

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALEXAN® 1000 mg / 20 mL IV/SC intratekal enjeksiyon/infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 20 mL'lik flakonda;
Sitarabin 1000.00 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum laktat çözeltisi % 60 208,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak, renksiz çözelti, pratik olarak yüzen partikül içermeyen.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

ALEXAN® yetişkinlerde ve çocuklarda monoterapi olarak veya diğer kemoterapötiklerle kombine halde aşağıdaki durumlarda kullanılır:

- Akut myeloid lösemi (AML)
- Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
- Kronik myeloid lösemi (KML)
- Orta derecede Non-Hodgkin lenfomalar ve yüksek maligniteli Non-Hodgkin lenfomalar (lenfoblastik Non-Hodgkin lenfomalar ve Burkitt tipi Non-Hodgkin lenfomalar gibi)

ALEXAN® merkezi sinir sistemindeki lösemilerin tedavisi ve profilaksi amaçlı tek başına veya metotreksat ve kortikosteroidlerle kombine halde intratekal olarak uygulanabilir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Remisyon indüksiyonu:

Remisyon indüksiyonu için konvansiyonel dozlar; günde 100-200 mg/m²'dir. Çoğu durumda devamlı intravenöz infüzyon veya 5 – 10 gün boyunca hızlı infüzyon olarak uygulanır.

Tedavi sıklığının süresi, klinik ve morfolojik sonuçlara (kemik iliği fonksiyonu) bağlıdır.

Remisyon idamesi:

Remisyon idamesi dozu genellikle günde 70-200 mg/m²'dir. 4 hafta arayla 5 gün boyunca veya haftada bir defa, hızlı intravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon olarak uygulanır.

Non-Hodgkin lenfoma tedavisi:

Yetişkinlerde bu endikasyon için polikemoterapi programları kullanılır. Çocuklarda bu endikasyonda ALEXAN® kullanımı hastalığın evresine ve histolojik özelliğine bağlıdır. Farklı dozlarda farklı tedavi protokollerine başvurulur.

Yüksek doz tedavisi:

Yüksek doz tedavilerde dozaj genellikle 1-3 g/m²'dir. 4-6 gün boyunca 12 saat arayla 1-3 saatlik intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Intratekal uygulama:

Olağan doz 5-75 mg/m²'dir.

Uygulama sıklığı ve dozaj, rejime göre değişkenlik gösterir. En sık kullanılan doz; serebrospinal sıvı yüksek sayıda malign hücre içermeyinceye kadar, her 4 günde bir 30 mg/m²'dir

Uygulama şekli:

ALEXAN® oral olarak aktif değildir. Uygulama şekli ve çizelgesi kullanılan tedavi programına göre değişir. ALEXAN®, intravenöz infüzyon veya enjeksiyon, subkutan ya da intratekal olarak uygulanabilir.

ALEXAN® yalnızca kemoterapi konusunda deneyimi olan hekimler tarafından reçete edilmelidir ve sadece, destekleyici tedavi için yeterli olanakları olan, kemoterapiye uygun kliniklerde uygulanmalıdır.

ALEXAN® tek başına uygulanabilir, ancak çoğu kez diğer ilaçlarla kombine olarak uygulanır.

Bir infüzyon hazırlanırken ALEXAN®, %0.9'luk sodyum klorür veya %5'lik glukoz ile seyreltilmelidir.

Hastalar, yavaş infüzyona kıyasla hızlı intravenöz infüzyon yoluyla ilacı aldıklarında daha yüksek total dozları tolere edebilirler. Bu fenomen hızlı enjeksiyon sonrasında, ilacın hızlı inaktivasyonu ve duyarlı normal ve neoplastik hücrelerin yüksek seviyede ilaca kısa sürede maruz kalmalarıyla alakalıdır. Normal ve neoplastik hücreler bu farklı uygulama şekillerine bir bakıma paralel biçimde cevap veriyorlar gibi görünmektedir ve her iki uygulama için de herhangi bir bariz klinik avantaj gösterilmemiştir.

Eğer enjeksiyonluk çözeltinin intratekal uygulama için seyreltilmesi gerekiyorsa, yalnızca koruyucu içermeyen %0.9'luk sodyum klorür kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği durumunda dozun azaltılması gerekebilir. Kreatinin klirensi 60ml/dak.dan düşükse beraberinde nörotoksisite riskinde bir artış olur.

Daha önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç, son derece dikkatli uygulanmalıdır ve risk-yarar durumu titizlikle değerlendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği durumunda dozun azaltılması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocukların yetişkinlerden daha yüksek dozları tolere ettiği görülmüştür. Verilen doz aralıklarında çocuklar daha yüksek dozları almalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz değişikliği gerektiğini gösteren bir veri bulunmamaktadır. Ancak yaşlı hastalar toksik reaksiyonlara daha duyarlı olduğundan, ilaç kaynaklı lökopeni, trombositopeni ve anemiye özellikle dikkat edilmelidir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Sitarabine veya Bölüm 6.1’de yer alan ilacın içeriğindeki yardımcı maddelere aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
- Bu tedavi kemik iliği supresyonu olan hastalara uygulanmamalıdır.
- Şiddetli karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonunda azalma olanlarda, şiddetli enfeksiyon varlığında, gastro ve peptik ülserleri olanlarda ve yakın zamanda ameliyat geçirmiş hastalarda kontrendikedir.
- Malign olmayan etiyolojiye sahip anemi/eritrositopeni, lökopeni ve/veya trombositopeni (kemik iliği aplazisi) durumunda, tedavi eden hekim ALEXAN®’ın hasta için en umut vaat eden alternatif olduğunu düşünmedikçe kontrendikedir.
- Laktasyonda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).
- ALEXAN® brivudin, sorivudin ve bunların analogları ile birlikte veya tedaviden 4 hafta sonra uygulanmamalıdır. Brivudin, sorivudin ve analogları 5-FU’ya parçalanmayı sağlayan dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enziminin güçlü inhibitörleridir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sitarabin uygulama sırasında ve sonrasında klinik biyokimyasal ve hematolojik etkilerin düzenli izlenmesi için uygun araçlarla uzmanlaşmış onkoloji merkezlerinde dikkatle kullanılmalıdır. Flakon ile işlem yaparken genel önlemler (gözlük, eldiven, ağız ve burun koruması, mümkün olduğunca solumadan kaçınma) alınmalıdır. Hastada ilacın etkisini izlemeye ve gerektiğinde önlem almaya uygun olduğundan emin olmak için, ilaç uygulaması yapılan birime özel dikkat gösterilmelidir.

