

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cytarabine Kabi, 100 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 100 mg tsütarabiini.

Üks 1 ml viaal sisaldab 100 mg tsütarabiini.

Üks 5 ml viaal sisaldab 500 mg tsütarabiini.

Üks 10 ml viaal sisaldab 1 g tsütarabiini.

Üks 20 ml viaal sisaldab 2 g tsütarabiini.

INN. *Cytarabine*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge värvitu lahus.

pH 7,0...9,5

Osmolaarsus: 250...400 mOsm/l

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsütotoksiline aine. Ägeda müeloidleukeemia remissiooni saavutamise täiskasvanutel ja teised ägedad leukeemiad täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Intravenoosne infusioon või süstimine või subkutaanne süstimine.

Saab anda vaid üldiseid soovitusi, sest ägedat leukeemiat ravitakse peaaegu eranditult tsütostaatikumide kombinatsioonidega.

Soovitavaid annuseid kehakaalu suhtes võib nomogrammide abil konverteerida annusteks keha pindala suhtes.

1) Remissiooni saavutamine: täiskasvanud

a) Pidev ravi:

i) Kiire süstimine – sobiv algannus on 2 mg/kg ööpäevas. Manustada 10 päeva. Iga päev tuleb kontrollida vereanalüüsi. Kui antileukeemilist toimet ei leita ja toksilisust ei ilmne, võib annust suurendada 4 mg-ni/kg ööpäevas ja jätkata ravi, kuni ilmneb ravivastus või toksilisuse nähud. Praktiliselt kõikidel patsientidel tekib nende annuste juures toksilisus.

ii) 0,5...1,0 mg/kg ööpäevas võib manustada kuni 24 tundi kestva infusioonina. Enamusel patsientidest on rahuldavad tulemused saadud ühetunnise infusiooniga. Pärast 10-päevast ravi võib ööpäevast annust suurendada annuseni 2 mg/kg ööpäevas vastavalt toksilisusele. Jätkata kuni toksilisuse tekke või remissiooni saavutamiseni.

b) Tsükliline ravi:

Viiel järjestikusel päeval manustatakse 3...5 mg/kg ööpäevas intravenoosselt. Pärast kahe- kuni üheksapäevast ravivaba perioodi tehakse järgmine kuur. Jätkata kuni toksilisuse tekke või remissiooni saavutamiseni.

Esimestest luuüdi paranemise märkidest on teatatud 7...64 (keskmiselt 28) päeva pärast ravi algust.

Kui patsiendil ei teki adekvaatse ravikuuri järgselt toksilisuse nähte ega remissiooni, on üldiselt õigustatud suuremate annuste ettevaatlik manustamine. Reeglina taluvad patsiendid suuri annuseid paremini, kui neid manustada kiire intravenoosse süstena (mitte aeglase infusioonina). See erinevus on tingitud tsütarabiini kiirest metabolismist ja sellest tingituna suure annuse lühikesest toimeajast.

2) Säilitusravi:

Tsütarabiini või teiste ravimite indutseeritud remissiooni võib säilitada 1 mg/kg annuse manustamisega üks või kaks korda nädalas intravenoosselt või subkutaanselt.

Lapsed:

Lapsed taluvad ilmselt suuremaid tsütarabiini annuseid kui täiskasvanud ning kui on antud manustatav annusevahemik, tuleb lastele manustada suurem annus.

Maksa- ja neerukahjustusega patsiendid:

Maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid: annust peab vähendama (vt lõik 4.4).

Tsütarabiin on dialüüsitav. Seepärast ei tohi tsütarabiini manustada vahetult enne või pärast dialüüsi.

Eakad patsiendid:

Puudub teave, mis viitaks, et annuse muutmise eakatel on õigustatud. Kuid eakas patsient ei talu ravimi toksilisust sama hästi kui noorem patsient, mistõttu tuleb erilist tähelepanu pöörata ravimindutseeritud leukopeeniale, trombotsütopeeniale ja aneemiale, rakendades vajadusel sobivat toetavat ravi.

