

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

Annostus

Cytarabine Stada -hoito on annettava solunsalpaajahoitoon hyvin perehtyneen lääkärin toimesta tai valvonnassa. Tässä voidaan antaa vain yleisluontoisia suosituksia, koska akuuttia leukemiaa hoidetaan nykyisin melkein aina 2–5 eri valmisteiden 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.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annostusta on vähennettävä.

Iäkkäät

Yli 60-vuotiaille potilaille annetaan suuriannoksista hoitoa vain huolellisen riski-hyötyarvion jälkeen.

Pediatriset potilaat

Sytarabiinin turvallisuutta pikkulasten hoidossa ei ole varmistettu.

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.

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 (pneumatoxis 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 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 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 aikuispotilailta, 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 potilailta, joita on hoidettu tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Potilaat ovat reagoineet muuhun kuin ei-operatiiviseen lääketieteelliseen hoitoon.

Viivästynyttä, 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 immunitetti 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 haittavaikutusten 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 suuriannoksena hoitona yhdessä syklofosfamidin kanssa luuydinsiirron valmisteluun.

Apuaineet

Cytarabine Stada 20 mg/ml sisältää 2,6 mg (0,114 mmol) natriumia per 1 ml laimentamatonta liuosta, joka vastaa 0,13 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Cytarabine Stada 100 mg/ml sisältää 5,13 mg (0,224 mmol) natriumia per 1 ml laimentamatonta liuosta, joka vastaa 0,26 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. 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-asetyylidigoksiinia 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 herkyyteen. 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 immunitettiin, saattaa liittyä virus-, bakteri-, sieni-, lois- tai saprofyytti-infektioita missä tahansa elimistöosassa. 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 pois jäämiseen 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 koneidenkäyttökykyyn

Sytarabiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 esiintyvyyden 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 injektiokohdassa, pneumonia

Tuntematon: maksa-absessi.

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

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, pneumatosis 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 kudος

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

Melko harvinainen: ihoaavaumat, 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 suuriannoksen sytarabiinihoidon haittavaikutuksia ovat:

Hematologinen toksisuus

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

Infektiot

Sepsis, maksa-absessi.

Hermosto

Suuriannoksen 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. Suuriannoksen 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 suuriannoksen 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 immuniteettiin, 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 sytarabiinihoito 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 keuhkopöhössä / aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymässä. Reaktio johtuu todennäköisesti keuhkorakkuloiden hiussuonten vaurioista. Sen esiintyvyyttä on vaikea arvioida (eri julkaisuissa raportoitu 10–26 %), koska kyse on yleensä residiiivipotilaista, joilla muutkin tekijät voivat vaikuttaa tämän reaktion ilmenemiseen.

Muut

Sytarabiinihoidon jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja rbdomyolyysiä. 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:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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 verihiiutaleita ja tarvittaessa antibioottihoito. Kun laskimoon on annettu infuusiona 4,5 g/m² 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-koodi: L01B C01

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 deoksisytidiinisynteesin esto aktiivisen trifosfaattimetaboliitin arabinofuranosyylylisyntosiinitrifosfaatin (ARA-CTP) kautta, mutta sytidyylikinaasien estolla ja yhdisteen liittämällä nukleinihappoihin saattaa myös olla merkitystä sen sytostaattisessa ja sytosidissä vaikutuksessa.

Suuriannoksinen sytarabiinihoito voi tehotta tavanomaisiin annoksiin vasten 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 prosentuaalisen osuuden välillä vallitsee positiivinen korrelaatio.

5.2 Farmakokinetiikka

Sytarabiini deaminoituu maksassa ja munuaisissa arabinofuranosyyliurasiiliksi. Ihmisen laskimoon antamisen jälkeen vain 5,8 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 12–24 tunnin kuluessa, 90 % annoksesta erittyy inaktiivisena deaminoituneena muotona, arabinofuranosyyliurasiilina (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 verenkierrassa 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 suuriannoksisen hoidon yhteydessä jo 15 minuutin kuluttua. Munuaispuhdistuma on suuriannoksisessa sytarabiinihoidossa hitaampi kuin tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla. Aivo-selkäydinnesteessä todetaan laskimoinfuusiona annettujen suurten sytarabiiniannosten 1–3 g/m² 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 määrävän 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 lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

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 natriumkloridiliuksella tai 50 mg/ml glukoosiliuksella tehdyn laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 10 vuorokautta, kun sitä säilytetään jääkaapissa tai huoneenlämmössä.