Hematolojik etkiler

Sitarabin şiddetli miyelosüpresif etkiye sahiptir. Tedavi ilaç kaynaklı kemik iliği depresyonu öyküsü olan hastalarda dikkatle başlatılmalıdır.

Bu ilacı kullanan hastalar yakın izlem gerektirir. Ayrıca, tedavinin başlangıcında lökosit ve trombosit sayıları günlük olarak izlenmelidir. Genel olarak, trombosit ve lökosit sayıları tedavi bitiminden sonra bile olabildiğince sık ve düzenli olarak izlenmelidir. Bu durum intratekal kullanım için de geçerlidir.

İlaç kaynaklı kemik iliği depresyonu trombosit sayısının <50,000 ya da polimorfonükleer hücre sayısının <1,000/mm³ olmasına yol açıyorsa, tedavi kesilmeli ya da değiştirilmelidir. İlaç uygulamasının durdurulmasından sonra da periferik kandaki şekilli element sayısında düşüş olabilir, ilaçsız 5-7 günden sonra en düşük seviyesine ulaşır. Kemik iliği düzelmesine ilişkin açık belirtiler olması halinde (ardışık kemik iliği testlerinde) gerektiğinde tedaviye

tekrar başlanabilir. “Normal” periferik kan değerlerine ulaşılan kadar ilaç uygulanmayan hastalar için izlem gerekmez.

Periferik kanda blast hücresi görülmemesinin ardından düzenli kemik iliği testleri yapılmalıdır.

İlaç uygulama birimlerinde kemik iliği depresyonunun olası fatal komplikasyonlarının (granülositopeni ve etkilenen diğer savunma mekanizmaları nedeniyle enfeksiyonlar, trombositopeni nedeni ile sekonder hemoraji) tedavisi mümkün olmalıdır.

Tümör lizis sendromu

Diğer sitostatikler gibi, sitarabin neoplastik hücrelerin hızlı yıkımı nedeniyle hiperürisemiye neden olabilir. Hekim kan ürik asit düzeyini izlemeli ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların kontrolü için gerekebilecek destek ve farmakolojik önlemler için hazır olmalıdır.

Yüksek blast sayısı ya da aşırı tümör kitlesi (non-Hodgkin lenfoma) olan hastalarda hiperürisemi profilaksisi önerilir. Destek tedavi önlemleri mevcut olmalıdır.

Hepatik ve/veya renal fonksiyonda azalma sitarabinin merkezi sinir sistemi toksisitesi artışı için predispozan faktörler olarak değerlendirilir.

Sitarabin tedavisi sırasında anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Reanimasyon gerektirmiş bir akut kardiyak arreste sebep olmuş bir anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Bu durum intravenöz sitarabin uygulamasının hemen ardından gelişmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Yüksek doz tedavisi

Daha önce intratekal kemoterapi ya da radyasyon tedavisi ile bir merkezi sinir sistemi hastalığı için tedavi görmüş hastalarda merkezi sinir sistemi üzerinde istenmeyen etki riski daha yüksektir.

Akut, non-lenfatik lösemi hastalarında yüksek doz sitarabin, donorubisin ve asparajinaz tedavisi ile konsolidasyon sonrasında periferik motor ve duyuşal nöropati ortaya çıkabilir. Yüksek doz sitarabin ile tedavi edilen hastalar nöropati açısından araştırılmalıdır ve gerektiğinde geri dönüşsüz nöropatiyi önlemek için doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bazı deneysel yüksek sitotoksik doz (2–3 g/m²) rejimlerinde şiddetli ve nadiren fatal merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve akciğer toksisitesi (sitarabinin konvansiyonel tedavi rejimlerinde ortaya çıkmayan) bildirilmiştir. Bu reaksiyonlara geri dönüşlü kornea toksisitesi, genellikle geri dönüşlü serebral ve serebellar disfonksiyon, somnolans, nöbetler, şiddetli gastrointestinal ülser, peritonite yol açan pnömatoz sistoid intestinalis, septisemi ve hepatik apse, yetişkin solunum distres sendromu (ARDS) ve pulmoner ödem (Bkz. Bölüm 4.8) dahildir.

Sitarabinin hayvanlarda karsinojenik ve mutajenik olduğu gösterilmiştir. Benzer etki olasılığı uzun dönemli tedavideki hastalar için de düşünölmelidir.

İntravenöz doz hızlı uygulandığında uygulamadan birkaç saat sonra hastada sıklıkla bulantı ve kusma gelişir. Bu sorun ilaç infüzyon ile uygulandığında daha az ortaya çıkmaktadır.

Konvansiyonel doz rejimi

Konvansiyonel sitarabin dozlarında diğer ilaçlarla kombinasyon halinde tedavi edilen hastalarda karında basınc hissi (peritonit), guaiac-pozitif kolit, n6tropeni ve trombositopeni bildirilmiştir. Bu hastalar cerrahi dışı tıbbi tedaviye karşılık vermiştir.

Akut miyeloid l6semi hastası çocuklarda diğer ilaçlarla kombinasyon halinde konvansiyonel sitarabin dozlarının intratekal ve intraven6z uygulaması ardından gecikmiş progresif, artan ve fatal paraliz bildirilmiştir.

Hepatik ve renal fonksiyon

Hepatik ve renal fonksiyonlar sitarabin tedavisi sırasında izlenmelidir. Hafif hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda 6zel dikkat gereklidir.