4.3 Vastunäidustused

Ravi tsütarabiiniga ei tohi kaaluda patsientidel, kellel on raske luuüdi supressioon. Tsütarabiini ei tohi kasutada mittemaliigsete haiguste raviks, välja arvatud immunosupressioon.

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

Degeneratiivsed ja toksilised entsefalopaatiad, eriti pärast metotreksaadi kasutamist või ioniseerivat kiiritusravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine: tsütarabiini tohivad kasutada üksnes vähi kemoteraapiale spetsialiseerunud arstid.

Hoiatused:

Hematoloogilised toimed: tsütarabiin on tugev luuüdi supressant; toime tugevus sõltub ravimi annusest ja manustamise skeemist. Eelneva ravim-indutseeritud luuüdi supressiooni korral tuleb ravi alustada ettevaatlikult. Seda ravimit saavad patsiendid peavad olema hoolika meditsiinilise järelevalve all ning induktsoonravi ajal tuleb iga päev kontrollida leukotsüütide, hemoglobiini ja trombotsüütide väärtusi. Luuüdi uuringuid tuleb teha sageli pärast blastide kadumist perifeerses verest.

Tsütarabiini peamine toksiline toime on luuüdi supressioon koos leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, megaloblastoosi ja retikulotsüütide arvu vähenemisega. Vähenemiseks toksilisteks toimeteks on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu, suuhaavandid ja maksafunktsiooni häire (vt lõik 4.8).

5-päevasele pidevinfusioonile või süstetele annuses 50 mg/m² kuni 600 mg/m² järgneb kahefaasilise kuluga vere valgeliiblede pärssimine. Sõltumata algsetest väärtustest, annusetasemest või raviskeemist, esineb algne langus esimese 24 tunni jooksul ja madalaim tase saabub 7...9. päeval. Sellele järgneb põgus tõus, mis tipneb ligikaudu kahe-teistkümnendal päeval. Teine ja sügavam langus saavutab madalaima taseme 15...24. päeval. Seejärel esineb kiire tõus üle ravieelse taseme järgmise 10 päeva jooksul. Trombotsüütide pärssimine on märgatav 5. päeval, maksimaalne langus esineb 12...15. päeval. Seejärel toimub järgneva 10 päeva jooksul kiire tõus üle ravieelse taseme.

Raviasutused peavad olema valmis luuüdi supressiooni võimalike fataalsete tüsistuste raviks (granulotsütopeeniast ja muudest organismi kaitsevõime kahjustustest tingitud infektsioonid ja trombotsütopeeniast tingitud sekundaarsed hemorraagiad).

Tsütarabiin-ravi ajal on tekkinud anafülaktilisi reaktsioone. On teatatud ühest anafülaksia juhust, mis viis ägeda kardiopulmonaalse seiskuseni ja vajas elustamist. See tekkis vahetult pärast tsütarabiini intravenoosset manustamist (vt lõik 4.8).

Suureannuselised raviskeemid: pärast mõnede eksperimentaalsete tsütarabiini suureannuseliste (2...3 g/m²) raviskeemide kasutamist on teatatud rasketest ja mõnikord fataalsetest KNS-i, gastrointestinaalse ja pulmonaarse toksilisuse nähtudest (mis erinevad konventsionaalsete tsütarabiini manustamise skeemide puhul tekkivatest nähtudest). Need reaktsioonid sisaldavad pöörduvat korneaalset toksilisust; tserebraalset ja tserebellaarset funktsioonihäiret, mis on tavaliselt pöörduv; unisust; krampe; raskeid gastrointestinaalseid haavandeid, kaasa arvatud intestinaalne tsüstoidne pneumatoos, mis viib peritoniidi tekkeni; sepsist ja maksa abstsesse; ning kopsuturset (vt lõik 4.8).

Tsütarabiin on olnud loomkatsetes kartsinogeenne. Sarnase toime võimalikkusega tuleb arvestada pikaaegset ravi saavate patsientide korral.

