

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYTU 1000 mg/ 10 ml enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Her 10 ml'lik çözelti;
Sitarabin 1000 mg

Yardımcı Madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Pratik olarak partikül içermeyen, berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

- Akut miyeloblastik lösemnin remisyon indüksiyonun, konsolidasyon tedavisi ve kurtarma tedavisi rejimlerinde tek başına veya kombine halinde,
- Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde, kombinasyon kemoterapi rejiminin bir parçası olarak,
- Primer merkezi sinir sistemi lenfomalarında metotreksat ile kombine olarak,
- Yüksek dereceli lenfomaların kombinasyon kemoterapi protokollerinde,
- Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfomaların relaps veya refrakter formlarında, kombinasyon kemoterapi protokollerinin parçası olarak,
- Kronik miyeloid lösemnin blast krizi döneminde endikedir.

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 CYTU 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.

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:

CYTU, oral olarak aktif değildir. Uygulama şekli ve çizelgesi kullanılan tedavi programına göre değişir. CYTU intravenöz infüzyon veya enjeksiyon ve subkutan olarak uygulanabilir.

CYTU, bu formülasyonun hafif hipertonsitesi nedeniyle intratekal yoldan uygulanmamalıdır (bkz.4.8 İstenmeyen Etkiler).

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

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

Bir infüzyon hazırlanırken CYTU enjeksiyonluk su, %0.9'luk sodyum klorür veya %5'lik dekstroz 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 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği durumunda dozun azaltılması gerekebilir. Kreatinin klirensi 60 ml/dakikadan düşükse nörotoksitesite 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 yüksek dozları yetişkinlerden daha iyi 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 yardımcı maddelerden her hangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Malign olmayan etyolojili (kemik iliği aplazisi) anemi, lökopeni ve trombositopenide, yararlar riske ağır basmadıkça,
- Özellikle metotreksat kullanımı veya iyonlaştırıcı radyasyon tedavisinden sonra dejeneratif ve toksik ensefalopatilerde kontrendikedir.
- Hamilelik sırasında sitarabin yalnızca ilacın anneye olan yararı fetüse olası zararından üstün olduğu mutlak endikasyonlarda kullanılabilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sitarabin, güçlü bir kemik iliği supresanıdır. İlaça bağlı kemik iliği supresyonu olan hastalarda tedavi dikkatli bir şekilde başlatılmalıdır. İlacı alan hastalar yakın medikal gözetim altında tutulmalıdır. Lökosit ve trombosit sayımları indüksiyon sırasında sıklıkla ve günlük olarak gerçekleştirilmelidir. Kemik iliği muayeneleri blastlar periferel kandan kaybolduktan sonra sıklıkla gerçekleştirilmelidir.

Kemik iliği supresyonunun olası ölümcül komplikasyonlarının (enfeksiyonla sonuçlanan granülositopeni ve zarar görmüş vücut savunması, trombositopeniye sekonder olarak gelişen hemoraji) kontrol altına alınabilmesi için olanaklar müsait olmalıdır.

Kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanan ve resüsitasyon ihtiyacı duyulmuş bir vaka rapor edilmiştir. Vaka, intravenöz sitarabin uygulandıktan hemen sonra meydana gelmiştir.

Bazı deneysel sitarabin doz programlarını takiben şiddetli ve bazen ölümcül Merkezi Sinir Sistemi (MSS), Gastrointestinal (GI) ve pulmoner toksisite (sitarabinin konvensiyonel tedavi rejimlerinden farklı olarak) rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar reversibl korneal toksisite; genellikle reversibl serebral ve serebellar disfonksiyon; somnolans; konvulziyon; peritonite

yol açan pnömatozis sistoides intestinalis dahil şiddetli gastrointestinal ülserasyon; sepsis ve karaciğer abseleri; ve pulmoner ödemdir.

