

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CYTOSAR, 100 mg süstelahuse pulber ja lahusti
CYTOSAR, 500 mg süstelahuse pulber ja lahusti
CYTOSAR, 1000 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

CYTOSAR 100 mg: Süstelahuse pulber viaalis sisaldab 100 mg tsütarabiini.
Ampull lahustiga 5 ml.
CYTOSAR 500 mg: Süstelahuse pulber viaalis sisaldab 500 mg tsütarabiini.
Ampull lahustiga 10 ml.
CYTOSAR 1000 mg: Süstelahuse pulber viaalis sisaldab 1000 mg tsütarabiini.

INN. *Cytarabinum*

Süstelahusepulbri lahusti:

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks 5 ml ampull sisaldab 45 mg bensüülalkoholi. Üks 10 ml ampull sisaldab 90 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Süstelahuse pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äge leukeemia täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

CYTOSAR ei ole suukaudsel manustamisel toimiv. Manustamisskeem ja manustamisviis varieeruvad sõltuvalt kasutatavast raviprogrammist.

CYTOSAR 100 mg võib manustada intravenoosse infusiooni või süstetena, subkutaanselt või intratekaalselt.

CYTOSAR 500 mg ja 1000 mg võib manustada intravenoosse infusiooni või süstetena.

Valmistades tsütarabiini lahust ette suurtes annustes, intratekaalseks manustamiseks või imikutele ja lastele alla 3 aasta ei tohi kasutada bensüülalkoholi sisaldavaid lahuseid (vt lõik 4.4). Lahustina tuleb kasutada nt säilitusainetevaba 0,9%-list naatriumkloriidi süstelahust ja manustada ravim koheselt.

Mõnedel patsientidel on süste- või infusioonikohas tekkinud tromboflebiit ning harva on patsientidel esinenud ka valu ja põletikku subkutaansete süstete piirkonnas. Enamikul juhtudel on ravim siiski olnud hästi talutav.

Võrreldes aeglase intravenoosse infusiooniga, suudavad patsiendid kiirel intravenoosel infusioonil taluda ravimi suuremaid annuseid. See fenomen on tingitud preparaadi kiirest inaktivatsioonist ning lühikesest tundlike normaalsete ja kasvajakude kokkupuutest märkimisväärse koguse preparaadiga, mis saavutatakse kiire süstimise järgselt. Tundub, et nii normaalsed kui kasvajalised rakud vastavad nendele erinevatele manustamisviisidele paralleelsel moel ning kummagi meetodi jaoks ei ole selgepiirilisi kliinilisi eeliseid välja toodud.

Tavaline annus: Ägeda mitte-lümfotsütaarse leukeemia ravi alustamiseks on tsütarabiini tavalisteks annusteks kombineeritud ravirežiimis koos teiste kasvajatevastaste ravimitega 100 mg/m^2 ööpäevas, mida manustatakse kestva intravenoosse infusioonina 1...7 päeva vältel või 100 mg/m^2 intravenoosse infusioonina iga 12 tunni järel 1...7 päeva vältel.

Suur annus: $2...3 \text{ g/m}^2$ IV infusioonina 1...3 tunni jooksul iga 12 tunni järel 2...6 päeva koos teiste kasvajatevastaste keemiaravimitega või ilma.

Nahaalune annus: Üldiselt $20...100 \text{ mg/m}^2$ ravinäidustuse ja kasutatava režiimi alusel.

Enne ravimi kasutamist leukeemia või laste mitte-Hodgkini lümfoomi ravis tuleb kõigepealt tutvuda kehtivate soovitustega.

Intratekaalne kasutamine meningealse leukeemia korral

CYTOSAR 100 mg pakendis olevat lahustit ei tohi kasutada intratekaalse manustamisviisi korral ning soovitatakse kasutada lahustina säilitusainevaba 0,9% naatriumkloriidilahust ning manustada kohe.

Ägedate leukeemiate korral on CYTOSARi kasutatud intratekaalselt annustes, mis jäävad vahemikku $5...75 \text{ mg/m}^2$ kehapiinna kohta. Manustamissagedus on varieerunud ühest korrast ööpäevas 4 päeva vältel kuni ühe korrani iga 4 päeva järel. Kõige sagedamini kasutatud annuseks oli 30 mg/m^2 iga 4 päeva järel senikaua, kuni näitajad tserebrospinaalvedelikus muutusid normaalseks ning sellele järgnes veel üks täiendav ravimi manustamine. Annustamisskeem valiti tavaliselt sõltuvalt kesknärvisüsteemipoolsete nähtude liigist ja raskusastmest, aga samuti lähtuvalt vastusest eelnevale ravile.