Ettevaatusabinõud:

Tsütarabiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Nõutavad on sagedased hemoglobiini, trombotsüütide ja leukotsüütide väärtuste määramised. Ravi tuleb katkestada või modifitseerida, kui ravim-indutseeritud luuüdi supressiooni tõttu on trombotsüütide arv langenud alla 50 000 või polümorfonukleaarsete granulotsüütide arv alla 1000 kuupmillimeetris. Vormelementide arv perifeerses veres võib jätkata vähenemist pärast ravimi manustamise lõpetamist ja saavutada madalaima taseme 12. kuni 24. ravivabal päeval. Näidustuse korral võib ravi alustada uuesti, kui on kindlad viited luuüdi taastumisele (järjestikustes positiivsetes luuüdi uuringutes). Patsiendid, kelle ravi ei alustata enne 'normaalsete' perifeerse vere väärtuste saavutamist, võivad kontrolli alt väljuda.

Ägeda mittelümfoidse leukeemiaga täiskasvanud patsientidel on tekkinud tsütarabiini, daunorubiitsiini ja asparaginaasi suurte annuste manustamisel perifeersed motoorsed ja sensoorsed neuropaatiad.

Suuri tsütarabiini annuseid saavaid patsiente tuleb jälgida neuropaatia sümptomite suhtes, sest pöördumatute neuroloogiliste häirete vältimiseks võib vajalikuks osutuda manustamisskeemi muutmine.

Suurte tsütarabiini annuste eksperimentaalse manustamisskeemi puhul on teatatud raskest ja mõnikord fataalsest pulmonaarse toksilisuse, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi ja kopsuturse tekkimisest.

Intravenoosete annuste kiirel manustamisel tekib patsientidel sageli iiveldus ja patsiendid võivad oksendada mitme tunni jooksul. See probleem on vähem raske ravimi infusiooni korral.

Konventsionaalsed annustamisskeemid: tsütarabiini konventsionaalsete annuste ja teiste ravimitega kombineerimise korral on teatatud kõhuvalu (peritoniit) ja peiteverele positiivse koliidi ning kaasneva neutroopenia ja trombotsütoopenia tekkimisest. Patsiendid on paranenud mitteoperatiivsete ravimeetodite kasutamisel.

Lastel, kellel on diagnoositud äge müeloidne leukeemia (AML), on teatatud pärast intratekaalset ja intravenooset tsütarabiini konventsionaalsete annuste manustamist (kombinatsioonis teiste ravimitega) hilinenud progresseeruva atsendeeruva paralüüsi tekkest, mis põhjustab surma.

Maksa- ja/või neerufunktsioon: inimese maks ilmselt detoksitseerib olulise fraktsiooni manustatud tsütarabiinist. Eelkõige võib neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel olla suurem tõenäosus KNS toksilisuse tekkeks pärast suureannuselise ravi tsütarabiiniga. Alanenud maksafunktsiooniga patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega ja vähendada annustes. Tsütarabiin-ravi saavatel patsientidel tuleb perioodiliselt kontrollida luuüdi, maksa- ning neerufunktsiooni.

Neuroloogilised toimed: enamasti lapse- ja noorukieas patsientidel, kellele manustati intravenooselt tsütarabiini kombinatsioonis intratekaalse metotreksaadiga, on teatatud raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete juhtudest, mis ulatusid peavalust paralüüsi, kooma ja insuldilaadsete episoodideni. Selle ravimi kasutamise ohutus imikutel ei ole tõestatud.

Tuumori lüüsi sündroom: nagu teised tsütotoksilised ravimid, võib tsütarabiin indutseerida neoplastiliste rakkude kiirest lagunemisest tingitud sekundaarset hüperurikeemiat. Arst peab jälgima patsiendi kusihappe taset veres ja olema valmis selle probleemi kontrollimiseks vajaminevate toetavate ja farmakoloogiliste meetmete kasutamiseks.

Pankreatiit: tsütarabiini induktsioonravi ajal on täheldatud pankreatiidi juhtusid.

