

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cytarabine Accord 100 mg/ml, süste-/infusioonilahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml 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.

Üks 40 ml viaal sisaldab 4 g tsütarabiini.

Üks 50 ml viaal sisaldab 5 g tsütarabiini.

INN. *Cytarabine*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge värvitu lahus, mis on praktiliselt osakestevaba.

pH: 7,0...9,5

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ägeda müeloidleukeemia remissiooni induktsioon täiskasvanutel ja teised ägedad leukeemiad täiskasvanutel ja lastel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Tsütarabiinravi tohib alustada või ravialast nõu anda arst, kellel on tsütostaatikumidega ravimisel ulatuslikud kogemused. Anda saab ainult üldiseid soovitusi, sest ägedat leukeemiat ravitakse peaaegu eranditult kombinatsioonis tsütostaatikumidega.

Annuseid võib soovitada vastavalt kehakaalule (mg/kg) või kehapindalale (mg/m<sup>2</sup>). Soovitatavaid annuseid kehakaalu suhtes võib nomogrammide abil konverteerida annusteks keha pindala suhtes.

#### 1. Remissiooni saavutamine:

Induktsioonravi annused ja manustamisskeem sõltuvad kasutatavast raviskeemist.

a) Pidev ravi:

Remissiooni indutseerimisel on pidevaks raviks kasutatud järgmisi annustamisskeeme.

- 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:

Remissiooni indutseerimisel on tsükliliseks raviks kasutatud järgmist annustamisskeemi.

- i) 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 infusiooni teel). See erinevus on tingitud tsütaraabiini kiirest metabolismist ja sellest tingituna suure annuse lühikesest toimeajast.

- ii) Tsütaraabiini 100...200 mg/m<sup>2</sup>/24 tundi pideva infusioonina ainukese ravimina 5...7 päeva või kombinatsioonis muude tsütostaatikumidega, sh on kasutatud näiteks antratsükliini. 2...4-nädalase vahega võib manustada täiendavaid tsükleid kuni remissiooni saavutamiseni või lubamatu toksilisuse ilmnemiseni.

## 2. Säilitusravi

Säilitusannus ja manustamisskeem sõltuvad kasutatavast raviskeemist.

Remissiooni indutseerimisele järgnevas pidevas raviks on kasutatud järgmisi annustamisskeeme.

- i) Tsütaraabiini või teiste ravimite indutseeritud remissiooni võib säilitada 1 mg/kg annuse manustamisega üks või kaks korda nädalas intravenoosselt või subkutaanselt.
- ii) Tsütaraabiini on manustatud ka annustes 100...200 mg/m<sup>2</sup> pideva infusioonina 5 päeva vältel kuuajaliste intervallidega monoterapiiana või kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega.

### *Suur annus*

Tsütaraabiini manustatakse range arstliku järelevalve all kas monoterapiiana või kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega intravenoosse infusioonina annuses 2...3 g/m<sup>2</sup> 1...3 tunni vältel iga 12 tunni järel 2...6 päeva. (Kokku 12 annust tsükli kohta). Ravi koguanust 36 g/m<sup>2</sup> ei tohi ületada. Ravitsükli te sagedus sõltub ravivastusest ja hematoloogilisest ning mittehmatoloogilisest toksilisusest. Vt ka ettevaatusabinõud ravi lõpetamise kohta.

### *Lapsed*

Ohutus imikutel ei ole tõestatud.

### ***Maksa- ja neerukahjustusega patsiendid***

Kahjustatud maksa- või neerufunktsiooniga patsientidel peab annust vähendama.

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

### ***Eakad patsiendid***

Patsientidele vanuses > 60 aasta tohib suures annuses ravimit manustada alles pärast riski ja kasu hoolikat hindamist.

### **Manustamisviis**

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Tsütarabiini süstimine on ette nähtud intravenoosse infusiooni või süstena või subkutaanse süstena.

Subkutaanset süstimist talutakse üldiselt hästi ja seda võib soovitada kasutamiseks säilitusravis.