CYTOSARi on intratekaalselt kasutatud hüdrokortisoon naatriumsuktsinaadi ja metotreksaadiga, nii profülaktikaks lümfotsütaarse leukeemia esmase diagnoosiga laste kui ka meningealse leukeemia raviks.

Profülaktilise kolmikravi abil on ennetatud hilise kesknärvisüsteemi haiguse teket ning saavutatud üldine paranemine ja sarnased elulemusnäitajad nagu patsientidel, kellel esmase profülaktikana kasutati kesknärvisüsteemi kiiritust ja intratekaalselt metotreksaati. CYTOSARi annus oli 30 mg/m^2 , hüdrokortisoon naatriumsuktsinaadi annus 15 mg/m^2 ja metotreksaadi annus 15 mg/m^2 . Enne raviskeemi alustamist peab arst olema selle aruandega tutvunud.

Kasulikuks võib osutada profülaktiline kolmikravi ja sellele järgnev ägeda meningeaalepisoodi edukas ravi. Enne sellise programmi kasutamist peab arst tutvuma kaasaegse kirjanduse ja soovitustega.

Intratekaalselt manustatud CYTOSAR võib põhjustada süsteemset toksilisust ja näidustatud on hematopoeetilise süsteemi hoolikas jälgimine. Vajalikuks võib osutada leukeemiavastase ravi muutmine. Rasket toksilisust esineb harva (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui CYTOSARi manustatakse paari päeva jooksul nii intratekaalselt kui ka intravenooselt, on suurem risk seljaaju toksilisuse tekkeks, kuid eluohtliku haiguse korral on intravenoosse ja intratekaalse CYTOSARi kasutamine raviarsti otsustada.

Kesknärvisüsteemi fokaalsed leukeemilised kahjustused ei allu sageli intratekaalsele ravile ja soovitatav on kasutada kiiritusravi.

Ravimite sobivus

CYTOSAR sobib kasutamiseks koos alljärgnevate ravimitega kindlates kontsentratsioonides dekstroosi 5%-lises vesilahuses kaheksa tunni jooksul: CYTOSAR 0,8 mg/ml ja naatriumtsfalotiin 1,0 mg/ml; tsütarabiin 0,4 mg/ml ja prednisoloon naatriumfosfaat 0,2 mg/ml; CYTOSAR 16 µg/ml ja vinkristiinsulfaat 4 µg/ml. Samuti sobib CYTOSAR füüsiliselt metotreksaadiga.

Kasutamine lastel

CYTOSARi kasutamine lastel on samasugune nagu täiskasvanutel.

4.3 Vastunäidustused

CYTOSAR on vastunäidustatud nendele patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Intravenoosse suurte annustega ravi puhul, intratekaalsel manustamisel ning imikute ja kuni 3 aastaste laste ravis ei tohi lahustina kasutada bensüülalkoholi sisaldavat lahustit (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

CYTOSARi tohivad kasutada ainult kasvajate kemoterapia alal kogenenud arstid.

Ravikuuri alustamisel peab patsiente ravima kohas, kus on olemas võimalused laboratoorsete ja toetavate meetmete rakendamiseks, mis on vajalikud ravimi taluvuse jälgimiseks ning ravimi toksiliste toimete tõttu nõrgestunud patsiendi kaitsmiseks ja hoidmiseks.

Peamine CYTOSARist tingitud toksiline toime on luuüdi supressioon koos leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemiaga. Vähem tõsised toksilised toimed on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu, suuhaavandid ning maksafunktsiooni häired.

CYTOSARiga ravi vajalikkust hinnates peab arst kaaluma ravist oodatava kasu ja preparaadi teadaolevate toksiliste toimete suhet. Enne taolise otsuse tegemist või ravi alustamist peab arst olema tuttav järgnevaga:

Hematoloogilised toimed

Tsütarabiin on tugev luuüdi supressant; supressiooni raskusaste sõltub kasutatavast annusest ja manustamisskeemist.