Immunosupressiivsed toimed/tõusnud vastuvõtlikkus infektsioonidele: elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine kemoterapeutiliste ainete (kaasa arvatud tsütarabiin) tõttu immunokompromiteeritud patsientidele võib viia tõsiste või fataalsete infektsioonide tekkeni. Tsütarabiin-ravi saavatel patsientidel tuleb vältida elusvaktsiinidega vaktsineerimist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine tohib manustada; siiski võib vastus sellistele vaktsiinidele olla alanenud.

Suured annused: risk KNS kõrvaltoimete tekkeks on suurem patsientidel, kes on varem saanud KNS raviks intratekaalselt manustatud keemiaravimit või kiiritusravi.

Pärast katselist suureannuselise ravi tsütarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooniga, mida kasutati luuüdi transplantatsiooni ettevalmistamiseks, on teatatud kardiomüopaatiast, mis lõppes surmaga. See võib oleneda raviskeemist.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

5-fluorotsütosiin: 5-fluorotsütosiini ei tohi manustada koos tsütarabiiniga, sest 5-fluorotsütosiini terapeutiline toime sellise ravi korral kaob.

Digoksiin: patsientidel, kes said beeta-atsetüüldigoksiini ja kemoteraapiat, mis koosnes tsüklofosfamiidist, vinkristiinist ja prednisoonist koos tsütarabiini või prokarbasiiniga või ilma, täheldati digoksiini tasakaalukontsentratsiooni ja renaalse glükosiidi eritumise pöörduvat langust. Digoksiini tasakaalukontsentratsioon püsis muutumatuna. Seetõttu on plasma digoksiini taseme jälgimine näidustatud patsientidel, kelle ravis kasutatakse sarnaseid kombineeritud kemoteraapia skeeme. Digoksiini kasutamist võib pidada selliste patsientide puhul alternatiivseks võimaluseks.

Gentamütsiin: gentamütsiini ja tsütarabiini *in vitro* koostoime uuring näitas tsütarabiiniga seotud antagonismi *K. pneumoniae* tüvede tundlikkuse suhtes. Tsütarabiin-ravi saavatel patsientidel, keda ravitakse *K. pneumoniae* infektsiooni tõttu gentamütsiiniga, võib ravivastuse kohene puudumine viidata antibakteriaalse ravi ümberhindamise vajalikkusele.

Metotreksaat: intravenoosselt manustatud tsütarabiin samaaegselt koos intratekaalse metotreksaadiga võib suurendada riski raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete tekkeks, nagu peavalu, paralüüs, kooma ja insuldilaadsed episoodid (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsütarabiin on teadaolevalt teratogeenne mõnedel loomaliikidel. Tsütarabiini kasutamist naistel, kes on rasedad või võivad rasestuda, võib kaaluda ainult pärast oodatava kasu ja kahju hoolikat kaalumist.

Võimalike kõrvalekallete tõttu seoses tsütotoksilise raviga, eeskätt raseduse esimesel trimestril, peab patsienti, kes on rase või võib rasestuda tsütarabiini kasutamise ajal, nõustama võimalikest riskidest lootele ja raseduse jätkamise soovitatavusest. Esineb kindel, kuid arvestatavalt väike risk, kui ravi alustatakse raseduse teisel või kolmandal trimestril. Ehkki patsientidel, kes said ravi kõigil kolmel raseduse trimestril, on sündinud terved lapsed, võib soovitatav olla selliste imikute jälgimine. Nii mehed kui ka naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi.

Imetamine

Tsütarabiini ei tohi manustada imetavatele emadele. Ei ole teada, kas see ravim eritub inimese rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad inimese rinnapiima ja rinnaga toidetavad lapsed on ohustatud võimalikest tsütarabiini tõsistest kõrvaltoimetest, siis tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või katkestada ravimi kasutamine, võttes arvesse ravi vajalikkust emale.

Fertiilsus

Ametlikke fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud, kuid tsütarabiiniga ravitud hiirtel on täheldatud spermatooside peaaegu kõrvalekaldeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cytarabine Kabi ei mõjuta intellektuaalset funktsiooni ega psühhomotoorset sooritust.