Hastada sitarabin kullanırken kemik iliği, karaciğer ve b6brek periyodik fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Sitarabin esas olarak karaciğerde metabolize olduğundan karaciğer hasarında g6l bir etkisi olabilir. Ayrıca, b6brek yetmezliğinde de artmış etkisi g6r6lm6řt6r. Renal ve/veya hepatik yetmezlik olgularında doz, izlenen kan düzeyine g6re ayarlanmalıdır. 6zellikle hepatik ve/veya renal fonksiyonu azalmış hastalarda, y6ksek doz sitarabin ile tedaviden sonra MSS toksisite riski artmıştır. Karaciğer ve b6brek fonksiyonları ve kan 6rik asit düzeyi d6zenli olarak izlenmelidir. 6nceden hepatik yetmezliği olan hastalarda 6zellikle y6ksek dozlarda sitarabin yalnızca sıkı bir risk yarar analizi ardından ve dikkatle kullanılmalıdır.

Kemik iliği transplantasyonu için hazırlık olarak siklofosamid ile kombine halde deneysel y6ksek doz sitarabin tedavileri ardından 6l6mle sonlanan kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir.

Bolca sıvı alınması gereklidir.

60 yaşın 6zerindeki hastalara y6ksek doz sitarabin tedavisi yalnızca ayrıntılı bir risk yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır.

Kontraseptif 6nlemler:

Sitarabin mutajenik etkiye sahiptir. Erkekler tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 6 aya kadar baba olmamalıdır. Ayrıca sitarabin tedavisi geri d6n6řs6z infertiliteye neden olabileceğinden, hasta tedavi 6ncesinde sperm dondurulması açısından bilgilendirilmelidir.

Tedavi sonrasında ocuk sahibi olmak isteyenlerin mutlaka genetik danışmanlık alması 6nerilir.

şiddetli gastrointestinal istenmeyen etkiler için antiemetik ve diğer destek tedaviler gereklidir.

Y6ksek doz tedavilerinde bu konuda deneyimli hekim tarafından d6zenli merkezi sinir sistemi ve akciğer fonksiyonu izlemi yapılmalıdır.

Y6ksek doz tedavilerinde g6z ile ilgili komplikasyonların 6nlenmesi için g6zler d6zenli olarak yıkanmalıdır.

şiddetli kemik iliği depresyonu olgularında hastalar steril izolasyon odasına nakledilmelidir.

İmmünoşpresif etkiler/artmış enfeksiyon yatkınlığı

Sitarabin gibi kemoterapötikler nedeniyle immünoşpresyon gelişmiş hastalarda canlı aşı uygulanması şiddetli ya da yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilir.

Sitarabin tedavisi sırasında canlı aşı uygulanmamalıdır. Ölü ya da inaktif aşılar uygulanabilir fakat bu aşılar verilen yanıt azalabilir.

Diğer tümör baskılayıcı ilaçlar gibi sitarabin tedavisi kemik iliği depresyonu nedeniyle kanama komplikasyonu ve şiddetli enfeksiyon riskine sahiptir. Yüksek doz tedavisi sırasında merkezi sinir sistemi hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, azalmış hepatik fonksiyon, deri reaksiyonları ve göz hastalıkları ortaya çıkabilir.

Merkezi sinir sistemi toksisitesi ya da bir alerji belirtisi ortaya çıkarsa tam bir risk yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Özellikle göz çevresi olmak üzere deri ve mukoza ile temasından kaçınılmalıdır.

Sitarabin teratojenik ve mutajenik bir maddedir.

Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi 5-FU'ya parçalanmada önemli rol oynamaktadır. Brivudin ve sorivudin gibi nükleosit analogları 5-FU ve diğer fluoropirimidinlerin plazma konsantrasyonunu arttırabilir ve belirgin toksisite artışına yol açabilir.

Ek olarak ALEXAN® tedavisi ile brivudin, sorivudin ve analogları arasında en az 4 hafta olmalıdır.

Gerektiğinde DPD enzim aktivitesi ALEXAN® tedavisine başlanmadan önce saptanmalıdır. ALEXAN® kullanan hastaya yanlışlıkla brivudin uygulanması halinde fluorourasil toksisitesini düşürmek için etkili önlemler alınmalıdır. Hemen hastaneye başvurulması önerilir. Sistemik enfeksiyon ve dehidrasyon için tüm önlemler alınmalıdır.

Eşzamanlı fenitoin ve ALEXAN® kullanan hastalar düzenli olarak fenitoin kan düzeyinin yükselmemesi için kontrol edilmelidir.

Pankreatit

Sitarabin kullanımında pankreatit olguları gözlemlenmiştir.

Nöroloji

İntratekal metotreksat ile intravenöz sitarabin kombinasyonu uygulanan çocuklarda baş ağrısı, paraliz, koma ve inme benzeri atakları içeren şiddetli nörolojik istenmeyen etkiler gözlenmiştir.

Çocuklar ve adölesanlar

İnfantlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Bu tıbbi ürün her 20 mL'lik dozunda 42,69 mg sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Daha önce L-asparaginaz ile tedavi edilmiş hastalarda, sitarabin tedavisi akut pankratite yol açabilir.

Mevcut eşzamanlı ilaç tedavileri düşünüldüğünde, kemik iliğine toksik etkisi olabilecek diğer tedavi metodları ile (özellikle diğer sitostatikler ve radyasyon tedavisi) miyelotoksik etkileşimler beklenmelidir.

5-Fluorositozin

5-Fluorositozinin antimikotik etkisinin sitarabin tarafından baskılanabildiğini gösteren bireysel olgular vardır. Bu nedenle 5-fluorositozin sitarabin ile birlikte uygulanmamalıdır. Sınırlı veriler, sitarabinin, 5-fluorositozinin anti-enfektif etkisini, muhtemelen mantarlar yoluyla anti-enfektif absorpsiyonu rekabetçi bir şekilde inhibe ederek antagonize edebileceğini göstermektedir.

Kardiyak Glikozitleri

Kombinasyon kemoterapisi (sitarabin ile tedaviler dahil) alan hastalarda, oral digoksin tabletlerin gastrointestinal absorpsiyonu sitostatiklerin bağırsak mukozasına geçici olarak zarar vermesinin bir sonucu olarak önemli ölçüde azalabilir.