Eelnevalt esineva ravimitest tingitud luuüdi supressiooniga patsientidel tuleb ravi selle preparaadiga alustada ettevaatlikult. Need patsiendid, kellele manustatakse seda ravimit, peavad olema täieliku meditsiinilise kontrolli all ning ravi sissejuhatavas faasis tuleb neil määrata leukotsüütide ja trombotsüütide arvu iga päev. Pärast seda, kui blastrakud on perifeerses verest kadunud, tuleb sageli teostada luuüdi uuringut. Kui ravimist tingitud luuüdi supressiooni tulemusel on trombotsüütide arv langenud alla 50000 või polümorfonukleaarsete granuloosüütide arv alla 1000/mm³, tuleks kaaluda ravi katkestamist või muutmist. Vere vormelementide arv perifeerses veres võib jätkuvalt langeda ka pärast preparaadi manustamise lõpetamist ning saavutada madalaimad väärtused pärast 12...24 päevase kestusega ravimivaba perioodi. Näidustuste olemasolul alustatakse ravi uuesti pärast seda kui luuüdi taastumise kohta on ilmnenu kindlad näitajad.

Olemas peavad olema vastavad meetmed, et ravida luuüdi supressioonist tingitud võimaliku letaalse lõpuga tüsistusi (granuloosütopeeniast ning teistest organismi vastupanuvõimet nõrgendavatest teguritest tingitud infektsioonid ning trombotsütopeeniast tingitud sekundaarsed verejooksud).

CYTOSARi ravi ajal on esinenud anafülaktilisi reaktsioone.

Teatatud on anafülaktilisest reaktsioonist, mille tulemuseks oli äge kardiopulmonaalse funktsiooni seiskus ning mille korral oli vajalik elustamine. Reaktsioon tekkis vahetult pärast CYTOSARi intravenoosset manustamist.

Suurte annuse režiimid

Raske ja mõnikord surmaga lõppeva KNSi, seedetrakti ja kopsu toksilisi toimeid (erinevad võrreldes tavapärase CYTOSAR ravi skeemi kasutamisel esinevate toimetega) on kirjeldatud pärast suurte annuste (2...3 g/m²) kasutamist. Need reaktsioonid on pöörduv sarvkesta toksilisus ja hemorraagiline

konjunktiviit, mida saab ennetada või vähendada profülaktilise lokaalse kortikosteroidiga silmatilkade abil; aju ja väikeaju talitluse häired on tavaliselt pöörduvad, sealhulgas isiksuse muutused, unisus, krambid ja kooma; raske mao- ja sooletrakti haavandumine, sealhulgas *pneumatois cystoides intestinalis*, mille tõttu võib tekkida peritoniit, sepsis või maksaabstsess; kopsuturse, maksakahjustus suurenenud hüperbilirubineemiaga; soolenekroos ja nekrotiseeriv koliit.

Pärast CYTOSARi suurte annuste kasutamist on esinenud rasket ja mõnikord surmaga lõppevat kopsutoksilisust, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi ja kopsuturset. Ägedat respiratoorse distressi sündroomi, kiiresti süvenevat kopsuturset ja röntgenoloogiliselt väljendunud kardiomegaaliat on täheldatud pärast CYTOSARi eksperimentaalse suure annuse kasutamist taastekinud leukeemia ravis.

Luuüdi transplantaadi ettevalmistamisel kasutatud eksperimentaalsete CYTOSARi ja tsüklofosfamiidi suurte annuste kasutamise järgselt on kirjeldatud kardiomiopaatia ja letaalseid juhtusid. See võib sõltuda raviskeemist.

Ägeda mittelumfotsütaarse leukeemiaga täiskasvanud patsientidel on pärast CYTOSARi, daunorubiitsiini ja asparaginaasi suurte annuste koosmanustamist esinenud perifeerset motoorset ja sensorset neuropaatiat. Suurte CYTOSARi annustega ravitavaid patsiente tuleb jälgida neuropaatia tekkimise suhtes, sest pöördumatute neuroloogiliste kahjustuste vältimiseks võib vajalikuks osutuda annustamisskeemi muutmine.

Harvadel juhtudel on esinenud deskvamatsiooni põhjustavat rasket nahalöövet. Täielikku alopeetsiat esineb sagedamini CYTOSARi suurte annuste kasutamisel võrreldes standardrežiimi kasutamisega.