MSS toksisitesi riski, eğer yüksek doz sitarabin ile radyasyon tedavisi gibi başka MSS toksik bir tedavi kombine halde verilirse veya daha önce intratekal kemoterapi gibi MSS tedavisi almış hastalarda artmaktadır. Nadiren, sitozin arabinozid ile **nekrotizan ensefalite bile yol açan omurilik toksisitesi**, kuadripleji ve felç ve körlük gibi nörolojik etkiler rapor edilmiştir ve genellikle intratekal uygulama ile ilişkilidir. Yüksek intravenöz dozların kemoterapötik rejimlerle kombinasyonu sırasında istisnai vakalar da rapor edilmiştir (bkz.4.8 İstenmeyen Etkiler)

Konvensiyonel dozda intravenöz sitarabinin diğer ilaçlarla kombinasyonu ile AML’li çocuklarda ölüme yol açan gecikmiş progresif yükselici felç rapor edilmiştir.

Hayvanlarda sitarabinin mutajenik ve karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Hastalara uzun dönem tedavi planlamasında benzer bir etkinin görülme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sitarabin yalnızca sitotoksik ajanlarla tedavi konusunda tecrübeli hekimlerin sürekli kontrolü altında kullanılmalıdır. Sitarabin alan hastalarda neoplastik hücrelerin hızlı lizisine sekonder olarak gelişen hiperürisemi görülebilir; serum ürik asit konsantrasyonu izlenmelidir. Hekim destekleyici ve farmakolojik önlemlerin kullanılması konusunda hazırlıklı olmalıdır çünkü bu problemi kontrol altına alabilmek için gerekli olabilmektedir.

Renal ve hepatik fonksiyonlar ve kemik iliği periyodik olarak izlenmelidir ve ilaç bozulmuş hepatik fonksiyonu olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Fakat bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda doz azaltılması gerekli görülmemektedir. Görüldüğü kadarıyla uygulanan dozun önemli bir kısmı insan karaciğeri tarafından detoksifiye edilir. Karaciğer fonksiyonu bozuk olduğunda ilaç dikkatli bir şekilde ve azaltılmış dozda kullanılmalıdır. Sık sık trombosit ve lökosit sayımı zorunludur.

İlaça bağlı kemik iliği depresyonu 50,000’den daha az trombosit sayısına veya mm³ başına 1000’in altında polimorfonükleer sayısına sebep olduğunda, tedaviye ara verilmeli veya tedavi değiştirilmelidir. Sayılar tedavi sonlandırıldıktan sonra düşmeye devam edebilir ve 5 ila 7 gün sonra en düşük değerlere ulaşabilir. Başarılı kemik iliği çalışmalarında kemik iliğinin iyileştiği görüldüğünde tedavi yeniden başlatılabilir.

Tedavinin yeniden başlatılması için normal kan değerlerinin elde edilmesi beklenmemelidir. Eğer tedavi kan değerleri normale dönmeden önce tekrar başlatılmamışsa, hastalık kontrolden çıkabilir.

İntravenöz doz hızlı bir şekilde verildiğinde birkaç saatliğine hastalar mide bulantısı yaşayabilir ve kusabilir. İnfüzyon şeklinde verildiğinde problemin şiddeti daha az olacaktır.

Sitarabinin konvensiyonel dozda diğer ilaçlarla birlikte kullanımı sonucu eş zamanlı nötropeni ve trombositopeni ile birlikte abdominal hassasiyet (peritonit) ve guayak pozitif kolit rapor edilmiştir. Hastalar non-operatif medikal tedaviye yanıt vermiştir.

Şiddetli solunum yetmezliği rapor edildiğinden dolayı eş zamanlı granülosit transfüzyonundan kaçınılmalıdır.

İmmunosupresan etkiler/ Enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyet

Canlı veya zayıflatılmış etkili aşuların uygulanması, sitarabin dahil kemoterapötik ajanlar tarafından bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara yol açabilir. Sitarabin alan hastalarda canlı aşı ile aşılama kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktif aşular uygulanabilir; fakat bu gibi aşulara yanıt azalabilmektedir.