Siiski võib kemoteraapiat saavate patsientide autojuhtimise või masinate käsitlemise võime olla halvenenud ja patsiente tuleks hoiatada selle võimalikkusest ning vajadusel soovitada nende toimingute sooritamise vältimist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte (vt ka lõik 4.4)

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, lööve, isutus, suu ja päraku põletik või haavandumine ning maksafunktsiooni häired.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Tsütarabiin on lümfotsüütide supressant, seega on ravimi manustamise tulemusel oodata aneemiat, leukopeeniat, trombotsütopeeniat, megaloblastoosi ja retikulotsüütide arvu vähenemist. Nende

reaktsioonide raskus sõltub annusest ja manustamisskeemist. Oodata on luuüdi ja perifeerse vere äigepreparaadi rakulisi morfoloogilisi muutusi.

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Viirus-, bakter-, seen-, parasiit- või saprofüütiininfektsioonid mis tahes kehaosas võivad olla seotud tsütarabiini kasutamisega eraldi või kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega, pärast immunosupressiivseid annuseid, mis mõjutavad tsellulaarset või humoraalset immuunsust. Need infektsioonid võivad olla kerged, kuid võivad olla ka rasked ja mõnikord lõppeda surmaga.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

Kirjeldataud on tsütarabiini sündroomi, millele on iseloomulikud palavik, lihasvalu, luuvalu, aeg-ajalt valu rinnus, makulopapuloosne lööve, konjunktiviit ja halb enesetunne. See tekib tavaliselt 6..12 tundi pärast ravimi manustamist. Selle sündroomi ravimisel või ennetamisel on olnud kasu kortikosteroididest. Kui sündroomi sümptomid on piisavalt tõsised, et vajada ravi, tuleb kaaluda kortikosteroidide kasutamist, samuti tsütarabiiniga ravi lõpetamist.

Allpool on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Sagedused on määratletud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimete tabel	
Infektsioonid ja infestatsioonid:	
Väga sage	Sepsis, pneumoonia, infektsioon ^a
Esinemissagedus teadmata	Tselluliit süstekohal, maksa abstsess
Vere ja lümfisüsteemi häired:	
Väga sage	Luuüdi puudulikkus, trombotsütopeenia, aneemia, megaloblastiline aneemia, leukopeenia, retikulotsüütide arvu vähenemine
Immuunsüsteemi häired:	
Esinemissagedus teadmata	Anafülaktiline reaktsioon, allergiline turse
Ainevahetus- ja toitumishäired:	
Sage	Hüperurikeemia
Esinemissagedus teadmata	Vähenenud söögiisu
Närvisüsteemi häired:	
Esinemissagedus teadmata	Neurotoksilisus, neuriit, pearinglus, peavalu
Silma kahjustused:	
Esinemissagedus teadmata	Konjunktiviit ^b
Südame häired:	
Väga harv	Arütmia
Esinemissagedus teadmata	Perikardiit
Vaskulaarsed häired:	
Esinemissagedus teadmata	Tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	
Esinemissagedus teadmata	Düspnoe, orofarüingealne valu
Seedetrakti häired:	
Väga sage	Stomatiit, suu haavandid, anaalhaavand, päraku põletik, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Sage	Düsfaagia
Aeg-ajalt	Soole tsüstoidne pneumatoos, nekrotiseeriv koliit, peritoniit
Esinemissagedus teadmata	Pankreatiit, söögitoru haavand, ösofagiit
Maksa ja sapiteede häired:	
Väga sage	Maksafunktsiooni kõrvalekalle

Esinemissagedus teadmata	Ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	
Väga sage	Alopeetsia, lööve
Sage	Naha haavand
Väga harv	Neutrofiilne ekriinne hidradeniit
Esinemissagedus teadmata	Palmoplantaarne erütrodüesteesia sündroom, urtikaaria, kihelus, tedretähnid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	
Väga sage	Tsütarabiini sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	
Esinemissagedus teadmata	Neerukahjustus, uriinipeetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	
Väga sage	Püreksia
Esinemissagedus teadmata	Valu rinnus, süstekoha reaktsioon ^c
Uuringud:	
Väga sage	Luuüdi biopsia kõrvalekalded, perifeerse vere mikroskoopilise analüüsi kõrvalekalded
^a võivad olla kerged, aga võivad olla ka rasked ja mõnikord lõppeda surmaga	
^b võib esineda koos lööbega ja võib olla hemorraagiline suureannuselise ravi korral	
^c valu ja põletik subkutaanse süste kohas	

Kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses suureannuselise raviga (vt lõik 4.4), on esitatud järgnevas tabelis:

Kõrvaltoimete tabel (suureannuseline ravi)	
Infektsioonid ja infestatsioonid:	
Esinemissagedus teadmata	Maksa abstsess, sepsis
Psühhiaatrilised häired:	
Esinemissagedus teadmata	Isiksuse muutus ^a
Närvisüsteemi häired:	
Väga sage	Tserebraalne häire, tserebellaarne häire, somnolentsus
Esinemissagedus teadmata	Kooma, konvulsioonid, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia
Silma kahjustused:	
Väga sage	Sarvkesta kahjustus
Südame häired:	
Esinemissagedus teadmata	Kardiomiopaatia ^b
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	
Väga sage	Äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse
Seedetrakti häired:	
Sage	Nekrotiseeriv koliit
Esinemissagedus teadmata	Nekroos seedetraktis, seedetrakti haavand, soole pneumatoos, peritoniit
Maksa ja sapiteede häired:	
Esinemissagedus teadmata	Maksakahjustus, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	
Sage	Naha ekfoliatsioon
^a Isiksuse muutusest teatati seoses tserebraalse ja tserebellaarse funktsiooni häirega.	
^b Lõppes surmaga	

Muud kõrvaltoimed

Patsientidel, kes said eksperimentaalset ravi tsütarabiini keskmiste annustega (1 g/m²) koos hemoterapeutiliste ainetega (meta-AMSA, daunorubitsiin, VP-16) ja ilma, teatati difuussest interstitsiaalsest pneumoniidist, millel puudus selge seos, aga võis olla seotud tsütarabiiniga.

Teatatud on järsku tekkinud respiratoorse distressi sündroomist, mis kiiresti progresseerus kopsuturseks ja radiograafiliselt väljendunud kardiomegaliaks, pärast tsütarabiini eksperimentaalsete suurte annuste kasutamist retsidiveeruva leukeemia raviks; teatati surmaga lõppenud juhust.

Närvisüsteemi häired:

Pärast suureannuselise ravi tsütarabiiniga esineb 8...37% ravitud patsientidest tserebraalse või tserebellaarse toime sümptomeid, nagu isiksuse muutused, teadvuse muutus, düsartria, ataksia, treemor, nüstagm, peavalu, segasus, somnolentsus, peeringlus, kooma, konvulsioonid jne. Eakatel (>55-aastased) võib esinemissagedus olla isegi suurem. Teised soodustavad tegurid on neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus, varasem KNS ravi (nt kiiritusravi) ja alkoholi kuritarvitamine. KNS häired olid enamikul juhtudel pöörduvad.

KNS toksilisuse risk suureneb, kui tsütarabiini ravi - nt suureannuseline i.v. ravi - kombineeritakse muu KNS-toksilise raviga, nagu kiiritusravi, või suurte annuste korral.

Seedetrakti häired:

Eeskätt tsütarabiini suureannuselise ravi korral võivad lisaks tavalistele sümptomitele ilmnedagi palju raskemad reaktsioonid. Teatatud on soole perforatsioonist või nekroosist koos iileuse ja peritoniidiga. Pärast suureannuselise ravi on esinenud maksa abstsessid, hepatomegalia, Budd-Chiari sündroom (maksaveeni tromboos) ja pankreatiit.

Muud

Pärast tsütarabiini suureannuselise ravi on teatatud rabdomüolüüsist, amenorröast ja azoospermiasist.