Pärast suurte annuste kiiret intravenoosset manustamist võib tekkida sageli tugev iiveldus ja patsient võib oksendada mitu tundi pärast manustamist. See probleem näib olevat vähem tõsisem siis, kui ravimit manustatakse infusioonina.

Tavapärased annustamisskeemid

Patsientidel, keda on ravitud CYTOSARi tavalise annuse ja teiste ravimite kombinatsiooniga, on täheldatud kõhu hellust (peritoniiti) ja positiivse peitevere testiga koliidi esinemist koos kaasneva neutropeenia ja trombotsütopeeniaga. Patsiendid on reageerinud mittekirurgilisele medikamentoossele ravile. Ägeda müeloidleukeemia (AML) diagnoosiga lastel, keda on ravitud intratekaalse ja intravenoosse CYTOSARi tavaannustega kombinatsioonis teiste ravimitega, on kirjeldatud hilist progresseeruvat ülenevat halvatus, mis on lõppenud surmaga.

Nende CYTOSARiga ravitavate patsientide puhul, kellel tekib "ägeda kõhu" pilt, ent kellel ei ole võimalik kindlalt diagnoosida kirurgilist haigust, on soovitatav rakendada põhjalikku konservatiivset ravi.

Maksa- ja/või neerufunktsioon

Oletatavasti muudab inimese maks olulise osa manustatud CYTOSARist kahjutuks. CYTOSARi suurte annuste kasutamisel on kesknärvisüsteemi toksilisuse tõenäosus suurem eriti neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsientidel. Häiritud maksa- või neerufunktsiooniga patsientidele tuleb ravimit manustada ettevaatusega ja soovitatavalt väiksemas annuses.

CYTOSAR ravi saavatel patsientidel tuleb perioodiliselt kontrollida luuüdi, maksa- ja neerufunktsiooni.

Närvisüsteem

Teatatud on peamiselt noorukitel esinenud tõsistest närvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete juhtudest, mis ulatusid peavalust kuni halvatus, kooma ja insuldilaadsete episoodideni. Nendele manustati tsütarabiini kombinatsioonis intratekaalse metotreksaadiga.

Tuumori lüüsi sündroom

Nagu teiste tsütotoksiliste ravimite puhul, võib ka CYTOSARi manustamine põhjustada kasvajaarakkude kiire lagunemise tõttu hüperurikeemiat. Kliinitsist peab jälgima patsiendi vere

kusihappesisaldust ning peab olema valmis lahendama võimalikku probleemi toetavate ja farmakoloogiliste meetoditega.

Pankreatiit

CYTOSARi ja teiste ravimite kombinatsiooni kasutamisel on täheldatud ägeda pankreatiidi tekkimist.

Immunosupressiivsed toimed / suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes

Elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine patsientidele, kes on immuunkompromiteeritud kemoterapeutiliste ravimite, sealhulgas CYTOSARi poolt, võib põhjustada raskeid või fataalseid infektsioone. CYTOSARi saavaid patsiente ei tohi vaktsineerida elusvaktsiiniga. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Bensüülalkoholi toksilisus

Lahustid, mis on pakendis koos CYTOSAR süstelahuse pulbriga, sisaldavad bensüülalkoholi.

Säilitusainet bensüülalkoholi on seostatud tõsiste kõrvaltoimetega, sealhulgas hingeldussündroom ja surm lastel. Kuigi selle ravimi normaalsete raviannustega viiakse kehasse suhteliselt väiksemaid bensüülalkoholi annuseid kui need annused, mida on seostatud hingeldussündroomiga, ei ole bensüülalkoholi toksilisust tekitav minimaalne kogus teada. Bensüülalkoholi toksilisuse risk sõltub manustamise kogusest ja maksa võimest detoksifitseerida ravim. Enneaegsetel ja väikse sünnikaaluga imikutel võib toksilisuse teke olla tõenäolisem. Imikutel ja kuni 3-aastastel lastel võib bensüülalkohol põhjustada toksilisi ja anafülatilisi reaktsioone. Kui tsütarabiini kasutatakse suurtes annustes ja intratekaalselt, ei tohi kasutada bensüülalkoholi sisaldavat lahustit. Lahustina võib kasutada säilitusainetevaba 0,9%-list naatriumkloriidi lahust (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsütarabiini kombineerimine teiste kasvajakasvatuste ning luuüdi supressiooni põhjustavate preparaatide ja kiiritusraviga suurendab mõningatel juhtudel nii preparaatide tsütotoksilist toimet kui immuunsüsteemi pärsitust.