Beta-asetildigoksin ve siklofosfamid, vinkristin, prednizon ile sitarabin veya prokarbazin içeren veya içermeyen kemoterapötik tedavi alan hastalarda kararlı hal digoksin düzeyinde ve renal glikozit eliminasyonunda geri dönüşlü azalma gözlenmiştir.

Sınırlı veriler dijitoksinin gastrointestinal absorpsiyon derecesinin, digoksin absorpsiyonunu azalttığı bilinen kombinasyon kemoterapi tedavileriyle birlikte uygulanmasından önemli ölçüde etkilenmediğini göstermektedir. Bu nedenle benzer kemoterapi kombinasyonu kullanan hastalarda plazma digoksin düzeyi izlenmelidir. Bu hastalarda alternatif olarak dijitoksin kullanımını düşünülmelidir.

Antienfektif ajanlar

Gentamisin ve sitarabin ile yürütülen bir *in vitro* etkileşim çalışması *K. pneumoniae* suşuna duyarlılık açısından sitarabin ile ilişkili antagonizm göstermiştir. Sitarabin uygulanırken *K. pneumoniae* enfeksiyonu için gentamisin kullanan hastalarda gentamisine hızlı yanıt alınamaması antibakteriyel tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmiştir.

Metotreksat

İntravenöz sitarabinin intratekal metotreksat ile eşzamanlı kullanımı baş ağrısı, paralizi, koma ve inme benzeri ataklar gibi şiddetli nörolojik istenmeyen etkilere yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Ek olarak ALEXAN® ile brivudin, sorivudin ve analogları arasında en az 4 hafta olmalıdır.

Gerektiğinde ALEXAN® tedavisine başlanmadan önce dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzim aktivitesi saptanmalıdır.

Eşzamanlı fenitoin ve ALEXAN® kullanan hastalarda fenitoin toksisitesi semptomlarına yol açan fenitoin plazma konsantrasyonu artışı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sitarabin türbidimetre (türbidite ölçümü) ya da Folin-Ciocalteu yöntemi ile serebrospinal sıvıdaki protein fraksiyonunun saptanmasını etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Cinsel olarak aktif tüm kadın ve erkek hastalar ALEXAN® tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 6. aya kadar uygun doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Sitarabin insan spermatozoasında kromozomal hasara yol açabilecek mutajenik potansiyele sahip olduğundan sitarabin ile tedavi edilen erkekler ve eşleri güvenilir kontrasepsiyon kullanımı konusunda yönlendirilmelidir. Erkekler tedavi sırasında ve tedaviden sonra 6 ay boyunca baba olmamalıdır. Ek olarak sitarabin tedavisi geri dönüşsüz infertiliteye neden olabileceğinden, hasta tedavi öncesinde sperm dondurulması açısından bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebelikte ALEXAN® anneye olan yararın fetüs için yarattığı riske dikkatlice bakılmasıyla özellikle katı bir endikasyonla uygulanmalıdır.

Sitarabinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. ALEXAN® gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sitarabinin bazı hayvanlarda mutajenik ve teratojenik etkileri gösterildiğinden gebelik olasılığı ortadan kaldırılmalıdır. Sitarabin gebe ya da gebelik düşünen kadınlarda yalnızca olası risk ve yararın dikkatlice değerlendirilmesi sonrasında kullanılabilir.

Özellikle birinci trimesterde sitotoksik tedavideki anormallik potansiyeli nedeniyle sitarabin tedavisi sırasında gebe olan bir hasta, fetüsün potansiyel riski ve gebeliğin devamının tavsiye edilebilirliği konusunda bilgilendirilmelidir. Tedaviye ikinci veya üçüncü trimesterde başladığında açık, ancak önemli ölçüde azalmış bir risk bulunmaktadır. Gebeliğin üç trimesterinin tamamında tedavi gören hastaların normal bebekleri doğmuş olsa da, bu tür bebekler için takip bakımı tavsiye edilebilir.

ALEXAN® ile tedavi sırasında ve sonrasında 6 aya kadar üreme çağındaki hem kadın hem de erkek hastalarda uygun kontrasepsiyon sağlanmalıdır.

ALEXAN® tedavisi sırasında gebelik ortaya çıkarsa genetik danışmanlık sağlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

ALEXAN® tedavisi başlamadan önce anne sütü verilmesi kesilmelidir.

ALEXAN® tedavisi süresince anne sütü verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sitarabinin üreme toksisitesini değerlendiren fertilite çalışmaları yürütülmemiştir. Sitarabin (özellikle alkilleyici ilaçlarla kombinasyon halinde) kullanan hastalarda amenore ve azoospermiye yol açan gonadal supresyon ortaya çıkabilir. Genel olarak etkiler doz ve tedavi süresi ile korelasyon halinde olup geri dönüşüzdür (Bkz. Bölüm 4.8). Sitarabin insan spermatozoasında kromozomal hasara yol açabilecek mutajenik potansiyele sahip olduğundan, sitarabin ile tedavi edilen erkeklere güvenilir kontraseptif önlemleri alması yönünde bilgilendirilmelidir. Erkek hastalar tedavi sırasında ve tedaviyi bitirdikten sonra altı aya kadar çocuk sahibi olmamalıdır. Ek olarak, sitarabin tedavisi sonrası geri dönüşsüz infertilite olasılığı olduğu için erkekler tedaviden önce sperm koruma seçeneği ile ilgili bilgi almalıdırlar.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sitarabinin araç ve makine kullanımını etkileyecek bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak, kemoterapi hastalarında istenmeyen etkilere bağlı olarak araç ve makine kullanım yeteneği bozulabilir. Bu nedenle hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve mümkünse bu aktiviteleri yapmamaları söylenmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sitarabinin neden olduğu istenmeyen etkiler tedavinin pozoloji, uygulama yolu ve tedavi süresine bağlıdır.