Tsütarabiini 100 mg/ml ei tohi manustada intratekaalsel teel.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus tsütarabiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Mittepahaloomulise etioloogiaga aneemia, leukopeenia ja trombotsütoopenia (nt luuüdi aplaasia); välja arvatud juhtudel, kui arsti arvates pakub ravi parima prognoosi patsiendile.

Degeneratiivsed ja toksilised entsefalopaatiad, eriti pärast metotreksaadi kasutamist või pärast ravi ioniseeriva kiirgusega.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### **Lapsed**

Selle ravimi ohutus imikutel ei ole tõestatud.

#### **Hoiatused**

Tsütarabiin on tugev luuüdi supressant. Eelneva ravim-indutseeritud luuüdi supressiooni korral tuleb ravi alustada ettevaatlikult. Ravimit saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima, ravi alguses tuleb leukotsüütide ja trombotsüütide arvu määrata iga päev. Luuüdi uuringuid tuleb teha sageli pärast blastide kadumist perifeerses verest.

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 vajab elustamist. See tekkis vahetult pärast tsütarabiini intravenoosset manustamist.

Pärast mõnede eksperimentaalsete tsütarabiini annustamise skeemide kasutamist on teatatud rasketest ja mõnikord fataalsetest KNS-i, gastrointestinaalse ja pulmonaalse 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 maksaabstsesse; ja kopsuturset.

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

### Ettevaatusabinõud

Tsütarabiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Sagedased trombotsüütide ja leukotsüütide arvu määramised on kohustuslikud. Ravi tuleb katkestada või modifitseerida, kui ravim-indutseeritud lüüdi supressiooni tõttu on trombotsüütide arv langenud alla 50 000 või polümorfonukleaarakkude arv alla 1000 kuupmillimeetris. Vormelementide arv perifeerses veres võib jätkata vähenemist pärast ravimi manustamise lõpetamist ja saavutada madalaima taseme viiendal kuni seitsmendal ravivabal päeval. Näidustuse korral võib ravi alustada uuesti, kui on kindlad viited lüüdi taastumisele (järjestikes positiivsetes lüüdi uuringutes). Patsiendid, kelle ravi ei alustata enne 'normaalsete' perifeerse vere väärtuste saavutamist, võivad kontrolli alt pääseda.

Ägeda mittelümfotsütaarse leukeemiaga täiskasvanud patsientidel on tekkinud tsütarabiini, daunorubiitsiini ja asparagiinaasi 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 manustamisskeemi puhul on teatatud raskest ja mõnikord fataalsest pulmonaalse toksilisuse, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi ja kopsuturse tekkimisest.

Intravenoosete annuste kiirel manustamisel tekib patsientidel sageli iiveldus ja patsiendid võivad oksendada mitu tundi pärast manustamist. See probleem näib olevat vähem tõsine, kui ravimit manustatakse infusioonina.

Tsütarabiini tavapärase annuste ja teiste ravimitega kombineerimise korral on täheldatud kõhu hellust (peritoniit) ja peiteverele positiivse koliidi ning kaasneva neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkimist. Patsiendid on paranenud mitteoperatiivsete ravimeetodite kasutamisel.

Ägeda müeloidleukeemia (AML) diagnoosiga lastel, keda on ravitud intratekaalse ja intravenoosse tsütarabiini tavaannustega kombinatsioonis teiste ravimitega, on kirjeldatud hilist progresseeruvat ülenevat halvatus, mis on lõppenud surmaga.

### Olemasoleva maksakahjustusega patsiendid

Tsütarabiinravi ajal tuleb jälgida nii maksa- kui ka neerufunktsiooni. Olemasoleva maksakahjustusega patsientidele tohib tsütarabiini manustada ainult äärmise ettevaatusega.

Tsütarabiin-ravi saavatel patsientidel tuleb perioodiliselt kontrollida lüüdi, maksa- ning neerufunktsiooni.

Nagu teised tsütotoksilised ravimid, võib tsütarabiin indukseerida 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.