Mikrobiologiselta 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 tyyppin 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 glukosiliuoksella. 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 pullot ja injektiomateriaalit, sekä käsiaineet, 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
61118 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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. lokakuuta 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. toukokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cytarabine STADA 20 mg/ml injektionsvätska, lösning
Cytarabine STADA 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cytarabine Stada 20 mg/ml: 1 ml lösning innehåller 20 mg cytarabin.
Cytarabine Stada 100 mg/ml: 1 ml lösning innehåller 100 mg cytarabin.

Hjälpämnen med känd effekt

Cytarabine Stada 20 mg/ml: 1 ml lösning innehåller 2,6 mg natrium.
Cytarabine Stada 100 mg/ml: 1 ml lösning innehåller 5,13 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

20 mg/ml: Injektionsvätska, lösning, klar färglös lösning.

100 mg/ml: Koncentrat till infusionsvätska, lösning: klar, färglös till gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut leukemi hos barn och vuxna, inklusive profylax och behandling av CNS-engagemang (meningeal leukemi).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Cytarabine Stada bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Endast allmänna rekommendationer kan ges, då akut leukemi idag så gott som uteslutande behandlas med cytostatikakombinationer, där 2-5 olika preparat ingår. Dosen måste anpassas individuellt och exakt i förhållande till kroppsyta (m^2). Behandlingen ges i upprepade kurer, där de bästa resultaten erhållits med cytostatikakombinationer där Cytarabine Stada ges 7-10 dagar.

Induktionsbehandling: 100 mg/ m^2 /dygn, som kontinuerlig infusion under 7 dagar i kombination med andra cytostatika t.ex. antracyclin. Ytterligare cykler kan administreras med intervall på 2-4 veckor, till remission uppnås eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Underhållsbehandling: Underhållsdos och behandlingsschema varierar beroende på den behandlingsregim som används. Cytarabin har administrerats i doser på 100-200 mg/ m^2 , som kontinuerlig infusion i 5 dagar

med en månads mellanrum som monoterapi, eller i kombination med andra cytostatika.

Intratekal behandling: Doser mellan 5 och 30 mg/m² kroppsytta har administrerats. Vanligen ges en dos på 30 mg/m² kroppsytta var 4:e dag till resultat för cerebrospinalvätska har normaliserats, följt av ytterligare en dos. Injektionen bör ges långsamt. Se 4.8 Biverkningar.

Högdosbehandling: Cytarabine Stada ges som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika, 2-3 mg/m², som intravenös infusion, under 1-3 timmar var 12:e timme i 2-6 dagar. Den totala dosen ska inte överskrida 36 g/m². Se 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8 Biverkningar.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Dosen ska reduceras.

Äldre

Högdosterapi till patienter >60 år ska endast ges efter noggrant övervägande av risk/nytta.

Pediatrik population

Säkerhet för spädbarn har inte fastställts.

Administreringsätt

Cytarabine Stada 20 mg/ml injektionsvätska, lösning är avsedd för intravenös, intramuskulär, subkutan och intratekal användning.

Cytarabine Stada 100 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsedd för intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 Förteckning över hjälpämnena.

Anemi, leukopeni och trombocytopeni av icke-malign etiologi (t.ex. benmärgsaplasi), såvida inte läkaren anser att sådan behandling utgör det mest hoppfulla alternativet för patienten.

Degenerativa och toxiska encefalopatier, särskilt efter användning av metotrexat eller behandling med joniserande strålning.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population

Säkerhet för spädbarn har inte fastställts.

Varningar

Cytarabin är en potent benmärgshämmare. Behandlingen bör inledas med försiktighet hos patienter med befintlig läkemedelsinducerad benmärgssuppression. Patienter som får detta läkemedel måste hållas under noggrann medicinsk övervakning och under induktionsbehandlingen ska antalet leukocyter och trombocyter kontrolleras dagligen. Kontroller av benmärgen bör utföras ofta efter att blaster har försvunnit från perifert blod.

Utrustning bör finnas tillgänglig för hantering av komplikationer, potentiellt livshotande, från benmärgshämning (infektion till följd av granulocytopeni och andra försämrade kroppsförsvar, och blödning sekundärt till trombocytopeni).