En yaygın görülen istenmeyen etkiler gastrointestinal sisteme aittir. Sitarabin kemik iliği üzerinde toksik etkiye sahiptir, bu durum hemorajik istenmeyen etkilere yol açar.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Sitarabin miyelosüpresif etkiye sahip olduğundan, bu ilacın uygulanmasının sonucu olarak anemi, lökopeni, trombositopeni, megaloblastik anemi ve retikülosit sayısında azalma beklenir. Bu reaksiyonların şiddeti doz ve tedavi rejimine bağlıdır. Kemik iliğinde ve periferik kan sayısında morfolojik hücre değişiklikleri beklenir.

Ürün kullanımı ile ateş, miyalji, kemik ağrısı, izole göğüs ağrısı, makulopapüler döküntü, konjunktivit ve malazi ile karakterize olan sitarabin sendromu tanımlanmıştır. Genellikle ilacın uygulanmasından 6-12 saat sonra ortaya çıkar.

Kortikosteroidler bu sendromun tedavisinde ve önlenmesinde yararlı bulunmuştur. Semptomlar tedaviyi doğrulayacak kadar ciddi ise hem kortikosteroidler hem de sitarabin tedavisine devam edilmesi düşünülebilir.

İstenmeyen etkiler görülme sıklıklarına göre aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Tüm vücuttaki viral, bakteriyel, fungal veya saprofitik enfeksiyonlar, sitarabinin yalnız veya diğer immünsupresan etkin maddeler ile kombine kullanımı ile ilişkili olabilir (hücrel veya

humoral savunmayı etkileyen dozlarda). Bu enfeksiyonlar hafif olabilir ancak şiddetli ve nadiren ölümcül de olabilir.

Çok yaygın:

Sepsis (immüno-supresyon), pnömoni, enfeksiyon

Bilinmiyor:

Enjeksiyon bölgesinde selülit, karaciğer apsesi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Kemik iliği yetmezliği, doza bağlı olan kan hücre anormallikleri (lökopeni, trombositopeni, anemi, megaloblastik anemi ve retikülosit sayısında azalma).

Konvansiyonel dozlarda, lökopeni en düşük 12 – 24. günlerde ortaya çıkar.

Yüksek doz tedavi belirgin miyelotoksisite ile ilişkilidir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Neoplastik hücrelerin hızlı parçalanmasının bir sonucu olarak hiperürisemi, anoreksi

Diğer sitostatikler gibi sitarabin hücre yıkımı nedeniyle uygun önlemler alınmasını gerektiren hipokalsemi ve sekonder hiperürisemiye yol açabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Merkezi sinir sistemi hastalıkları çoğunlukla yüksek doz tedavide gözlenmiştir.

Toplam 36 mg sitarabin/m²'lik dozun altındaki dozlarda merkezi sinir sistemi toksisitesi seyrek. Predispozan faktörler yaş, renal ve hepatik yetmezlik, önceki merkezi sinir sistemi tedavisi (radyasyon, intratekal sitostatik uygulamalar) ve alkol kullanımınıdır.

Merkezi sinir sistemi hastalıkları çoğunlukla geri dönüşlüdür.

Yaygın:

Serebral/serebellar hastalıklar (nistagmus, dizartri, ataksi, konfüzyon ve kişilik değişikliği), düşünme ve hareket bozuklukları, somnolans, letarji, koma, tremor, konvülsiyon ve anoreksi

Yaygın olmayan:

Periferik nöropati

Seyrek:

İntratekal sitarabin uygulaması bulantı, kusma, ateş ve/veya araknoiditin diğer semptomlarına neden olabilir. Bu semptomlar ayrıca lumbar ponksiyona bağlı da olabilir. Bu semptomlar sıklıkla hafif ve geri dönüşlüdür. Vücut yüzey alanına göre 30 mg/m² üzerindeki dozlarda intratekal sitarabin uygulaması sıklıkla nörotoksik reaksiyonlara yol açar. Özellikle kısa doz aralıkları kümülatif nörotoksisiteye yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Çok seyrek:

İntratekal sitarabin uygulamaları ardından nekrotizan lökoensefalopati, parapleji ya da kuadripleji dahil miyopatiler ve görme kaybı izole olguları tanımlanmıştır. İntratekal benzil alkol ya da diğer çözücü katkı maddelerinin kullanımından ne olursa olsun kaçınılmalıdır.

Bilinmiyor:

Nörotoksisite, vertigo, baş ağrısı, nörit ve – yüksek doz ardından – izole periferik sinir lezyonları ayrıca geç progresif çıkan paralizi, menenjit ve ensefalit olguları tanımlanmıştır.

Göz hastalıkları

Çok yaygın:

Konjunktivit (yüksek doz tedavisinde)

Yaygın:

Konjunktivit, keratit, fotofobi, gözde yanma ve görme bozuklukları doza bağımlıdır ve yüksek doz tedavisi alan hastaların %25 ila %80'inde bildirilmiştir.

Geri dönüşlü hemorajik konjunktivit (fotofobi, yanma, görme bozuklukları, aşırı gözyaşı), ülseratif keratit.

Bu etkiler gözlerin sık yıkanması ya da profilaktik göz damlası kullanılarak önlenabilir ya da azaltılabilir.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

Akut perikardit

Çok seyrek:

Miyokard hasarı, geçici kalp ritm bozuklukları

Bilinmiyor:

Sinüs bradikardisi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Dispne, boğaz ağrısı

Alveolar kapiler geçirgenliğinin artmasına bağlı pulmoner ödem konvansiyonel dozlarda yaygın değildir, yüksek doz tedavisinde hastaların yaklaşık %10-30'unda gözlenmiştir. Bu pulmoner komplikasyonlar çoğu olguda geri dönüşlüdür. Solunum güçlüğü, pnömoni ve akciğer toksisitesi ortaya çıkmıştır.

Diğer sitostatik ilaçlarla ortalama doz (vücut yüzey alanına göre 1 g sitarabin/m²) kullanımında 52 olgunun 10'unda yaygın interstisyel pnömoni ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte sitarabin ile nedensel ilişki bulunamamıştır.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Özellikle yüksek dozda abdominal ağrı, diyare, disfaji, mukozit, mukoza ülseri (oral, anal); şiddetli diyare, potasyum ve protein kaybı, bulantı ve kusma ile ilişkilidir (özellikle hızlı intravenöz enjeksiyon sonrası)

Yaygın olmayan:

Özofajit, özofagus ülseri, gastrointestinal mukozada ülserli şiddetli değişiklikler, intestinal duvar amfizemi ve enfeksiyon ortaya çıkabilir. Bu kolon nekrozu ve nekrotizan kolite yol açabilir.