Yüksek dozla tedavi

Yüksek doz sitarabin, daunorubisin ve asparajinazın birlikte uygulanması sonrası akut non-lenfositik lösemili yetişkin hastalarda periferik motor ve duyu nöropatileri meydana gelmiştir. Yüksek doz sitarabin ile tedavi edilen hastalarda irreversibl nörolojik hastalık oluşumunu engellemek için doz ayarlaması gerektiğinden yüksek dozda sitarabin alan hastalar nöropati bakımından izlenmelidir. Sitarabin ile yüksek doz programını takiben şiddetli, bazen ölümcül olabilen pulmoner toksisite, yetişkin respiratuar distres sendromu ve pulmoner ödem meydana gelmiştir. Kemik iliği transplantasyonu hazırlığında deneysel yüksek sitarabin dozunun siklofosamid ile kullanımında kardiyomiyopati ve sonrasında ölüm vakaları rapor edilmiştir.

İlacın bebeklerdeki güvenliği henüz belirlenmemiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kardiyak Glikozitler

Oral digoksin tabletlerinin gastrointestinal absorpsiyonu, kombine kemoterapi rejimleri (sitarabin içeren rejimler dahil) alan hastalarda önemli oranda azalabilir. Bunun, sitotoksik ajanların neden olduğu geçici intestinal mukoza hasarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Sitarabin veya prokarbazin ile birlikte veya bunlar olmaksızın, siklofosamid, vinkristin ve prednizon içeren kemoterapi rejimleri ve betaasetil digoksin alan hastalarda kararlı hal plazma digoksin konsantrasyonlarında ve renal glikozit atılımında geri dönüşümlü düşüşler gözlemlenmiştir. Sınırlı veriler, digoksinin absorpsiyonunu azalttığı bilinen kemoterapi rejimlerinin eşzamanlı uygulamasının digoksinin gastrointestinal absorpsiyonunun miktarını önemli miktarda etkilemediğini ortaya koymuştur. Kararlı hal plazma digoksin konsantrasyonu değişmemiştir. Dolayısıyla benzer kemoterapi rejimlerini kombinasyon şeklinde alan hastalarda plazma digoksin seviyelerinin izlenmesi gerekebilir. Bu gibi hastalarda alternatif olarak digoksin kullanımını düşünülebilir.

Anti-infektif Ajanlar

Bir *in vitro* çalışma sitarabinin *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı gentamisinin aktivitesini antagonize ettiğini göstermektedir. *K. Pneumoniae* enfeksiyonu için gentamisin ile tedavi

edilen hastalarda tedaviye hızlı yanıt eksikliği antibakteriyel tedavinin yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç bulunduğunu gösterebilir.

5-Florositozin

5-Florositozin, böyle bir tedavi sırasında terapötik etkinliğinin ortadan kalktığı gösterildiği için sitarabin ile birlikte uygulanmamalıdır.

İmmunosupresif ajanlar

Sitarabinin immunosupresif etkisinden dolayı, vücudun herhangi bir bölgesindeki viral, bakteriyel, fungal, parazitik veya saprofitik enfeksiyonlar, sitarabinin tek başına ve hücrel veya hümorale bağışıklığı etkileyen diğer immunosupresif ajanların immünosupresif dozlarıyla kombinasyon şeklinde kullanımı ile ilişkili olabilir. Bu enfeksiyonlar orta düzeyde olabilmektedir fakat şiddetli ve bazen ölümcül olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kadınlar ve erkekler, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında 6 aya kadar etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Sitarabinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

