annoksena, on ilmennyt palautumaton ja kuolemaan johtava keskushermostotoksinen vaikutus.

Sytarabiini voidaan poistaa hemodialyysillä.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pyrimidiinin analogit
ATC-luokka: L01B C01

Sytarabiini, pyrimidiin nukleosidianalogi, on antineoplastinen aine, joka estää deoksiribonukleiinihapon (DNA:n) synteesiä erityisesti solusyklin S-vaiheessa. Sillä on myös antiviraalisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia. Yksityiskohtaiset sytotoksisuuden mekanismeista selvittäneet *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että sytarabiiniin ensisijainen vaikutus on deoksisytidiinisynteesin esto aktiivisen trifosfaattimetaboliitin arabinofuranosyyliytosiinitrifosfaatin (ARA-CTP) kautta, mutta sytidyylikinaasien estolla ja yhdisteen liittämällä nukleiinihappoihin saattaa myös olla merkitystä sen sytostaattisessa ja sytosidisisessa vaikutuksessa.

Suuriannoksen sytarabiinihoito voi tehosta tavanomaisiin 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 Farmakokinetiikka

Sytarabiini deaminoituu maksassa ja munuaisissa arabinofuranosyyliurasiliksi. Ihmisen laskimoon antamisen jälkeen vain 5,8 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 12–24 tunnin kuluessa, 90 % annoksesta erittyy inaktiivisena deaminoituneena muotona, arabinofuranosyyliurasilina (ARA-U). Sytarabiini näyttää metaboloituvan nopeasti, pääasiassa maksassa ja mahdollisesti myös munuaisissa. Suurten kerta-annosten laskimoon antamisen jälkeen pitoisuus veressä pienenee useimmilla potilailla 15 minuutissa niin pieneksi, että se ei ole enää mitattavissa. Joidenkin potilaiden verenkierrossa ei voitu todeta lääkeainetta enää 5 minuutin kuluttua injektioista. 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 suuriannoksen hoidon yhteydessä jo 15 minuutin kuluttua. Munuaispuhdistuma on suuriannoksissa sytarabiinihoidossa hitaampi kuin tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla. Aivo-selkäydinnesteessä todetaan laskimoinfuusiona annettujen suurten sytarabiiniannosten $1\text{--}3 \text{ g/m}^2$ jälkeen noin 100–300 nanogramman/ml pitoisuuksia.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

20 mg/ml

natrium-(S)-laktaattiliuos

natriumkloridi

injektionesteisiin käytettävä vesi

100 mg/ml

natrium-(S)-laktaattiliuos

injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden paitsi kohdassa 6.6. mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

Lääke on yhteensopimaton seuraavien aineiden kanssa: hepariini, insuliini, metotreksaatti, 5-fluorourasiili, nafsilliini, oksasilliini, G-penisilliini, metyyliprednisolonisuksinaatti.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käytön aikainen säilyvyys

Valmiste säilyy 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml glukoosiliuoksella tehdyn laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 10 vuorokautta, kun sitä säilytetään jääkaapissa tai huoneenlämmössä.

Mikrobiologisesti kannalta tuote on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät olosuhteet ja käytön aikainen kesto aika ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika saa normaalisti olla yli 24 tuntia 2 – 8 °C:ssa, ellei lääkettä ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Avatut injektiopullot tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Injektiopullot tyyppiin I lasia; niissä on klooributyylitulppa ja alumiinikansi.

Pakkauskoost:

20 mg/ml: 10 x 2 ml ja 10 x 5 ml
100 mg/ml: 1 x 10 ml ja 1 x 50 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Cytarabine Stada laimennetaan infuusiota varten 9 mg/ml:n natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml:n glukoosiliuoksella. On suositeltavaa antaa infuusioliuos suljettua siirtojärjestelmää käyttäen. Intratekaaliseen annosteluun ei saa käyttää valmistetta, jonka laimentamiseen on käytetty bentsyylialkoholia sisältävää laimennusnestettä. Pitoisuus ei saa kuitenkaan ylittää 50 mg/ml.

Jos Cytarabine Stada -valmistetta 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.

Käytön jälkeen pullo ja injektiomateriaalit, sekä käsi- ja vaatteet, on hävitettävä solunsalpaajien käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.

Läikkynyt tai vuotanut lääkeaine voidaan inaktivoida 5-prosenttisellä natriumhypokloriittiliuoksella. Kaikki puhdistamiseen käytetyt tarvikkeet on hävitettävä edellä mainitulla tavalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61 118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Cytarabine Stada 20 mg/ml injektioneste, liuos: 17587
Cytarabine Stada 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten: 17588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.10.2002/03.05.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.3.2017