Digoksiin

Patsientidel, kes on saanud keemiaravi tsüklofosfamiidi, vinkristiini ja prednisooniga kas koos tsütarabiini ja 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 kasutataval patsientidel soovitatav kontrollida digoksiini plasmakontsentratsiooni. Sellistel patsientidel võib kaaluda alternatiivset digoksiini kasutamist.

Gentamütsiin

Ühes *in vitro* koostoimete uuringus näidati tsütarabiini ja gentamütsiini vahel tsütarabiinist tingitud antagonistlikku toimet *K. pneumoniae* tüvede tundlikkuse suhtes. See uuring kinnitab, et nendel patsientidel, kes tsütarabiiniga ravi ajal saavad ravi gentamütsiiniga *K. pneumoniae* infektsioonide vastu, võib ebapiisava terapeutilise efekti tõttu olla näidustatud antibakteriaalse ravi ümberhindamine.

Fluorotsütosiin

Kliinilised andmed kinnitavad, et fluorotsütosiini tõhusus tsütarabiini kasutatavate patsientide ravis võib olla pärsitud. See võib olla tingitud konkureerivast inhibeerimisest ravimi haaramisel rakkude poolt.

Metotreksaat

Manustades tsütarabiini intravenoosselt ja samaaegselt metotreksaati intratekaalselt, võib suureneada tõsiste närvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete risk nagu peavalu, halvatus, kooma ja insuldilaadsed episoodid (vt lõk 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Uuringuid CYTOSARi kasutamise kohta rasedatel naistel pole läbi viidud. On teada, et CYTOSAR on mõningatele loomaliikidele teratogeense toimega (vt lõik 5.3). Käesoleva ravimi manustamine rasedatele või rasestumisvõimelistele naistele on lubatud vaid pärast hoolikat ema ja lapse terviseriski ning võimaliku kasu hindamist. Viljastumisvõimelisi naisi tuleb hoiatada, et nad ei rasestuks.

Emadel, kes raseduse ajal on kasutanud CYTOSARi (kas monoteerapiana või kombinatsioonis teiste ravimitega), on sündinud normaalsed lapsed; mõned neist lastest on olnud enneaegsed või väikese sünnikaaluga. Mõnesid neist normaalsest lastest jälgiti 6 nädala kuni 7 aasta pikkuse perioodi jooksul ja mingisuguseid kõrvalekaldeid ei täheldatud. Üks näiliselt normaalne laps suri 80 päeva vanuselt gastroenteriidi tagajärjel.

Esinenud on kaasasündinud anomaaliaid, eriti juhtudel, kui emale on CYTOSARi manustatud süsteemselt raseduse esimesel trimestril. Esinenud on käte ja jalgade distaalsete osade anomaaliaid, samuti jäsme- ja kõrvaanomaaliaid.

Vastsündinutel, kelle emadele on raseduse ajal manustatud CYTOSARi, on esinenud pantsütopeeniat, leukopeeniat, aneemiat, trombotsütopeeniat, elektrolüütide tasakaalu häireid, mööduvat eosinofiiliat, IgM-i suurenenud sisaldust ja hüperpüreksiat, sepsist ning surma. Samuti olid mõned neist lastest enneaegsed.

CYTOSARi kasutataval naistel on katkestatud meditsiininäidustustel rasedust (terapeutilised abordid). Looded on olnud enamasti normaalsed, kuid on esinenud ka suurenenud põrnaga looteid ja koorionikoest on leitud kromosoomi trisoomia C.

Et tsütotoksilise ravi kasutamise ajal on eriti esimese trimestri jooksul oht loote anomaaliat tekkeks, tuleb CYTOSAR ravi kasutada rasedaid ja rasestuda võivaid naisi teavitada võimalikest ohtudest lootele ning raseduse jätkamise otstarbekusest.

Kui ravi alustatakse raseduse teise või kolmanda trimestri ajal, on risk märgatavalt vähenenud. Kuigi nendel patsientidel, keda on ravitud selle preparaadiga ka raseduse kõigi kolme trimestri vältel, on sündinud normaalseid vastsündinuid, on soovitatav nende laste hilisem jälgimine.