### Vaktsiinid/immunosupressiivsed toimed/suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine kemoterapeutiliste ainete (kaasa arvatud tsütarabiin) tõttu immunokompromiteeritud patsientidele võib viia raskete või fataalsete infektsioonide tekkeni. Tsütarabiin-ravi saavatel patsientidel tuleb vältida elusvaktsiinidega vaktsineerimist.

Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine tohib manustada; kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla alanenud.

### Suur annus

KNS-i kõrvaltoimete risk on suurem patsientidel, kes on eelnevalt saanud KNS-i ravi kemoterapiiana intratekaalselt või kiiritusravi.

Vältida tuleb samaaegset granulotsüütide transfusiooni, sest teatatud on raskest hingamisteede puudulikkusest.

Luuüdi siirdamiseks ettevalmistamisel kasutatud eksperimentaalselt suures annuses tsütarabiinravi ajal kombinatsioonis tsüklofosfamiidiga on teatatud ravijärgsetest kardiomiopaatia juhtudest koos järgneva surmaga.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### 5-fluorotsütoosiin

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

##### Digoksiin

Patsientidel, kes on saanud keemiaravi tsüklofosfamiidi, vinkristiini ja prednisooniga kas koos tsütarabiini või prokarbasiiniga või ilma ning kellele on samal ajal manustatud beeta-atsetüüldigoksiini, on esinenud pöörduvat digoksiini plasmakontsentratsiooni vähenemist ja glükosiidi eritumise vähenemist neerude kaudu. Digoksiini püsiseisundi kontsentratsioon vereplasmas ei tohiks muutuda. Seetõttu on samasugust keemiaravi skeemi kasutatavatel patsientidel soovitatav kontrollida digoksiini plasmakontsentratsiooni. 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 puudumine viidata antiakteriaalse ravi ümberhindamise vajalikkusele.

##### Tsütarabiini kasutamine monoterapijana või kombinatsioonis muude immunosupressiivsete ainetega

Tsütarabiini immunosupressiivse toime tõttu võivad, tsütarabiini monoterapiaga või kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega, pärast rakulist või humoraalset immuunsust mõjutavate immunosupressiivsete annuste kasutamist esineda viiruslikud, bakteriaalsed, seen-, parasiit- või saprofüütiinfektsioonid organismi ükskõik millises kohas. Need infektsioonid võivad olla kerged, kuid võivad olla ka rasked ja mõnikord lõppeda surmaga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Tsütarabiin on teadaolevalt teratogeenne mõnedel loomaliikidel. Tsütarabiini kasutamist naistel, kes on rasedad või planeerivad rasedust, võib kaaluda ainult pärast oodatava kasu ja kahju hoolikat hindamist.

Naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi.

##### Imetamine

Seda ravimit ei tohi tavaliselt manustada rasedatele või imetavatele naistele.

##### Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid tsütarabiini reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks ei ole läbi viidud. Tsütarabiinravi saavatel patsientidel, eriti kombinatsioonis alküülivate ainetega, võib tekkida gonaadide supressioon, mis põhjustab amenorröad või azoospermiat. Üldiselt näivad need toimed olevat seotud annuse ja ravi kestusega ning võivad olla pöördumatud (vt lõik 4.8). Et tsütarabiinil on mutageenne potentsiaal, mis võib indutseerida kromosomaalset kahjustust inimese spermas, tuleb tsütarabiinravi saavatele meestele ja nende partneritele soovitada usaldusväärse rasestumisvastase vahendi kasutamist ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tsütarabiin ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võib kemoterapiat 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

Tsütarabiin-raviga seoses on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Esinemissagedused 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).

Tsütarabiini kõrvaltoimed on annusest sõltuvad. Kõige sagedamini esineb seedetrakti kõrvaltoimeid. Tsütarabiin on toksiline luuüdi suhtes ja põhjustab hematoloogilisi kõrvaltoimeid.

##### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

Aeg-ajalt: sepsis (immunosupressioon), tselluliit süstekohal.

Teadmata: kopsupõletik, maksaabstsess.

##### *Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*

Aeg-ajalt: lentiigo.

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Sage: aneemia, megaloblastoos, leukopeenia, trombotsütopeenia.