Intratekaalne kasutamine

Tsütarabiini ei ole soovitatav kasutada intratekaalselt; siiski on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest pärast sel viisil kasutamist. Eeldatavad süsteemsed reaktsioonid: luuüdi supressioon, iiveldus, oksendamine. Aeg-ajalt on teatatud raskest seljaaju toksilisusest, mis viis isegi tetrapleegia ja paralüüsini, nekrotiseerivast entsefalopaatiasist koos krampidega või ilma, pimedaks jäämisest ja teistest isoleeritud neurotoksilistest toimetest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot puudub. Soovitused üleannustamise korral: ravi katkestamine, järgnevalt luuüdi supressiooni ravi, kaasa arvatud täisvere või trombotsüütide ülekanne ja antibiootikumid vastavalt vajadusele. Annused 4,5 g/m² i.v. infusioonina ühe tunni jooksul iga 12 tunni järel 12 annusena on põhjustanud pöördumatu KNS toksilisuse ja suremuse vastuvõetamatut suurenemist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, pürimidiini analoogid
ATC-kood: L01BC01

Tsütarabiin, pürimidiini nukleosiidi analoog, on antineoplastiline aine, mis inhibeerib deoksüribonukleehappe sünteesi. Samuti on sellel antiviraalsed ja immunosupresseerivad omadused. Täpsemad tsütotoksilisuse mehhanismi *in vitro* uuringud viitavad sellele, et tsütarabiini primaarne toime seisneb deoksütsütidiini sünteesi inhibeerimises, kuigi selle tsütostaatilistes ja tsütotsiidsetes toimetes võib oma osa olla ka tsütidüülsete kinaaside inhibeerimisel ja aine inkorporeerimisel nukleinhapetesse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tsütarabiin deamineeritakse maksas ja neerudes arabinofuranosüüluratsiiliks. Pärast intravenooset manustamist inimesele eritub uriini kaudu 12...24 tunni jooksul ainult 5,8% manustatud annusest muutumatul kujul, 90% annusest eritub deamineeritud ainenä. Tsütarabiini metabolism näib olevat kiire, peamiselt maksas ning võib olla ka neerudes. Pärast ühekordsete suurte intravenoosete annuste manustamist alaneb ravimi tase veres enamustel patsientidel mittemääratavatele tasemetele 15 minuti jooksul. Mõnedel patsientidel ei leita tsirkuleerivat ravimit juba 5 minutit pärast süstimist.

Ravimi poolväärtusaeg on 10 minutit.

Tsütarabiini suured annused saavutavad maksimaalse kontsentratsiooni plasmas, mis ületab 200-kordselt konventsionaalse raviskeemi korral esinevat taset. Inaktiivse metaboliidi ARA-U maksimaalne tase on suureannuselise raviskeemi korral täheldatav juba 15 minuti pärast. Renaalne kliirens on suureannuselise tsütarabiini korral aeglasem kui konventsionaalsetes annustes tsütarabiini kasutamisel. Pärast tsütarabiini suure annuse 1...3 mg/m² manustamist intravenoosse infusioonina on seljaajuvedelikus ravimi tase ligikaudu 100...300 nanogrammi/ml.

Maksimaalne tase plasmas saabub ligikaudu 20...60 minutit pärast subkutaanset manustamist. Võrreldavate annuste korral on see oluliselt madalam kui plasmataase, mis saabub pärast ravimi intravenooset manustamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsütarabiin on embrüotoksiline ja teratogeenne manustamisel närilistele organogeneesi perioodil kliiniliselt asjakohastes annustes. On teatatud, et tsütarabiin põhjustab arengutoksilisust, sh areneva peaaegu kahjustusi, kui seda manustatakse peri- ja postnataalses perioodis.

Tsütarabiin on mutageenne ja klastogeenne ning põhjustas maliigseid muutusi näriliste rakkudes *in vitro*.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Cytarabine Kabi lahused on kokkusobimatud mitmete ravimitega, st karpenitsilliinnaatriumi, tsefalotiinnaatriumi, fluorouratsiili, gentamütsiinsulfaadi, naatriumhepariini, hüdrokortisoonnaatriumsuktsinaadi, insuliini, metüülprednisolooni naatriumsuktsinaadi, nafatsilliinnaatriumi, oksatsilliinnaatriumi, penitsilliin G naatriumi (bensüülpenitsilliini), metotreksaadi, prednisoloonisuktsinaadiga.