Özellikle yüksek doz tedavide sistoid pnömatoz ve ileus ve peritonitin eşlik ettiği intestinal nekroz yaygın olmamakla birlikte ortaya çıkar.

Çok seyrek:

Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın:

Kolestaz gösteren enzim artışı ve hiperbilirubinemi ile hepatik disfonksiyon yüksek doz uygulanan hastaların %25 – 50'sinde bildirilmiştir.

Çok seyrek:

Hepatomegali

İzole hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) bildirimleri mevcuttur.

Bilinmiyor:

Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:

Döküntü

Yaygın:

Makulopapüler egzantema, ülserasyon, eritrodermi, eritem, ürtiker, vaskülit, benekli deri ve pruritus gibi geri dönüşlü istenmeyen deri reaksiyonları.

Yüksek dozda ekzfoliyatif dermatit ve alopesi ortaya çıkabilir.

Yüksek doz sitarabin ardından hastaların en az %75'inde su toplama ve soyulma ile seyreden jeneralize eritem.

Yaygın olmayan:

Lentigo, deri ülseri, pruritus, ellerde avuç içinde ve ayak tabanlarında yanma ağrısı

Çok seyrek:

Nötrofilik ekrin hidradenit

Bilinmiyor:

Palmar-plantar eritrodisestezi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Yüksek doz sitarabin uygulamalarını takiben miyalji ve/veya artralji gözlenmiştir.

Çok seyrek:

Rabdomiyoliz başlangıcı tanımlanmıştır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın:

İdrar bozuklukları, böbrek fonksiyonunda azalma

Yüksek doz sitarabin kullanan hastaların %5–20'sinde plazma kreatinin artışı gözlenmiştir fakat nedensel bir ilişki kanıtlanamamıştır.

Yaygın hücre dejenerasyonunda ürik asit nefropatisini önlemek için önlemler alınmalıdır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Boğaz inflamasyonu, alerjik ödem, gonad disfonksiyonu, göğüs ağrısı, assit, immüno-supresyon, sepsis, tromboflebit ve hemoraji, enjeksiyon yerinde tromboflebit.

Yüksek doz sitarabin verilen hastaların %20-50'sinde ateş görülür.

Çok seyrek:

Erken alerjik reaksiyonlar (ürtiker, anafilaksi) çok seyrektir. Akut kardiyak arrest ve resüsitasyon gerekliliğine yol açan bir anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Bu durum intravenöz sitarabin uygulamasının hemen ardından gelişmiştir.

Yüksek doz sitarabin kullanan hastalarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu bildirilmiştir.

Sitarabin (Ara-C) sendromu

Literatürde tanımlanan bu sendrom, ateş, miyalji, kemik ağrısı, ara sıra olan göğüs ağrısı, makülopapüler ekzantem, konjunktivit ve bulantı ile kendini gösterir. Genellikle, uygulamadan 6-12 saat sonra ortaya çıkar. Kortikosteroidlerin bu sendromun tedavisi veya önlenmesindeki etkisi kanıtlanmıştır. Eğer, kortikosteroidler etkili olduysa, sitarabin tedavisinin devamı hakkında düşünülmelidir.

Yüksek doz sitarabin tedavisinde konvansiyonel doz ile gözlenmeyen istenmeyen etkiler:

Hematolojik toksisite

15–25 gün boyunca süren ve konvansiyonel dozlarda gözlemlendiğinden daha güçlü kemik iliği aplazisi ile ortaya çıkan belirgin pansitopeni.

Sinir sistemi hastalıkları

Yüksek doz sitarabin tedavisi ardından kişilik değişikliği, dikkat bozukluğu, dizartri, ataksi, tremor, nistagmus, baş ağrısı, konfüzyon, sersemlik, baş dönmesi, koma ve konvülziyonlar gibi serebral ve serebellar semptomlar hastaların %3–37'sinde ortaya çıkmıştır. İnsidans yaşlı hastalarda (>55 yaş) daha yüksektir. Diğer yatıklaştırıcı faktörler hepatik ya da renal yetmezlik, önceki merkezi sinir sistemi tedavisi (örn. radyasyon tedavisi) ve alkol kullanımınıdır. Merkezi sinir sistemi hastalıkları çoğu olguda geri dönüşlüdür.

Merkezi sinir sistemi toksisite riski sitarabin tedavisi (yüksek doz, IV) merkezi sinir sistemi toksisitesi olan diğer tedaviler (radyasyon ya da yüksek doz tedavisi) ile birlikte uygulandığında artar.

Kornea ve konjunktiva toksisitesi

Geri dönüşlü kornea lezyonları ve hemorajik konjunktivit tanımlanmıştır. Bunlar kortikosteroid içeren göz damlaları kullanımı ile önenebilir ya da azaltılabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Özellikle yüksek doz sitarabin tedavisinde normal semptomlara ek olarak şiddetli reaksiyonlar ortaya çıkabilir. İntestinal perforasyon, pnömatoz sistoides intestinalis ya da ileus ve peritonitli nekroz bildirilmiştir.

Yüksek doz tedavi ardından karaciğer apsesi, Budd-Chiari sendromu (hepatik venöz tromboz)

ve pankreatit bildirilmiştir.

Solunum, torasik bozukluklar ve mediastinal hastalıklar

Özellikle yüksek doz tedavi ardından pulmoner ödem/ yetişkin solunum distres sendromu (ARDS) gibi klinik belirtiler gelişebilir. Bu reaksiyon muhtemelen alveolar kapiler hasarından kaynaklanır. Hastalar genellikle relaps hastası olduğundan ve diğer faktörler de katkıda bulunduğu sıklığının belirlenmesi güçtür (farklı yayınlarda %10–26 olarak verilmektedir).