Anafylaktiska reaktioner har inträffat efter cytarabinbehandling. Ett fall av anafylaxi som resulterade i akut hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

Svåra och ibland dödliga CNS, GI och pulmonell toxicitet (skiljer sig från dem som ses med konventionella terapiregimer av cytarabin) har rapporterats efter experimentella dosscheman med cytarabin. Dessa reaktioner innefattar reversibel hornhinnetoxicitet; cerebral och cerebellär dysfunktion, vanligen reversibel; somnolens; kramper; svår gastrointestinal ulceration, inklusive pneumatosis cystoides intestinalis vilket leder till peritonit; sepsis och leverabscess; och lungödem.

Cytarabin har visat sig vara cancerframkallande hos djur. Möjligheten av en liknande effekt bör hållas i minnet då en långsiktig behandling av patienten planeras.

Försiktighetsåtgärder

Patienter som erhåller cytarabine måste monitoreras noggrant. Täta kontroller av antalet trombocyter och leukocyter är obligatoriskt. Gör ett uppehåll eller ändra behandlingen när läkemedelsinducerad benmärgssuppression har resulterat i mindre än 50 000 blodplättar eller mindre än 1000 polymorfonukleära leucocyter/mm³. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter det att behandlingen avbrutits och når lägsta punkten efter fem till sju dagar. Om så är indicerat, starta behandlingen igen vid definitiva tecken på benmärgsåterhämtning (vid efterföljande benmärgskontroller). Patienter vars behandling avbrutits tills "normala" perifera blodvärden uppnåtts kan slippa kontroll.

Perifera motoriska och sensoriska neuropatier har inträffat hos vuxna patienter med akut icke-lymfatisk leukemi efter konsolidering med höga doser av cytarabin, daunorubicin och asparaginas. Patienter som behandlas med höga doser av cytarabin bör observeras för neuropati, eftersom doseringen kan behöva förändras för att undvika irreversibla neurologiska skador.

Allvarlig och ibland fatal pulmonell toxicitet, "respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna" och lungödem har förekommit efter högdosbehandling med cytarabin.

När intravenösa doser ges snabbt blir patienter ofta illamående och kan kräkas i flera timmar efteråt. Detta problem tenderar att vara mindre när läkemedlet infunderas.

Abdominal ömhet (peritonit) och guajakpositiv kolit, med samtidig neutropeni och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med konventionella doser av cytarabin i kombination med andra läkemedel. Patienterna har svarat på icke-operativ medicinsk behandling.

Fördröjd progressiv uppåtstigande paralytisk som leder till döden har rapporterats hos barn med akut myeloisk leukemi efter intratekalt och intravenös behandling med cytarabin vid konventionella doser i kombination med andra läkemedel.

Patienter med existerande nedsatt leverfunktion

Både lever- och njurfunktion bör övervakas under cytarabinbehandling. Patienter med existerande nedsatt leverfunktion ska endast ges cytarabin med största försiktighet.

Benmärg, lever- och njurfunktion ska kontrolleras med jämna mellanrum på patienter som behandlas med cytarabin.

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan cytarabin inducera hyperurikemi sekundärt till snabb lys av neoplastiska celler. Läkaren bör kontrollera nivån av urinsyra i blodet och vara beredd att använda sådana stödjande och farmakologiska åtgärder som kan vara nödvändiga för att kontrollera detta problem.

Vaccin/Immunsuppressiva effekter/ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar efter kemoterapeutisk behandling, inklusive cytarabin, kan resultera i allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får cytarabin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Högdos

Risken för CNS-biverkningar är högre hos patienter som tidigare fått CNS-behandling som intratekal kemoterapi eller strålbehandling.

Samtidig granulocyttransfusion bör undvikas eftersom svår andningsinsufficiens har rapporterats.

Fall av kardiomyopati med påföljande död har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin i kombination med cyklofosfamid inför benmärgstransplantation.

Hjälpämnen

Cytarabine Stada 20 mg/ml innehåller 2,6 mg (0,114 mmol) natrium per ml utspädd lösning, motsvarande 0,13% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Cytarabine Stada 100 mg/ml 5,13 mg (0,224 mmol) natrium per ml utspädd lösning, motsvarande 0,26% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

5-fluorcytosin

5-fluorcytosin ska inte ges tillsammans med cytarabin då den terapeutiska effekten av 5-fluorocytosin uteblir under sådan behandling.

Digoxin

Reversibel minskning av steady-state plasmakoncentrationer av digoxin och nedsatt glykosidutsöndring observerades hos patienter som fick beta-acetyldigoxin och kemoterapibehandling innehållande cyklofosfamid, vinkristin och prednison med eller utan cytarabin eller prokarbazin. Steady-state digitoxinkoncentrationen verkade inte ändras. Därför kan övervakning av plasmadigoxinnivåer behövas hos patienter som får liknande kombinationskemoterapi. Digitoxin kan vara ett alternativ till dessa patienter.