CYTU gerekli olmadıkça (olası yararları potansiyel risklerini aşmadıkça) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sitarabin bazı hayvan türlerinde teratojeniktir. Gebe kadınlarda (özellikle ilk trimester sırasında) veya gebelik şüphesi bulunanlarda olası yararları potansiyel risklerini aşmadıkça kullanılmamalıdır. Sitarabin tedavisi sırasında gebe ve gebelik şüphesi bulunan kadınlar ilacın riskleri hakkında bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Sitarabin veya metabolitlerinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sitarabinin üreme toksisitesinin incelendiği fertilite çalışmaları yürütülmemiştir. Özellikle alkilleyici ajanlar ile kombine halde sitarabin tedavisi alan hastalarda, amenore veya azospermi ile sonuçlanan gonadal supresyon meydana gelebilir. Genellikle, bu etkiler doz ve tedavinin uzunluğu ile ilişkili görülmüştür ve geri dönüşümsüz olabilmektedir. Sitarabin insan

spermatozoasında kromozomal hasarı indükleyebilir bu nedenle sitarabinin mutajenik potansiyeli vardır. Sitarabin tedavisi alan erkekler ve partnerlerine güvenilir bir kontraseptif methodu kullanmaları tavsiye edilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine üzerine belgelenmiş bir etkisi yoktur.

Yine de, kemoterapi alan hastalarda araç ve makine kullanma becerisi bozulabilmektedir. Hastalar bu olasılık hakkında uyarılmalıdır ve etkilenme durumunda bu gibi işlerden kaçınmaları gerektiği hakkında tavsiyede bulunulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sitarabine bağlı istenmeyen etkiler doza bağımlıdır. En sık görülen istenmeyen etkiler gastrointestinal sistem ile ilgili olanlardır. Sitarabin kemik iliğine toksiktir ve hematolojik istenmeyen etkilere sebep olur.

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Sepsis (immünosupresyon)

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar(Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan: Lentigo

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, megaloblastozis, lökopeni, trombositopeni

Bilinmiyor: Retikülositopeni

Bu advers etkiler yüksek dozlar ve devamlı infüzyonlar sonrasında daha belirgin görülmektedir. Şiddeti ise ilacın dozuna ve uygulama programına bağlıdır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi, hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Yüksek dozlarda bilinç düzeyinde azalma ile birlikte serbral ve serebellar etkiler, disartri, nistagmus

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, periferik nöropati, intratekal uygulamada parapleji

Bilinmiyor: Baş dönmesi, nörit veya nöral toksisite ve ağrı, nörotoksisite

Göz hastalıkları

Yaygın: Reversibl hemorajik konjonktivit (fotofobi, yanma, görme bozukluğu, artmış lakrimasyon), keratit

Bilinmiyor: Konjonktivit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Perikardit

Çok seyrek: Aritmi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Pnömoni, dispne, boğaz ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Disfaji, abdominal ağrı, bulantı, kusma, diyare, oral/anal inflamasyon veya ülserasyon

Yaygın olmayan: Özofajit, özofageal ülserasyon, pnömatozis sistoides intestinalis, nekrotizan kolit, peritonit

Bilinmiyor: Gastrointestinal hemoraji, pankreatit

Bulantı ve kusma meydana gelir ve ilacın sürekli IV infüzyonuna kıyasla hızlı IV uygulama sonrasında genellikle daha sık görülür.

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın: Artmış karaciğer enzim seviyeleri üzerine reversibl etkiler

Bilinmiyor: Hepatik disfonksiyon ve sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritem, büllöz dermatit, ürtiker, vaskülit, alopesi gibi deride reversibl istenmeyen etkiler

Yaygın olmayan: Deri ülserasyonu, pruritus, avuç içi ve ayak tabanında yangılı ağrı

Çok seyrek: Nötrofilik ekrin hidradenit

Bilinmiyor: Kızarıklık, çillenme, deri kanaması

Kas iskelet bozuklukları;bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji, eklem ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Renal bozukluk, üriner retansiyon

Bilinmiyor: Renal disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, uygulama bölgesinde tromboflebit

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde selülit

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, uygulama bölgesinde irritasyon veya sepsis, mukozal kanama

Kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanan ve resusitasyon gerektiren bir anafilaksi vakası bildirilmiştir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Sitarabin sendromu (immünoalerjik etki) ateş, miyalji, kemik ağrısı, arada sırada görülen göğüs ağrısı, ekzantem, makulopopüler döküntü, konjonktivit, bulantı ve malazi ile karakterizedir. Genellikle uygulamadan sonraki 6-12 saatte meydana gelir. Kortikosteroidlerin bu sendromu önlediği veya tedavi ettiği gösterilmiştir. Sendromun semptomları tedavi edilecek kadar ciddiye, kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Tedavi etkiliyse sitarabin tedavisine devam edilebilir.