Kokkusobimatus sõltub siiski paljudest teguritest (st ravimi kontsentratsioonist, kasutatud spetsiilistest lahenditest, lõpp-pH-st, temperatuurist). Spetsiifilist kokkusobivusinfot saab spetsiaalsetest artiklitest.

Ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on nimetatud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast esmast avamist:

Pärast esmast avamist tuleb ravim ära kasutada kohe.

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist

Pärast lahjendamist on kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 8 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja-tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril 15°C kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml

Süstelahus on 2 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava rohelise kattega.

5 ml

Süstelahus on 5 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava sinise kattega.

10 ml

Süstelahus on 10 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava punase kattega.

20 ml

Süstelahus on 20 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava kollase kattega.

Pakendis on 1 viaal suurusega 1 ml, 5 ml, 10 ml või 20 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Tsütarabiin on ette nähtud ainult intravenoosseks või subkutaanseks kasutamiseks.

Lahjendatud lahus peab olema selge, värvitu lahus, ilma nähtavate osakesteta.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvuse muutuse suhtes igal kokkupuutel lahuse ja mahutiga.

Kui lahuse värv tundub olevat muutunud või selles on nähtavaid osakesi, tuleb lahus minema visata.

Tsütarabiini süstelahust saab lahjendada steriilses süstevees, glükoosi (5 w/v %) intravenoosses infusioonilahuses või naatriumkloriidi (0,9 w/v %) intravenoosses infusioonilahuses.

Lahjendatud ravimiga on teostatud kokkusobivuse uuringud polüolefiinist infusioonikottidega.

Tsütarabiini füüsikalis-keemiline stabiilsus on tõestatud kontsentratsioonil 0,04...4 mg/ml.

Kui lahuse madalal temperatuuril säilitamise tõttu on toimunud kristalliseerumine, tuleb kristallid lahustada. Selleks soojendatakse lahust kuni temperatuurini 55°C mitte kauem kui 30 minuti jooksul ning loksutatakse, kuni kristallid on lahustunud. Enne kasutamist tuleb lahusel lasta jahtuda toatemperatuurini.

Pärast avamist tuleb iga viaali sisu ära kasutada kohe, seda ei tohi säilitada.

Tsütarabiini sisaldavad infusioonivedelikud tuleb ära kasutada otsekohe.

Tsütotoksiliste ainete käsitlemise juhised

Manustamine:

Ravimit tohib manustada kvalifitseeritud arst, kes on kogenud vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamises, või tema vahetu järelevalve all.

Ettevalmistamine (juhised):

1. Kemoterapeutikume tohivad manustamiseks ette valmistada ainult selle ravimi ohutuks käsitlemiseks väljaõppe saanud tervishoiutöötajad.
2. Tegevused, nt lahjendamine ja süstlasse tõmbamine, peavad toimuma vaid selleks ette nähtud kohas.
3. Protseduure teostav personal peab olema piisavalt kaitstud vastava riietuse, kaitsekinnaste ja silmade kaitsekattega.
4. Rasedatel töötajatel on soovitatav hoiduda kemoterapeutikumidega töötamisest.

Saastumine:

- (a) Kui ravimit satub nahale või silma, tuleb kokkupuutepiirkonda pesta suure hulga veega või füsioloogilise lahusega. Mõõduva nahaärrituse leevendamiseks võib kasutada kerget kreemi. Kui ravimit sattus silma, on vajalik arstiabi.
- (b) Ravimi mahaloksumisel tuleb kätte panna kaitsekindad ning koguda mahakukkunud ravimpreparaat kokku svammi abil, mida hoitakse selleks ette nähtud kohas. Loputage piirkonda kaks korda veega. Pange kogu lahus ja svammid plastkotti ning sulgege see.

Hävitamine:

Süstlad, mahuti, absorbeerivad materjalid, lahus ja muu kontamineerunud materjal tuleb panna tihedast plastist kotti või muusse veekindlasse mahutisse ning saata tuhastamiseks temperatuuril 1100°C.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

789512

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.06.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.12.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019