Gentamicin

En *in vitro*-interaktionsstudie mellan gentamicin och cytarabin visade en cytarabinrelaterad antagonism mot känslighet för stammar av *K. pneumoniae*. Om patienter som får cytarabin och behandlas med gentamicin för en *K. pneumoniae*-infektion inte visar en snabb terapeutisk respons, kan den antibakteriella terapin behöva omprövas.

Användning av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel

På grund av cytarabins immunsuppressiva verkan kan virala, bakteriella, svamp, parasit eller saprofytiska infektioner någonstans i kroppen vara förknippade med användningen av cytarabin ensamt eller i

kombination med andra immunsuppressiva medel efter immunsuppressiva doser som påverkar cellulär eller humoral immunitet. Dessa infektioner kan vara milda, men kan bli allvarliga och ibland med dödlig utgång.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cytarabin är känt för att vara teratogent i vissa djurarter. Användningen av cytarabin till kvinnor som är eller som kan bli gravida ska endast ske efter noggrant övervägande av potentiella fördelar och risker. Män och kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under och upp till 6 månader efter behandling.

Amning

Denna produkt ska normalt inte ges till patienter som är gravida eller till mödrar som ammar.

Fertilitet

Fertilitetsstudier av reproduktionstoxicitet har inte utförts. Gonadhämning, vilket resulterar i amenorré eller azoospermi, kan förekomma hos patienter som får cytarabinbehandling, särskilt i kombination med alkylterande medel. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingslängd och kan vara irreversibla (se avsnitt 4.8). Cytarabin kan vara mutagent och kan inducera kromosomskador i humana spermier, män som genomgår cytarabin-behandling och deras partner bör rådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel under och upp till 6 månader efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cytarabine har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock kan patienter som får kemoterapi ha en nedsatt förmåga att köra bil eller använda maskiner och ska varnas för risken och rådas att undvika sådana arbetsuppgifter om de påverkas.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med cytarabinbehandling:

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar av cytarabin är dosberoende. Vanligast är gastrointestinala biverkningar. Cytarabine är toxiskt för benmärg och orsakar hematologiska biverkningar.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Sepsis (immunsuppression), cellulit vid injektionsstället, pneumoni.

Ingen känd frekvens: Leverabscess.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mindre vanliga: Lentigo

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi, megaloblastos, leukopeni, trombocytopeni.

Ingen känd frekvens: Minskat antal retikulocyter

Svårighetsgraden av dessa reaktioner är beroende av dos och doseringsschema. Cellförändringar i benmärgsmorfologin och perifera utstrykningar kan förväntas.

Immunsystemet

Mindre vanliga: Anafylaxis

Ingen känd frekvens: Allergiskt ödem

Metabolsim och nutrition

Vanliga: Anorexi, hyperurikemi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Vid höga doser cerebellär eller cerebral påverkan med sänkt medvetande, dysartri, nystagmus.

Mindre vanliga: Huvudvärk, perifer neuropati, paraplegi vid intratekal administrering.

Ingen känd frekvens: Neural toxicitet, neurit, yrsel.

Ögon

Vanliga: Reversibel hemorragisk konjunktivit (fotofobi, brännande känsla, synstörningar, ökat tårflöde), keratit.

Ingen känd frekvens: Konjunktivit (kan uppträda med utslag).

Hjärtat

Mindre vanliga: Perikardit

Mycket sällsynta: Arytmi.

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné, halsont.

Magtarmkanalen

Vanliga: Dysfagi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, oral/anal inflammation eller sår.

Mindre vanliga: Esofagit, sår i matstrupen, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit, peritonit.

Ingen känd frekvens: Pankreatit

Lever och gallvägar

Vanliga: Reversibla effekter på levern med ökade enzymnivåer.

Mindre vanliga: Gulsot.

Ingen känd frekvens: Nedsatt leverfunktion

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Reversibla biverkningar på huden, såsom erytem, bullös dermatit, urtikaria, vaskulit, alopeci.

Mindre vanliga: Sår, klåda, brännande smärta i handflator och fotsulor.

Mycket sällsynta: Neutrofil svettkörtelinflammation

Ingen känd frekvens: Fräknar, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Myalgi, artralgi.

Njurar och urinvägar

Vanliga: Nedsatt njurfunktion, urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Feber, tromboflebit vid injektionsstället.

Mindre vanliga: Bröstsmärta.

