

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALEXAN® 40 mg / 2 ml IV/SC intratekal enjeksiyon / infüzyon için çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 2 ml'lik flakonda;

Sitarabin 40.00 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 12.00 mg

Sodyum laktat çözeltisi %60 8.320 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/m<sup>2</sup>'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/m<sup>2</sup>'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/m<sup>2</sup>'dir. 4-6 gün boyunca 12 saat arayla 1-3 saatlik intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

**Intratekal uygulama:**

Olağan doz 5-75 mg/m<sup>2</sup>'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/m<sup>2</sup>'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 verir 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 düşüğe 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.

**Geriatrik 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**

- Hekim tarafından hasta için yaşamsal öneme sahip bir tedavi olduğu belirtilmediği sürece halihazırda kemik iliği supresyonunu indükleyen ilaç alan hastalara ALEXAN® uygulanmamalıdır.
- Sitarabine veya ilacın içeriğindeki yardımcı maddelere aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
- Gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.

**4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

ALEXAN® tedavisine başlanmadan önce kardiyak ve hepatik fonksiyon ile hematoloji testleri yapılmalıdır.

Akut lösemi hastaları daima kemoterapi alanında deneyimli bir hekimin gözetimi altında tedavi edilmelidir. Yakın gözlem ve laboratuvar takibi gerekli olduğundan, tedavi süresince hastaların hastanede yatmaları tavsiye edilir. Hematoloji, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri düzenli olarak yapılmalıdır.

Kandaki ürik asit seviyelerinin düzenli olarak takibi önerilir (neoplastik hücrelerin lizisi nedeniyle hiperürisemi oluşabilir).

Çok miktarda blast hücreleri veya geniş tümör kütleleri olan hastalarda (Non-Hodgkin lenfomalar) hiperürisemi profilaksisi gereklidir.

Hızlı intravenöz infüzyonlar, yavaş intravenöz infüzyonlardan daha iyi tolere edilir.

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

ALEXAN®, akut ve/veya ağır enfeksiyonlu hastalara uygulanmamalıdır.

ALEXAN®'ın deri ve mukoz membranlar ile temasından kaçınılmalıdır. Kazara teması halinde temas eden deri bol su ve sabunla yıkanmalıdır.

Tahmin edilebilen hematolojik toksisiteye ek olarak, sitarabin merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal sistem veya akciğerleri etkileyen ağır, bazı durumlarda hayatı tehdit edici yan etkilere yol açabilir.

Yüksek doz tedavi süresince MSS ve akciğer fonksiyon testleri tecrübeli bir hekim tarafından takip edilmelidir. Oftalmolojik komplikasyonları önlemek için gözler düzenli olarak suyla yıkanmalıdır.

Ağır gastrointestinal reaksiyonlar oluşursa destekleyici tedavi endikedir. Daha önceden gastrointestinal ülseri olan hastalar hemoraji belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her 2 ml'lik dozunda 23 mg'dan az sodyum içerir. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Diğer onkolojik ajanlarla tedavi, mielosupresif ilaçlar veya radyasyon tedavisi, bu ilaçların immunosupresif etkisini azaltabilir. Doz ayarı gerekli olabilir.

Sitarabin tedavisi esnasında digoksinin plazma seviyeleri takip edilmelidir. Tek bir doz bile kararlı durum plazma seviyesini etkileyebilir. Digitoksinin etkilenmesi beklenmez. Bundan dolayı digitoksinle değişim bir seçenek olabilir.

*In vitro* bir çalışma sitarabinin, Klebsiella pnömonisine karşı gentamisin'in etkinliğini önlediğini göstermiştir. Eğer gentamisin tedavisi etki göstermiyorsa, antibiyotiğin değiştirilmesi dikkate alınmalıdır.

Sitarabin ile diğer sitotoksik ilaçların kombine uygulanması özellikle kemik iliği toksisitesi olmak üzere toksisiteyi kuvvetlendirir.