Konvansiyonel dozlarla görülen advers etkilerden farklı olarak, yüksek doz sitarabin tedavisine bağlı olan advers etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Konvansiyonel dozlarda gözlenenden daha ciddi kemik iliği aplazisi ile birlikte 15-25 gün sürebilen şiddetli pansitopeni halinde hematolojik toksisite görülmüştür.

Sinir sistemi hastalıkları

Sitarabinin yüksek dozlarıyla tedaviden sonra, kişilik değişimleri, etkilenmiş uyanıklık, disartri, ataksi, tremor, nistagmus, başağrısı, konfüzyon, somnolans, baş dönmesi, koma, konvülsiyonlar vb. gibi serebral veya serebellar etkilenmeye dair semptomlar, tedavi edilen hastaların % 8-37'sinde ortaya çıkmıştır. Yaşlılarda (55 yaş üzerinde) insidans daha yüksek olabilir. Diğer yatıklaştırıcı faktörler bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu, daha önceki MSS tedavisi (örn. radyoterapi) ve alkol suistimalidir. Çoğu vakada MSS bozuklukları geri dönüşümlüdür.

Eğer sitarabin tedavisi yüksek doz i.v. olarak verilirse, radyasyon tedavisi gibi başka bir MSS toksik tedavi ile veya yüksek dozda sitotoksik bir ajan ile kombinlenirse MSS toksisitesi artar.

Göz hastalıkları

Reversibl korneal lezyon ve hemorojik konjonktivit tanımlanmıştır. Bu fenomenler kortikosteroid göz damlalarının uygulanması ile önlenebilir veya azaltılabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Özellikle sitarabinin yüksek dozlarıyla tedavide, yaygın semptomlara ek olarak daha ciddi reaksiyonlar ortaya çıkabilir. İntestinal perforasyon veya nekroz ile bağırsak tıkanması ve peritonit bildirilmiştir. Yüksek dozla tedaviden sonra pankreatit de gözlemlenmiştir.

Hepatobiliyer hastalıklar

Yüksek doz tedavisinden sonra karaciğer absesi, hepatomegali ve Budd Chiari sendromu (hepatik ven trombozu) gözlemlenmiştir.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Özellikle yüksek doz tedavisinde pulmoner ödem/Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) olarak ortaya çıkan klinik belirtiler gelişebilir. Reaksiyon muhtemelen alveolar kapiller harabiyet nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonda başka faktörlerin de payı olabilmesi nedeniyle hastalar genellikle nüks yaşarlar bu nedenle sıklık değerlendirmesi yapmak zordur (farklı yayınlarda %10-26 olarak belirtilmiştir.)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Amenore ve azospermi

Diğerleri

Sitarabin tedavisini takiben, kardiyomiyopati ve rabdomyoliz bildirilmiştir. Sitarabinin infüzyon olarak uygulandığı durumlarda gastrointestinal istenmeyen etkiler azalmıştır. Hemorajik konjonktivitın proflaksisi için lokal glukokortikoidler tavsiye edilmektedir. Kardiyopulmoner arrest ile sonuçlanan ve resusitasyon gerektiren bir anaflaksi vakası bildirilmiştir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Sitarabinin aşırı dozu için spesifik bir antidot yoktur. Tedavinin kesilmesini, kemik iliği depresyonunun tam kan veya trombosit transfüzyonunu içeren tedavisi ve gerekirse antibiyotikler izlemelidir.

Her 12 saatte, bir saatlik IV infüzyon ile 4.5 g/m²'lik 12 doz, geri dönüşümsüz ve fatal merkezi sinir sistemi toksisitesini indükler.