Cytarabin (Ara-C) syndrom (immunoallergisk effekt):

Feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, exantem, konjunktivit och illamående kan förekomma 6-12 timmar efter behandlingens start. Kortikosteroider kan användas som profylax och terapi. Om de är effektiva kan behandlingen med cytarabin fortsätta.

Biverkningar till följd av högdos cytarabinbehandling, förutom de som ses med konventionella doser omfattar:

Hematologisk toxicitet

Yttras som allvarlig pancytopeni som kan pågå 15–25 dygn i kombination med svårare benmärgsaplasi än den som ses med konventionella doser.

Infektioner och infestationer:

Sepsis och leverabscess.

Centrala och perifera nervsystemet:

Efter behandling med höga doser av cytarabin uppträder symtom på cerebral eller cerebellär påverkan som personlighetsförändringar, påverkad uppmärksamhet, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, dåsighet, yrsel, koma, kramper etc. hos 8-37% av de behandlade patienterna. Perifera motoriska och sensoriska neuropatier har också rapporterats med högdosterapi. Incidensen hos äldre (>55 år) kan vara ännu högre. Andra predisponerande faktorer är nedsatt lever- och njurfunktion, tidigare CNS-behandling (t ex strålbehandling) och alkoholmissbruk. CNS-störningarna är i de flesta fall reversibla.

Risken för CNS-toxicitet ökar om cytarabinbehandlingen, given som högdos intravenöst, kombineras med en annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller högdos.

Kornea och konjunktivit

Reversibla skador på kornea och hemorragisk konjunktivit har beskrivits. Dessa fenomen kan förhindras eller minskas genom att påbörja behandling med kortikosteroidögondroppar.

Hud och subkutan vävnad

Hudutslag som leder till hudfällning, alopeci.

Virala, bakteriella, fungala, saprofytiska infektioner eller infektioner orsakade av parasiter någonstans i kroppen kan förknippas med användningen av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunosuppressiva medel efter immunosuppressiva doser som påverkar cell- eller humoralimmunitet. Dessa infektioner kan vara lindriga men kan även vara svåra.

Ett cytarabinsyndrom har beskrivits. Det kännetecknas av feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, makulopapulära utslag, konjunktivit och sjukdomskänsla. Det uppträder normal 6 - 12 timmar efter administrering av läkemedlet. Kortikosteroider har visat sig vara effektiva vid behandling eller förebyggande av detta syndrom. Om symtomen från syndromet är tillräckligt allvarliga för att berättiga behandling ska kortikosteroider övervägas liksom en fortsatt cytarabin-terapi.

Magtarmkanalen

Framförallt vid behandling med cytarabin i högdos kan flera allvarliga reaktioner uppkomma vid sidan av vanliga symtom. Intestinal perforation eller nekros av ileus och peritonit har rapporterats.

Leverbölder, hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom (hepatisk ventrombos) och pankreatit har observerats efter högdosbehandling.

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

Kliniska tecken på lungödem/ARDS kan utvecklas, särskilt i högdosterapi. Detta orsakas troligen av en alveolär kapillärskada. Det är svårt att göra en bedömning av frekvensen (anges som 10 – 26 % i olika publikationer), eftersom patienterna oftast har haft skov där andra faktorer kan bidra till denna reaktion.

Övriga

Efter cytarabinterapi har kardiomyopati och rabdomyolys rapporterats. Ett fall av anafylaxi som resulterade i hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta skedde omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

De gastrointestinala biverkningarna minskar om cytarabin ges som infusion. Lokala glukokortikoider rekommenderas som profylax för hemorragisk konjunktivit.

Amenorré och azoospermi (se avsnitt 4.6).

Följande biverkningar har rapporterats vid intratekal användning:

Förväntade systemiska reaktioner: benmargssuppression, illamående, kräkningar. Svår ryggmärgstoxicitet som även lett till kvadrilegi och förlamning, nekrotiserande encefalopati, blindhet och andra isolerade neurotoxiciteter har rapporterats då och då.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen särskild antidot. Rekommenderad behandling vid överdosering omfattar: Avbryt behandlingen, följt av hantering av påföljande benmargssuppression med blod- eller trombocytransfusion och antibiotika vid behov. Tolv doser på 4,5 g/m² genom intravenös infusion under en timme var 12:e timme inducerade irreversibel och dödlig toxicitet i centrala nervsystemet.