Bensüülalkohol võib läbida platsentat (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas tsütarabiin eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima ning kuna tsütarabiinil võib rinnaga toidetaval imikul potentsiaalselt esile kutsuda tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või lõpetada ravimi manustamine, võttes arvesse preparaadi tähtsust emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CYTOSARi toimet autojuhtimisele või masinatega töötamisele ei ole süstemaatiliselt uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte (vt ka lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Kuna CYTOSAR on luuüdi supressiooni põhjustav aine, võivad selle manustamisel tekkida aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, megaloblastoos ning retiikulotsüütide arvu vähenemine. Nende reaktsioonide raskusaste sõltub annusest ja manustamisskeemist. Luuüdirakkude morfoloogias ja perifeerse vere äigepreparaatides võib esineda rakulisi muutusi.

5-päevase kestusega püsiinfusiooni või 50...600 mg/m² injektsioonide järgselt kujuneb kahefaasiline valgete vererakkude arvu vähenemine. Sõltumatult rakkude algarvust, annuste suuruselt ja annustamisskeemist, algab rakkude arvu esimene langus esimese 24 tunni jooksul ning saavutab madalaima punkti 7...9 päevaks. Sellele järgneb lühiajaline arvu suurenemine, mille maksimum jääb

ligikaudu 12.-le päevale. Teise ja tugevama languse madalaim punkt saabub 15...24 päeval. Seejärel toimub 10 päeva jooksul rakkude arvu kiire tõus üle algväärtuste. Trombotsüütide arvu langus on märkimisväärne alates 5.-st päevast ning selle madalpunkt saabub 12...15 päeva vahemikus. Seejärel toimub nende arvu kiire suurenemine 10 päeva jooksul üle algväärtuste.

Infektsioonid ja infestatsioonid

CYTOSARi kasutamisel monoteeraapiana või kombineerituna koos teiste immuunsüsteemi pärssivate preparaatidega, mis mõjustavad tsellulaarset või humoraalset immuunsust, võib põhjustada viiruslike, bakteriaalsete, seen-, parasitaarsete ja saprofüütsete infektsioonide teket ükskõik millises kehapiirkonnas. Need infektsioonid võivad olla kerged, kuid vahel ka rasked ja lõppeda surmaga.

Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused

CYTOSARi sündroom

CYTOSARi sündroomi iseloomustavad palavik, müalgia, luuvalud, mõnikord rinnavalud, makulopapuloosne lööve, konjunktiviit ja haigustunne. Tavaliselt tekib see sündroom 6...12 tundi pärast preparaadi manustamist. On näidatud, et selle sündroomi profülaktikas ja ravis on saadud häid tulemusi kortikosteroididega. Kui selle sündroomi sümptomid on arvatud ravitavateks, tuleks manustada kortikosteroide ning ühtlasi jätkata ka ravimist CYTOSARiga.

Teatatud kõrvaltoimed on allpool loetletud MedRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduste alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimete tabel

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Sepsis, kopsupõletik, infektsioon ^a
Teadmata	Süstekohta tselluliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Luuüdi puudulikkus, trombotsütopeenia, aneemia, megaloblastiline aneemia, leukopeenia, retikulotsüütide arvu vähenemine
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon, allergiline turse
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Teadmata	Söögiisu langus
Närvisüsteemi häired	
Teadmata	Neurotoksilisus, neuriit, pearinglus, peavalu
Silma kahjustused	
Teadmata	Konjunktiviit ^b
Südame häired	
Teadmata	Perikardiit
Vaskulaarsed häired	
Teadmata	Tromboflebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Teadmata	Düspnoe, orofarüingealne valu

Kõrvaltoimete tabel

Seedetrakti häired	
Väga sage	Stomatiit, suuhaavandid, anaalhaavand, analpiirkonna põletik, diarröa, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Teadmata	Pankreatiit, söögitoruhaavand, ösofagiit
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	Maksafunktsiooni häire
Teadmata	Ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Alopeetsia, lööve
Sage	Nahahaavand
Teadmata	Palmaarne-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, urtikaaria, pruritus, tედretähed
Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused	
Väga sage	Tsütarabiini sündroom
Neerude ja kuseteede häired	
Teadmata	Neerukahjustus, uriinipeetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Pürektsia
Teadmata	Valu rinnus, süstekoha reaktsioon ^c
Uuringud	
Väga sage	Kõrvalekalded luuüdi biopsias, vere äigepreparaadi kõrvalekalded
^a Võib esineda kergel kujul, kuid võib olla ka raske ning mõnel juhul lõppeda surmaga.	
^b Võib avalduda koos lööbega ja ravi korral suurte annustega on võimalik hemorraagilise vormi esinemine.	
^c Nahaaluskoe valu ja põletik süstekohas.	