Teadmata: retikulotsüütide hulga vähenemine.

Nende reaktsioonide raskusaste sõltub annusest ja manustamisskeemist. Eeldatavasti tekivad rakulised muutused luuüdi morfoloogias ja perifeerse vereäige preparaadis.

##### *Immuunsüsteemi häired*

Aeg-ajalt: anafülaksia.

Teadmata: allergiline ödeem.

##### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Sage: anoreksia, hüperuritseemia.

##### *Närvisüsteemi häired*

Sage: suurte annuste puhul tserebellaarne või tserebraalne haaratus teadvuse hägustumise, düsartria ja nüstagmide tekkimisega.

Aeg-ajalt: peavalu, perifeerne neuropaatia.

Teadmata: närvitoksilisus, neuriit, peeringlus.

##### *Silma kahjustused*

Sage: pöörduv hemorraagiline konjunktiviit (fotofoobia, põletustunne, nägemishäired, suurenenud pisaravool), keratiit.

Teadmata: konjunktiviit (võib esineda koos nahalööbega).

##### *Südame häired*

Aeg-ajalt: perikardiit.

Väga harv: arütmia.

Teadmata: siinusbradükardia.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Aeg-ajalt: pneumoonia, düspnoe, kurguvalu.

### *Seedetrakti häired*

Sage: düsfaagia, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, oraalne/anaalne põletik või haavandumine.

Aeg-ajalt: ösofagiit, söögitoru haavandumine, intestinaalne tsüstoidne pneumatoos, nekrotiseeriv koliit, peritoniit.

Teadmata: pankreatiit.

### *Maksa ja sapiteede häired*

Sage: pöörduvad toimed maksale koos suurenenud ensüümisaldusega.

Aeg-ajalt: kollatõbi.

Teadmata: maksafunktsiooni häire.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Sage: pöörduvad naha kõrvaltoimed, nagu erüteem, bulloosne dermatiit, urtikaaria, vaskuliit, alopeetsia.

Aeg-ajalt: naha haavandumine, sügelemine.

Väga harv: neutrofiilne ekriinne hidradeniit.

Teadmata: tetratähvide teke, lööve, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom.

### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt: müalgia, artralgia.

### *Neerude ja kuseteede häired*

Sage: neerukahjustus, kusepeetus.

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: palavik, tromboflebiit süstekohal.

Aeg-ajalt: rindkere valu.

### ***Tsütarabiin (Ara-C) sündroom (immuunallergiline toime)***

6...12 tundi pärast ravi alustamist võib tekkida palavik, müalgia, luuvalu, hootine rindkere valu, eksanteem, konjunktiviit ja iiveldus. Profülaktikaks ja raviks võib kaaluda kortikosteroidide manustamist. Kui need osutuvad efektiivseteks, võib ravi tsütarabiiniga jätkata.

Suureannuselisest tsütarabiinravist põhjustatud kõrvaltoimed, mis erinevad tavaliste annuste kasutamisel ilmnevatest, on järgmised:

#### **Hematoloogiline toksilisus**

Avaldub tugeva pantsütopeeniana, mis võib kesta 15...25 päeva koos luuüdi raskema aplaasiaga kui see, mis ilmneb tavaliste annuste kasutamisel.

**Infektsioonid ja infestatsioonid:** sepsis, maksaabstsess.

**Närvisüsteemi häired:** pärast ravi suurte tsütarabiini annustega tekivad 8...37% ravitud patsientidest tserebraalsed või tserebellaarsed toimed, nagu isiksuse muutused, erksuse häired, düsartria, ataksia, treemor, nüstagmid, peavalu, segasus, somnolentsus, peeringlus, kooma, krampid jne. Suureannuselise ravi puhul on teatatud ka mootorsetest ja sensoorsetest perifeersetest neuropaatiatest. Eakatel (> 55-aastased) võib esinemissagedus olla suurem. Teised soodustavad faktorid on kahjustunud maksa- ja neerufunktsioon, eelnev KNS-i ravi (nt kiiritusravi) ja alkoholi kuritarvitamine. KNS-i häired on enamikul juhtudel pöörduvad.