Diğer

Sitarabin tedavisi ardından kardiyomiyopati ve rabdomiyoliz bildirilmiştir. Akut kardiyak arrest ve resüsitasyon gerekliliğine yol açan bir anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Bu intravenöz sitarabin uygulamasının hemen ardından gelişmiştir.

Gastrointestinal istenmeyen etkiler sitarabinin infüzyon olarak uygulanması halinde azalır. Topikal glukokortikoidler hemorajik konjunktivit profilaksisi için önerilir.

Amenore ve azospermi (Bkz. Bölüm 4.6).

Aşağıdaki istenmeyen etkiler intratekal uygulamada gözlenmiştir:

Beklenen sistemik reaksiyonlar: Kemik iliği depresyonu, bulantı, kusma. Bazı hastalarda kuadripleji ve paralize yol açan şiddetli spinal toksisite, nekrotizan ensefalopati, körlük ve diğer izole nörotoksisite vakaları bildirilmiştir.

Yüksek doz sürekli infüzyonda (5-7 gün boyunca vücut yüzey alanına göre günde 200 mg/m²'den fazla) istenmeyen etkiler standart tedaviye göre daha belirgindir.

Kontrolsüz hemoraji ya da septisemiye bağlı olarak poliserozit ve erken ölüm vakaları ve uzamış kemik iliği depresyonuna bağlı olarak ölümler bildirilmiştir. İnsanda maksimum tolere edilebilen doz 4,5 g/m² olarak hesaplanmıştır. 3 g/m²'den yüksek dozlarda serebral toksisite daha belirgindir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Entoksikasyon semptomları

Kronik doz aşımı, masif hemoraji ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar gibi başka durumlara neden olan şiddetli kemik iliği depresyonuna ve nörotoksisiteye yol açabilir.

Sitarabin miyelotoksisitesi doz sınırlayıcıdır. Tedavi siklusunda kümülatif sitarabin dozunun 18 - 36 g olduğu yüksek doz rejiminde dahi miyelofitizise dek şiddetli kemik iliği toksisitesi beklenmelidir. Bu durum tam olarak ancak 1-2 haftada klinik olarak saptanabilir. Bu durum doz ve yaş, klinik durum, kemik iliği rezervi ve ek miyelotoksik tedaviler gibi diğer faktörlere bağlıdır.

12 saat ara ile 4,5 mg/m² dozun 12 kez intravenöz infüzyonu geri dönüşsüz ve fatal merkezi sinir sistemi toksisitesine yol açmaktadır.

Entoksikasyon tedavisi

Sitarabinin bilinen bir antidotu yoktur.

Entoksikasyon durumunda sitarabin tedavisinin hemen kesilmesi ve hastanın dikkatle izlenmesi gerekir.

İntratekal uygulama sırasında kaza ile aşırı doz aşımı hemen serebrospinal sıvının izotonik sodyum klorür çözeltisi ile takviyesini gerektirir.

Doz aşımından yalnızca şüphelenirse bile kan değerleri uzun bir süre yakından izlenmelidir. Gerekli destek önlemleri (örn. kan transfüzyonu ya da trombosit transfüzyonu, antibiyotik).

Sitarabin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Doz aşımı olguları üzerindeki etkisine ilişkin mevcut bilgi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, antimetabolitler, pirimidin analogları

ATC kodu: L01BC01

ALEXAN® antimetabolit grubundan sitotoksik bir ajan olan sitarabin (4-amino-1-(β-D-arabinofuranozil)-1H-pirimidin-2-bir) içerir. İntrensek pirimidin nükleositleri sitidin ve 2'-deoksisitidinden yalnızca bir şeker kalıntısı (riboz yerine arabinoz) ile ayrılır, bir pirimidin analogudur.

Aktif sitarabin nükleotidleri DNA sentezini hücre siklusunun S fazında baskılar. Bu etki için önerilen etki mekanizmaları sitidin fosfat redüktaz inhibisyonu ve bu nükleik asitlerin disfonksiyonu ve DNA polimerazın inhibisyonuna yol açan DNA ve RNA ile birleşmesidir. Bunlar sonucunda viral olarak indüklenen RNA'ya bağımlı DNA polimerazı (ters transkriptaz) güçlü biçimde baskılar. Sitarabinin proliferasyon siklusunda dinlenme halindeki hücreleri (G₀ fazı) etkileyip bu hücreleri hücre fazına özgü sitostatik ilaçların kemoterapötik etkisine duyarlı hale getirmesi, sitarabinin sitostatik etkisine katkıda bulunan ek bir faktör olabilir.

Dokunun sitarabine duyarlılığı sitidin deaminaz ve sitidin kinaz aktiviteleri arasındaki ilişkiye bağlıdır. Sitarabin tedavisi sırasında hem önceden var olan hem de kazanılmış direnç gözlenir; bu tümör dokusundaki enzim oranlarına atfedilebilir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sitarabin farmakokinetik özellikleri, yüksek su veya düşük lipid çözünürlüğü ile belirlenir.

Sitarabin kan düzeylerinin kinetiği, tekrarlayan uygulamadan sonra bile sabit kalır ve kortikosteroidlerden ve diğer sitostatiklerden etkilenmez.

IV infüzyon durumunda 30-60 dakika sonra sabit, doza bağlı kan seviyelerine ulaşılır.

Subkutan uygulamayı takiben, doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 20-60 dakika sonra ulaşır. Karşılaştırılabilir dozda, IV uygulamadan sonra elde edilebilecek plazma seviyelerinin açıkça altındadırlar.

Dağılım:

Sitarabinin dağılım hacmi 0,7 l/kg'dır. Sitarabin intravenöz olarak uygulandığında kan-beyin bariyerini yalnızca sınırlı bir miktarda geçebileceğinden, MSS lösemi tedavisinde ve profilakside intratekal olarak uygulanmalıdır. Sitarabinin intratekal uygulanması son derece düşük plazma seviyeleri ile neticelenir.

0,005-1 mg/l konsantrasyonlarda plazma proteinlerinde bağlanma oranı düşüktür (%13.3).