Cytarabin kan avlägsnas genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Pyrimidinanalog
ATC-kod: L01BC01

Cytarabin, en pyrimidinnukleosidanalogue, är ett antineoplastiskt medel som hämmar syntesen av deoxiribonukleinsyra (DNA) specifikt i S-fasen av cellcykeln. Den har också antivirala och immunsuppressiva egenskaper. Detaljerade studier av mekanismen för cytotoxicitet in vitro tyder på att den primära effekten av cytarabin är hämning av deoxycytidinsyntes via den aktiva trifosfatmetaboliten arabinofuranosylcytosin trifosfat ARA-CTP, men hämningen av cytidylkinaser och införlivandet av föreningen i nukleinsyror kan också spela en roll i dess cytostatiska och cytocidala mekanismer.

Högdosbehandling med cytarabin kan övervinna resistensen från leukemiceller som inte längre svarar på konventionella doser. Flera mekanismer tycks vara inblandade i denna resistens:

Ökad mängd substrat

Ökad intracellulär pool av ARA-CTP, eftersom det finns en positiv korrelation mellan intracellulär retention av ARA-CTP och procentandelen av celler i S-fas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cytarabin deamineras till arabinofuranosyluracil i levern och njurarna. Administrering till människa utsöndras endast 5,8 % av den administrerade dosen oförändrat i urinen inom 12 - 24 timmar, 90 % av dosen utsöndras som den inaktiva deaminerade produkten arabinofuranosyluracil (ARA-U). Cytarabin tycks metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern och kanske via njurarna. Efter enstaka höga intravenösa doser sjunker nivåerna i blodet till omätbara nivåer inom 15 minuter hos de flesta patienter. Vissa patienter har obevisbara halter av cirkulerande läkemedel så tidigt som 5 minuter efter injektion. Halveringstiden för läkemedlet är 10 minuter.

Högdos cytarabin ger maximala plasmanivåer som är 200 gånger högre än vad som observerats med konventionella doser. Den maximala plasmanivån av den inaktiva metaboliten ARA-U observeras efter bara 15 minuter vid högdosbehandling. Renalt clearance är långsammare med högdos cytarabin än med konventionella doser cytarabin. Efter höga doser, 1 – 3 g/m² cytarabin intravenös infusion, har nivåer på cirka 100 – 300 ng/ml i cerebrospinalvätskan (CSF) uppnåtts.

Maximala plasmanivåer uppnås cirka 20 – 60 minuter efter subkutan administrering. Vid jämförbara doser är de betydligt lägre än de plasmanivåer som uppnås efter intravenös administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver vad som redan beaktats i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

20 mg/ml

Natrium-(S)-laktatlösning

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

100 mg/ml

Natrium-(S)-laktatlösning
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämnts under avsnitt 6.6.

Inkompatibiliteter med: heparin, insulin, metotrexat, 5-fluorouracil, nafcillin, oxacillin, penicillin G, metylprednisolonsuccinat.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning med natriumkloridlösning, 9 mg/ml eller glukoslösning, 50 mg/ml har demonstrerats i 10 dagar vid förvaring i kylskåp eller vid rumstemperatur.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Öppnad injektionsflaska får ej sparas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av typ I glas med typ I klorbutylpropp och aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar:

20 mg/ml: 10 x 2 ml och 10 x 5 ml

100 mg/ml: 1 x 10 ml och 1 x 50 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

För infusion ska Cytarabine Stada spädas med natriumklorid, 9 mg/ml, eller glukoslösning, 50 mg/ml. Användning av infusionsvätska med slutet överföringssystem rekommenderas. Använd ej spädningsvätska som innehåller bensylalkohol för intratekal tillförsel. Koncentrationen får dock ej överstiga 50 mg/ml.

Om Cytarabine Stada kommer i kontakt med hud, ska det utsatta området sköljas med rikliga mängder vatten och sedan tvättas noggrant med tvål och vatten. Vid kontakt med ögonen, skölj mycket noggrant med rikliga mängder vatten, och uppsök därefter omedelbart en ögonläkare.

Personal som är gravid ska inte arbeta med detta läkemedel.

Efter användning ska flaskor och injektionsmaterial, inklusive handskar, kasseras enligt regler för cytostatikahantering.

Inaktivering av läkemedel som spillts eller läckt kan erhållas med 5 % natriumhypoklorit lösning. Allt renöringsmaterial ska kasseras enligt ovanstående anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cytarabine STADA 20 mg/ml injektionsvätska, lösning: 17587
Cytarabine STADA 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning: 17588

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 oktober 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 3 maj 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.12.2020