KNS-i toksilisuse risk tõuseb, kui tsütarabiin-ravi – suurte annuste i.v. manustamisel – kombineeritakse teise KNS-ile toksilise ravimeetodiga, nt kiiritusravi või suurte annuste kasutamisel.

Sarvkesta ja konjunktiivitoksilisus: kirjeldatud on pöörduvat sarvkesta kahjustust ja hemorraagilist konjunktiiviti. Neid ilminguid saab ennetada või vähendada, kui kasutada kortikosteroidsilmatilkasid.

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused:* nahalööve kuni deskvamatsioonini, alopeetsia.

Tsütarabiini kasutamisega ainsa ravimina või kombineeritult teiste immunosupressiivsete ainetega pärast immunosupressantide annuseid, mis mõjutavad rakulist või humoraalset immuunsust, võib esineda viiruslikke, bakteriaalseid, seente, parasiitide või saprofüütide poolt põhjustatud infektsioone igal pool organismis. Need infektsioonid võivad raskusastmelt olla kerged, kuid võivad olla ka rasked.

On teatatud tsütarabiini sündroomist, mis kulgeb palaviku, lihase- ja luuvalu, mõnikord rindkerevalu, makulopapulaarse lööbe, konjunktiividi ja halva enesetundega. See esineb tavaliselt 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Selle sündroomi ravimisel või ärahoidmisel on kasu olnud kortikosteroididest. Kui sündroomi sümptomid on piisavalt tõsised ning vajavad ravi, tuleb kaaluda kortikosteroidravi, samuti tsütarabiinravi jätkamist.

#### *Seedetrakti häired*

Lisaks tavalistele sümptomitele võivad eriti tsütarabiini suurte annuste kasutamisel tekkida raskemad reaktsioonid. Teatatud on intestinaalse perforatsiooni või iileusega nekroosi ja peritoniidi tekkest.

Suurte annuste kasutamise puhul on teatatud maksaabstsesside, hepatomegalia, Budd-Chiari sündroomi (hepaatiline venoosne tromboos) ja pankreatiidi tekkest.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Tekkida võivad kopsuturse/ARDS kliinilised nähud, eriti suurte annuste kasutamise korral. Reaktsioon on tõenäoliselt põhjustatud alveolaarsete kapillaaride kahjustusest. Sageduse hindamine on raskendatud (10...26% erinevates publikatsioonides), sest patsientidel on tavaliselt tekkinud relaps, kus reaktsiooni tekkimist võivad mõjutada muud faktorid.

#### *Muud*

Tsütarabiin-ravi järgselt on teatatud kardiomiopaatia ja rabdomüolüüsi tekkest. Teatatud on ühest anafülaksia juhust, mis viis kardiopulmonaalse seiskuseni ja vajas elustamist. Anafülaksia tekkis vahetult pärast tsütarabiini intravenooset manustamist.

Seedetrakti kõrvaltoimeid on vähem, kui tsütarabiini manustatakse infusioonina. Hemorraagilise konjunktiividi profülaktikaks on soovitatav kasutada paikseid glükokortikoide.

Amenorröa ja azoospermia (vt lõik 4.6).

Tsütarabiini ei ole soovitatav kasutada intratekaalselt; sellisel kasutamisel on teatatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimetest. Oodatavad süsteemsed reaktsioonid - luuüdi supressioon, iiveldus, oksendamine. Mõnikord on teatatud raskekujulisest seljaaju toksilisusest, mis on viinud isegi tetrapleegia ja paralüüsideni, nekrotiseerivast entsefalopaatias, pimedaks jäämisest ja muudest üksikutest neurotoksilistest toimetest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise korral soovatakse raviks järgmist: ravi katkestamine, järgnevalt luuüdi supressiooni ravi, kaasa arvatud täisvere või trombotsüütide ülekanne ja antibiootikumid vastavalt vajadusele. Kaksteist annust suuruses 4,5 g/m<sup>2</sup> intravenoosse infusioonina ühe tunni vältel iga 12 tunni järel põhjustab kesknärvisüsteemi pöördumatu ja fataalse toksilisuse.