Bağlanan ilaç yüzdesi belirtilen sınırlar içerisinde konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Pirimidin nükleozidleri için taşıma mekanizması yoluyla hücre içine absorpsiyonundan sonra, sitarabin bir yandan aktif olmayan urasil-arabinozide deaminlenir ve diğer yandan aktif nükleotitlere (sitarabin mono-, di- ve trifosfat) fosforile edilir.

Sitarabin lösemik blast hücrelerde ve sağlıklı kemik iliğinde fosforilasyon yoluyla deoksisitidin kinaz ve diğer nükleotidazlar vasıtasıyla hızla aktif formuna dönüşür (sitarabin-5' trifosfat). İnaktif bileşik urasil-arabinozide metabolizma (1-beta-D-arabinofuranozilurasil) sitidin deaminaz aktivitesi bakımından başlıca karaciğerde ve daha az derecede diğer dokular ile kanda yer alır.

Bir hücrenin sitarabine direnci ya da duyarlılığı kinaz ve deaminaz enzimleri arasındaki dengeye bağlıdır.

Eliminasyon:

İntravenöz enjeksiyondan sonra sitarabinin plazmadan uzaklaşma süreci bifaziktir. Dağılım fazındaki yarı ömrü 10 dakika, atılım fazındaki yarı ömrü ise 1-3 saattir.

24 saat içinde verilen dozun yaklaşık %80'i idrarla atılır. İdrarla atılan sitarabinin %90'ı inaktif metaboliti, %10'u ise değişmemiş haldedir.

Serebrospinal sıvıda düşük sitarabin deaminaz aktivitesi nedeniyle, MSS'de sitarabinin eliminasyon yarı ömrü 3-3.5 saattir.

İlaç parenteral olarak uygulanmalıdır. İlk dağılım aşamasından sonra, plazma seviyesi 2-2,5 saatlik bir yarı ömürle azalır. Bu ikinci eliminasyon fazında, yaklaşık %80'i inaktif urasil arabinosit şeklinde mevcuttur. 24 saat içinde, uygulanan dozun %80'i, ağırlıklı olarak urasil arabinosid şeklinde idrarla atılır.

Serebrospinal sıvıda IV uygulamayı takiben sitarabin konsantrasyonları genellikle kan plazmasının %40'ı kadardır. İntratekal uygulamada, beyin omurilik sıvısındaki sitarabin seviyeleri, 2-11 saatlik bir yarı ömür ile azalır, bu nedenle, düşük deaminaz aktivitesinden dolayı beyin omurilik sıvısında büyük ölçüde değişmemiş sitarabin bulunur.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3.Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Subkronik ve Kronik Toksikite

Hayvan testleri sırasında, subkronik toksisitede esas olarak kan sayımı değişiklikleri ile kemik iliği depresyonu ve bağırsak mukozasında hasar gözlenmiştir.

Sitarabin kaynaklı kronik toksisite ile ilgili hiçbir çalışma yoktur.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyel

Sitarabin, hayvan modelinde mutajeniktir. İnsanlarda, sitarabin tedavisinden sonra periferel lenfositlerde kromozomal kusurlar meydana gelmiştir.

Sitarabinin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda benzer bir etki olasılığı, uzun süreli tedavinin planlanmasında dikkate alınmalıdır.

Üreme Toksikitesi

Sitarabin çeşitli hayvan türlerinde teratojenik etki göstermiştir. İskelet, gözler, beyin ve böbreklerde anormallikler gözlemlenmiştir. İnsanlar için mevcut veriler yetersizdir. Daha önce gözlenen malformasyonlar ekstremitelerde, dış kulakta ve işitme kanalında idi. Gebeliğin üçüncü trimesterında maruziyet, fetüs/yenidoğanlarda büyümede gecikmeye ve pansitopeniye yol açabilir veya katkıda bulunabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum laktat çözeltisi %60

Laktik asit

Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6.'da belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Heparin, insülin, metotreksat, 5-fluorourasil, gentamisin, nafsilin, oksasilin, benzilpenisilin ve metilprednisolon sodyum süksinat ile fiziksel geçimsizlik gösterilmiştir.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Seyreltme sonrası stabilite:

%0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik glukoz çözeltisi ile seyreltikten sonra fiziksel ve kimyasal stabilite 2-8°C'de 4 gün ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat olarak belirtilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında; ürün seyreltikten sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa kullanımdan önceki saklama koşulları ve saklama süresi kullanıcının sorumluluğundadır. Ayrıca rekonstitüsyon/dilüsyon kontrollü valide aseptik şartlar altında

olmadıkça, normal olarak 2-8°C’de 24 saatten veya 25°C’nin altında 12 saatten daha uzun süre saklanmamalıdır.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri, 20 mL izotonik çözelti içinde 1000 mg sitarabin içeren 1 flakonluk ambalajlarda bulunur.

Kutuda, 20 mL’lik cam flakonlarda.

Flakon: Renksiz cam hidrolitik tip-1

Tıpa: Teflon (PTFE) kaplı klorobütil tıpa

Kapak: Flip-off

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sitarabin infüzyon için %0.9’luk sodyum klorür çözeltisi veya %5’lik glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

%0.9’luk sodyum klorür çözeltisi ile %5’lik glukoz çözeltisinin PVS infüzyon torbaları, PE infüzyon şişeleri ve perfüzyon şırıngalarındaki 0.2-3.2 mg/ml konsantrasyonlarıyla geçimliliği çalışılmıştır.

İntratekal uygulama için dilüent olarak yalnızca koruyucu içermeyen %0.9’luk sodyum klorür kullanılmalıdır.

Sitarabinin deri ile teması halinde temas eden bölge bol miktarda su ile durulanmalı, su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Eğer çözelti gözler ile temas ederse derhal gözler durulanmalı ve bir göz hekimine başvurulmalıdır.

Hamile personel bu ilaç ile çalıştırılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir. Dökülen veya sızıntı yapan ürün %5’lik sodyum hipoklorit çözeltisiyle inaktive edilebilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç ve San. Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

13.08.2009-128/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-