Järgmises tabelis on suurte annustega ravimise (vt ka lõik 4.4) korral esinenud kõrvaltoimed:

Kõrvaltoimed (Ravi suurte annustega)

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Teadmata	Maksa abstsess
Psühhiaatrilised häired	
Teadmata	Isiksuse muutused ^a
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Tserebraalsed häired, tserebellaarsed häired, somnolentsus
Teadmata	Kooma, krampid, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia
Silma kahjustused	
Väga sage	Sarvkesta kahjustus
Südame häired	
Teadmata	Kardiomiopaatia ^b
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuturse

Seedetrakti häired	
Sage	Nekrotiseeriv koliit
Teadmata	Gastrointestinaalne haavandumine, seedetrakti haavand, intestinaalne pneumatoos, peritoniit
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Maksakahjustus, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Naha eksfoliatsioon
^a Isiksuse muutustest teatati seoses aju- ja väikeaju funktsioonihäirega.	
^b Surmaga lõppenud.	

Muud kõrvaltoimed

CYTOSARi eksperimentaalse keskmise annuse (1 g/m²) monoteerapiaga või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega (meta-AMSA, daunorubiin, etoposiid) ravitud patsientidel on esinenud selge põhjusega difuusset interstitsiaalset pneumooniiti, mis võib olla seotud CYTOSAR raviga.

Ägedat respiratoorse distressi sündroomi, kiiresti süvenevat kopsuturset ja röntgenoloogiliselt väljendunud kardiomegaaliat on täheldatud pärast CYTOSARi eksperimentaalse suure annuse kasutamist taastekinud leukeemia ravis; teatud on ka surmast.

Intratekaalne kasutamine

Sagedamini täheldatud reaktsioonideks intratekaalse manustamise järgselt olid iiveldus, oksendamine ja palavik. Need reaktsioonid olid kerged ning möödusid iseenesest. Täheldatud on parapleegiat. Kirjeldatud on nekrotiseeriva leukoentsefalopaatia juhtusid nii krampidega kui ka ilma; mõnedel juhtudel on patsiente ravitud intratekaalse metotreksaadi ja/või hüdrokortisooniga, samuti kesknärvisüsteemi kiiritusega. Täheldatud on isoleeritud neurotoksilisi toimeid. Kahel patsiendil, kellel haiguse remissiooni saavutamiseks kasutati kombinatsioonravi süsteemsest kemoteerapiast, profülaktilisest kesknärvisüsteemi kiiritamisest ning intratekaalsest CYTOSARist, tekkis täielik nägemiskaotus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

CYTOSARi üleannustamise juhiks antidooti ei ole. Annused 4,5 g/m², mida manustati intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul iga 12 tunni järel (kokku 12 annust), põhjustasid kesknärvisüsteemi pöördumatut toksilisust ja surmajuhtude olulist sagenemist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Pürimidiini analoogid, ATC-kood: L01BC01

Tsütarabiin on antimetaboliit. Kuigi ravimi toimemehhanism ei ole lõplikult välja uuritud, näib, et see preparaat toimib üle DNA polümeraasi inhibeerimise. Samuti on täheldatud tsütarabiini inkorporeerumist DNA-sse ja RNA-sse piiratud, aga märkimisväärses ulatuses.

Tsütarabiini kasutatakse ennekõike remissiooni indutseerimiseks ja selle säilitamiseks ägeda müeloidise leukeemia korral täiskasvanutel. Samuti on leitud, et tsütarabiini saab kasutada ka teiste leukeemiate raviks täiskasvanutele ja lastel, nt äge lümfoidne leukeemia, krooniline müeloidne leukeemia (blastiline faas).