Sitarabin ile flusitozin kombinasyonu, flusitozinin etkinliğinin azalmasına yol açabilir.

#### **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 kullanmalıdır.

ALEXAN® tedavisi geri dönüşümsüz infertiliteye neden olabileceğinden, erkek hastalar tedavi öncesinde sperm korunmasıyla ilgili bilgi almalıdırlar.

##### **Gebelik dönemi**

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

## **Laktasyon dönemi**

ALEXAN® tedavisi süresince anne sütü verilmemelidir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sitarabin geri dönüşümsüz infertiliteye sebep olabilir.

## **4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ALEXAN® araç ve makine kullanımını hafif ve orta derecede etkileyebilir. Bulantı, kusma ve göz şikayetleri olan hastaların araç ve makine kullanması tavsiye edilmez.

## **4.8.İstenmeyen etkiler**

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)

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi, megaloblastoz, lökopeni, granülositopeni, trombositopeni, kanama.

Yaygın olmayan: Sepsis, immunosupresyon.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Sitarabin (Ara-C) sendromu; tedaviye başladıktan 6-12 saat sonra ateş, miyalji, kemik ağrısı, sebebi bilinmeyen göğüs ağrısı, eksantem, konjunktivit ve bulantı oluşabilir. Kortikosteroidler tedavi ve profilaksi amaçlı kullanılabilir. Bunlar etkili olduğu takdirde sitarabin tedavisine devam edilebilir. Miyelosupresyon ağır ve uzun süreli olabilir.

Yaygın olmayan: Alerjik ödem, anafilaksi. Resüsitasyonun uygulandığı kardiyopulmoner areste sebep olan bir anafilaksi vakası rapor edilmiştir. Bu vaka sitarabinin intravenöz uygulanmasından hemen sonra oluşmuştur.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Aşağıdaki durumlarda MSS toksisitesi ihtimalinde artış görülür:

- Sitarabinin intratekal olarak uygulanması,
- İntratekal sitarabin uygulanmasının, radyasyon, yüksek doz tedavi veya intratekal metotreksat gibi merkezi sinir sistemine toksik etki gösteren diğer tedavilerle kombine edilmesi,
- İntratekal sitarabinin kısa aralıklarla veya  $30 \text{ mg/m}^2$ 'nin üzerindeki dozlarda uygulanması.

Yaygın: Yüksek dozaj durumunda, bilinç seviyesinde azalma, disartri, nistagmus, nöbet (intratekal verildiğinde), baş ağrısı, baş dönmesi, nörit ile serebellar veya serebral toksisite.

Yaygın olmayan: İntratekal uygulama durumunda parapleji.

Çok seyrek: İntratekal uygulama sonrasında nekrotizan lökoensefalopati, parapleji veya kuadripleji bildirilmiştir.

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Reversibl hemorajik konjunktivit (fotofobi, batma, görme bozuklukları, lakrimasyon artışı), keratit. Hemorajik konjunktivite karşı profilaktik olarak glukokortikoidlerin lokal yolla uygulanması tavsiye edilir.

Çok seyrek: İntratekal uygulama sonrasında körlük bildirilmiştir.

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Perikardit, göğüs ağrısı

Çok seyrek: Aritmi. Sitarabin tedavisinden sonra kardiyomiyopati rapor edilmiştir.

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Pnömoni, dispne, interstisyel pnömoni, pulmoner ödeme varan ani solunum distres sendromu, boğaz iltihabı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Oral/anal enflamasyon veya ülserasyon, mukozit, stomatit, anoreksi, disfaji, abdominal ağrı, bulantı, kusma, diyare.

Yaygın olmayan: İntratekal uygulama sonrası özofajit, özofajeal ülserasyon, pnömatöz, kistoid intestinaliz, nekrotizan kolit, gastrointestinal perforasyon, bulantı, kusma.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Enzim değerlerinde artış ile karaciğer üzerinde reversibl etkiler.