Sitarabin hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimetabolitler(Pirimidin Analogları)

ATC kodu: L01BC01

Sitarabin (ARA-C) *in vivo* olarak fosforillenmiş ARA-CTP bileşiğine metabolize edilir. Bu bileşik DNA polimeraz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder ayrıca bazı asit kinaz enzimlerini de inhibe edebilir. İlaç sahte nükleotid olarak rol oynar ve sitidin nükleotidini deoksitidin nükleotidine dönüşümünü ve DNA'yı bağlayan enzimlerle yarışır.

Sitarabinin bölünmeyen hücreler üzerinde veya S-fazında olmadıkça bölünen hücreler üzerinde etkisi yoktur. Sitarabin hücre döngüsüne özgü bir antineoplastik ilaçtır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Midedeki hızlı deaminasyonundan dolayı oral uygulama etkili değildir.

Plazma seviyesinin %50'sinin serebrospinal sıvı düzeylerine intravenöz infüzyon ile ulaşılır.

Dağılım:

Sitarabin dokulara hızlı ve geniş bir şekilde dağılır. Plasenta ve kan beyin bariyerini geçer

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

Sitidin deaminaz karaciğerde daha yoğundur ve intravenöz dozları yaklaşık olarak 10 dakika ve 1-3 saat yarı ömürleriyle bifazik eliminasyon gösterir.

24 saat sonra bir dozun 80%'i hem inaktif metabolit hem de değişmemiş sitarabin olarak çoğunlukla idrardan bir miktarda safradan atılır.

Intratekal dozlama daha yavaş eliminasyona neden olmaktadır. ($T_{1/2}$ 2-11 saat).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mevcut veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogol 400
Trometamol
Enjeksiyonluk su
Nitrojen

6.2 Geçimsizlikler

Sitarabin çözeltisinin karbenisilin sodyum, sefalotin sodyum, florourasil, gemitabin sülfat, heparin sodyum, hidrokortizon sodyum süksinat, insülin, metilprednizolon sodyum süksinat, nafsilin sodyum, oksasilin sodyum, penisilin G sodyum gibi çeşitli ilaçlarla geçimsizliği rapor edilmiştir. Ancak, geçimsizlik çeşitli faktörlere bağlıdır (ilaç konsantrasyonu, kullanılan spesifik çözücüler, pH, sıcaklık gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Spesifik geçimlilik bilgisi için özelleşmiş referanslara danışılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Buzdolabında saklanmamalı veya dondurulmamalıdır.

Seyreltme sonrası stabilite

%0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik dekstroz çözeltisi ile seyreltikten sonra fiziksel ve kimyasal stabilite 2-8°C'de 72 saat ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat olarak belirtilmiştir. Enjeksiyonluk su ile 2-8°C'de ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 saat stabildir.

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 daha uzun süre saklanmamalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, alüminyum flip off turuncu kapaklı, klorobutil kauçuk tıpa ile kapatılmış, 10 R'lik Tip-I şeffaf cam flakon, 1 adet

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

Yalnızca tek kullanım içindir.

Eğer çözeltinin rengi bozulmuşsa veya gözle görünebilen partiküller içeriyorsa, çözelti atılmalıdır.

Flakonlar bir kere açıldıktan sonra, içerik derhal kullanılmalıdır. Kullanılmayan içerik atılmalıdır.

CYTU, enjeksiyonluk su, %0.9'luk sodyum klorür veya %5'lik dekstroz ile seyreltilebilir. Önerilen çözücüler içinde hazırlanmış infüzyonlar, derhal kullanılmalıdır. Bölüm 6.6'da söz edilenler haricinde, başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

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.

Dökülen veya sızıntı yapan ürün %5'lik sodyum hipoklorit çözeltisiyle inaktive edilebilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Koşuyolu Cad. No: 34
34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel: 0 216 544 90 00
Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/665

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 12.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