Tsütarabiin on elimineeritav hemodialüüsiga.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: pürimidiini analoogid

ATC-kood: L01BC01

Tsütarabiin, pürimidiini nukleosiidi analoog, on antineoplastiline aine, mis inhibeerib deoksüribonukleiinhappe sünteesi just rakutsükli S-faasis. Samuti on sellel antiviraalsed ja immunosupresseerivad omadused. Täpsemad tsütotoksilisuse mehhanismi *in vitro* uuringud viitavad sellele, et tsütarabiini primaarne toime seisneb deoksütsütidüüni sünteesi, selle aktiivse trifosfaadi metaboliidi arabinofuranosüültsütoosiini trifosfaadi ARA-CTP inhibeerimises, kuigi selle tsütostaatilistes ja tsütotsiidsetes toimetes võib oma osa olla ka tsütidüülsete kinaaside inhibeerimisel ja aine inkorporeerimisel nukleiinhapetes.

Tsütarabiini manustamine suures annuses suudab jagu saada tavalistele annustele enam mitte reageerivate leukeemiliste rakkude resistentsusest. Selle resistentsusega näivad olevat seotud mitmed mehhanismid:

substraadi koguse suurenemine;

ARA-CTP intratsellulaarse koguse suurenemine, sest ARA-CTP intratsellulaarse retensiooni ja S-faasis olevate rakkude osakaalu vahel on positiivne korrelatsioon.

### **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 inaktiivse deamineeritud aina arabinofuranosüüluratsiil (ARA-U). Tsütarabiini metabolism näib olevat kiire, peamiselt maksas ning võib-olla ka neerudes. Pärast ühekordsete suurte intravenoosete annuste manustamist alaneb ravimi tase veres enamusel patsientidel mittemääratavatele tasemetele 15 minuti jooksul. Mõnedel patsientidel ei leita tsirkuleerivat ravimit juba 5 minutit pärast süstimist. Ravimi poolväärtusaeg on 10 minutit.

Suures annuses manustatud tsütarabiin saavutab plasmas 200 korda suurema maksimaalse kontsentratsiooni kui tavalistes annustes manustatuna. Inaktiivse metaboliidi ARA-U maksimaalne kontsentratsioon ilmneb suureannuselise raviskeemi kasutamisel juba 15 minuti möödumisel. Suures annuses manustatud tsütarabiini neerukliirens on aeglasem kui tsütarabiini tavalise annuse manustamisel. Pärast tsütarabiini suure annuse 1...3 g/m<sup>2</sup> intravenooset infusiooni saavutatakse ajuvedelikus ravimi tase ligikaudu 100...300 nanogrammi/ml.

Plasmas saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 20...60 minutit pärast subkutaanset manustamist. Võrreldavate annuste korral on sisaldus plasmas märkimisväärselt väiksem kui intravenoosel manustamisel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Lisaks eelnevates ravimi omaduste kokkuvõtte osades äratoodud prekliinilistele ohutusandmetele ei ole täiendavaid ravimi määrajale olulisi ohutusandmeid teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Makrogool 400

Trometamool (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Sobimatu on karpenitsilliinnaatriumi, tsefalotiinnaatriumi, gentamütsiinsulfaadi, hepariinnaatriumi, hüdrokortisoonnaatriumsuksinaadi, tavalise insuliini, metotreksaadi, 5-fluorouratsiili, naftsilliinnaatriumi, oksatsilliinnaatriumi, penitsilliin G naatriumi (bensüülpenitsilliin), metüülprednisoloonnaatriumsuksinaadi ja prednisoloonuksinaadiga.