Yaygın olmayan: Sarılık.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Eritem bülöz, ürtiker, vaskülit, alopesi gibi deri üzerine reversibl yan etkiler.

Yaygın olmayan: Lentigo, enjeksiyon bölgesinde selülit, deri ülserasyonu, prurit, el ayası ve ayak tabanında yangılı ağrı.

Çok seyrek: Nötrofilik ekrin hidradenit.

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyalji, artralji

Çok seyrek: Sitarabin tedavisinden sonra rabdomiyoliz rapor edilmiştir.

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Böbrek fonksiyon bozuklukları, üriner retansiyon.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ateş, enjeksiyon bölgesinde tromboflebit, hipertürisemi.

Yaygın olmayan: İntratekal uygulama sonrasında ateş.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı durumunda, sitarabin masif hemoraji ve hayatı tehdit edici enfeksiyonları içeren ağır kemik iliği depresyonuna yol açabilir. Aynı zamanda nörotoksisite de oluşabilir. Sitarabin tedavisi durdurulmalı ve total kan veya trombosit transfüzyonu ve antibiyotikleri içeren gerekli destekleyici tedaviye başlanmalıdır.

Sitarabin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir ancak doz aşımı sonrasında etkinliğini gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Sitarabinin özel bir antidotu bulunmadığından, her bir doz büyük bir titizlikle uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimetabolit (primidin analogu)

ATC kodu: L01BC01

ALEXAN®'ın aktif bileşeni olan sitarabin pirimidin antagonistleri serisinden bir antimetabolittir.

Sitarabin, yalnızca hücre bölünmesinin S fazı esnasında hücreleri etkileyebilen bir hücre-siklüs-faz-spesifik antineoplastik ajandır. Sitarabin intraselüler olarak aktif metaboliti olan sitarabin-5' trifosfat (ara-CTP)'a dönüşür. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber ara-CTP'nin başlıca DNA polimeraz inhibisyonu yoluyla etki gösterdiği görülmüştür. DNA ve RNA içerisine inkorporasyon aynı zamanda sitarabin sitotoksitesine de katkıda bulunabilir.

### 5.2.Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

##### Emilim:

Sitarabin hızla metabolize olur ve oral olarak etkisizdir. Oral olarak uygulanan dozun %20'sinden azı gastrointestinal kanaldan emilir.

Devamlı intravenöz uygulama ile daha sabit plazma seviyelerine ulaşılır.

Sitarabinin subkutan ve intramuskuler uygulamasından sonra, intravenöz uygulamadan önemli derecede daha düşük olan doruk plazma seviyelerine enjeksiyondan yaklaşık 20-60 dakika sonra ulaşılır.

Sitarabinin serum seviyeleri aynı doz için hastadan hastaya dikkate değer bir değişiklik gösterir. Bazı çalışmalar bu değişikliklerin klinik cevapla bağlantılı olabileceğini göstermiştir: yüksek serum seviyeleri, en etkin hematolojik remisyonları temin eder.

##### 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:

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 urasilarabinozide 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 değişmiş haldedir.

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

**Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:**

Veri yoktur.

**5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Yapılan çalışmalarda sitarabinin genotoksik (*in vivo* ve *in vitro*) olduğu ve klinik olarak uygun doz rejiminde organogenez esnasında gebe memelilerde maruziyet olursa embriyotoksik ve teratojenik olduğu rapor edilmiştir.

Sitarabin aynı zamanda yeni doğan memelilere uygulandığında (insanlarda 3. trimestere eşdeğer periyod) beyin gelişiminde hasara sebep olmuş ve farelerde *in vivo* anormal spermatoza sıklığını artırmıştır.

Sitarabinin hayvanlarda karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Hastalar için uzun dönem stratejiler belirlenirken karşılaştırılabilir etki olasılığı hesaba katılmalıdır.

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1.Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
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, 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 saklanmalıdır.