Sobimatus sõltub siiski mitmetest teguritest (nt ravimi kontsentratsioon, konkreetset kasutatavad lahjendid, lõpp-pH, temperatuur). Konkreetse sobivusteabe saamiseks vt vastavaid viitematerjale.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Valmislahuse stabiilsus:

Kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus pärast lahjendamist naatriumkloriidi süstelahuses (0,9%) ja glükoosi süstelahuses (5%) on tõestatud kuni 24 tunni vältel säilitamisel temperatuuril kuni 25°C ja kuni 72 tunni vältel säilitamisel temperatuuril 2...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutaja kasutuseelse säilitusaja ja säilitamistingimuste eest, mis ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml

Süstelahus 2 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud 13 mm halli kummikorgi ja 13 mm alumiiniumist äratõmmatava läbipaistva sinise pitsseriga/13 mm alumiiniumist äratõmmatava sügavsinise pitsseriga.

5 ml

Süstelahus 5 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist torukujulises viaalis, mis on suletud 20 mm halli kummikorgi ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava läbipaistva sinise pitsseriga/20 mm alumiiniumist äratõmmatava sügavsinise pitsseriga.

10 ml

Süstelahus 10 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist torukujulises viaalis, mis on suletud 20 mm halli kummikorgi ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava läbipaistva sinise pitsseriga/20 mm alumiiniumist äratõmmatava sügavsinise pitsseriga.

20 ml

Süstelahus 20 ml I tüüpi läbipaistvas klaasist viaalis, mis on suletud 20 mm halli kummist punnkorgi ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava kuningsinise pitsseriga.

40 ml

Süstelahus 40 ml I tüüpi läbipaistvas valatud klaasist viaalis, mis on suletud 20 mm halli kummist punnkorgi ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava kuningsinise pitsseriga.

50 ml

Süstelahus 50 ml I tüüpi läbipaistvas valatud klaasist viaalis, mis on suletud 20 mm halli kummist punnkorgi ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava kuningsinise pitsseriga.

Pakendi suurused

1 x 1 ml viaal, 5 x 1 ml viaal

1 x 5 ml viaal, 5 x 5 ml viaal

1 x 10 ml viaal

1 x 20 ml viaal

1 x 40 ml viaal

1 x 50 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kui lahus on muutnud värvi või sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb see hävitada.

Avamisejärgselt tuleb viaali sisu kohe ära kasutada. Hävitage kogu kasutamata jäänud sisu.

Tsütarabiini infusioonivedelikeks kasutatakse tavaliselt süstevett, 0,9% (mass/maht) soolalahust või 5% (mass/maht) glükoosilahust (vt lõik 6.3). Tsütarabiini ei tohi segada ühegi teise ravimiga, v.a lõigus 6.6 märgitutega.

### **Tsütotoksiliste ainete käsitlemise juhised**

#### **Manustamine**

Manustada tohib kvalifitseeritud arst, kellel on kogemused kasvajakavastete kemoterapeutikumide kasutamisel, või tuleb seda teha sellise arsti otsese järelevalve all.

#### **Ettevalmistus**

- Kemoterapeutikume tohivad manustamiseks ette valmistada ainult eriala spetsialistid, kes on saanud selle ravimi ohutu kasutamisealase väljaõppe.
- Selliseid toiminguid nagu lahjendamine ja süstlasse tõmbamine tohib läbi viia ainult selleks ettenähtud kohtades.
- Neid protseduure teostav personal peab olema piisavalt kaitstud ning selleks kandma asjakohast riietust, kindaid ja silmakaitset.
- Rasedatel töötajatel soovitatakse kemoterapeutikume mitte käsitseda.

#### Hävitamine ja saastumine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Hävitamiseks asetada kõrge riskiga (tsütotoksiliste ainete) jäätmete jäätmekotti ja põletada 1100 °C juures.

Mahaloksumisel piirata saastatud alale juurdepääs, kasutada tuleb asjakohaseid kaitsemeetmeid, kaasa arvatud kindad ja kaitseprillid. Levikuala piirata ja kuivatada imava paberi/materjaliga. Saastunud

pindu võib puhastada ka 5% naatriumhüpokloritiga. Saastunud ala tuleb puhastada rohke veega. Saastunud materjal asetada lekkekindlasse tsütotoksiliste ainete jäätmekotti ja põletada 1100 °C juures.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

679710

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2020