Tsütarabiini võib kasutada monoterapiiana või kombineeritud ravirežiimides koos teiste kasvajatevastaste preparaatidega. Parimaid tulemusi on saavutatud kombinatsiooniterapiaga. Tsütarabiiniga indutseeritud remissioonid, millele ei ole järgnenud säilitusravi, on jäänud kestuselt lühikesteks. Eksperimentaalselt on CYTOSARi kasutatud erinevate kasvajaliste haiguste ravimiseks. Üldiselt on kasu saanud ka vähesed soliidkasvajatega patsiendid.

Mitte-Hodgkini lümfoomiga lapsed on paranenud kombinatsiooniravi programmide abil, millesse kuulus ka tsütarabiin.

On näidatud, et tsütarabiinon suurtes annustes manustatuna (2...3 g/m² 1...3 tunni kestval intravenoosel infusioonil iga 12 tunni järel 2...6 päeva jooksul) koos täiendavate kasvajavastaste kemoterapeutiliste ravimitega või ilma nendeta efektiivne madala riskiga leukeemia, ravile halvasti alluva leukeemia ja taastunud ägeda leukeemia ravis. Tsütarabiini on kasutatud nii monoterapiiana, kui ka kombineeritult teiste preparaatidega (metotreksaat, hüdrokortisoonnatriumi suksinaat) intratekaalselt leukeemia meningeaalsete vormide raviks ja profülaktikaks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsütarabiin ei ole suukaudsel manustamisel toimiv, suukaudselt manustatud annusest imendub seedetraktist alla 20%.

Kestva intravenoosse infusiooniga saadakse suhteliselt konstantne preparaadi kontsentratsioon vereplasmas. Pärast subkutaanset või intramuskulaarset manustamist saadi radioaktiivselt märgistatud tsütarabiini maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas umbes 20...60 minutit pärast süstimist ning see oli märkimisväärselt madalam kui pärast intravenooset manustamist. Patsientidel, kellele manustati tsütarabiini sama suures annuses, esines suuri erinevusi tsütarabiini plasmakontsentratsioonide osas. Mõningad uuringud näitavad, et see varieeruvus on vastavuses kliinilise vastusega. Hematoloogilise remissiooni saavutamise võimalused on head kõrgete kontsentratsioonide korral.

Jaotumine

Terapeutilistesse piiridesse (0,005...1,0 mg/l) jäävate kontsentratsioonide korral vereplasmas on tsütarabiin seondunud vereplasma valkudega 13,3% ulatuses. Valkudega seondunud preparaadi osakaal oli sõltuvuses preparaadi kontsentratsioonist terapeutilises vahemikus.

Pärast tsütarabiini manustamist eksperimentaalsetes annustes 2 või 3 g/m² intravenooselt iga 12 tunni järel, demonstreeriti preparaadi tungimist kõrgetes kontsentratsioonides kesknärvisüsteemi. Selles suurusjärgus annuste kasutamine võimaldab täielikumat tsütarabiini jaotumist kõvakelme ja arahnoiidkelme ning arvatavasti ka aju parenhüümi vahel, kui intratekaalselt manustatud standardsed annused. Nendel patsientidel, kellele manustati ravimit kestvalt subkutaanselt või kestva intravenoosse infusioonina, ei varieerunud kontsentratsioonid tserebrospinaalvedelikus manustamise sagedusest sõltuvalt.

Biotransformatsioon

Tsütarabiini metaboliseerivad deoksütsütidinikinaas ja teised nukleotiidikinaasid nukleotiidtrifosfaadiks, mis on tõhus DNA polümeraasi inhibiitor. Tsütarabiin muundub toimivaks ravimiks fosforüleerimise tulemusel leukeemilistes blastakkudes ja normaalses lüüdis. Tsütidiini deaminaas deamineerib tsütarabiini kiiresti inaktiivseks metaboliidiks, uratsiilarabinosiidiks (1-β-D-arabiinofuranosüüluratsiiliks). See protsess leiab aset peamiselt maksas, aga väiksemas ulatuses toimub see ka veres ning teistes kudedes. Tundub olevat nii, et oluliseks faktoriks, mis määrab rakkude tundlikkuse ja resistentsuse tsütarabiini suhtes, on kinaaside ja deaminaaside vaheline tasakaal antud rakus.

Eritumine

Pärast tsütarabiini kiiret intravenooset infusiooni jaotub toimeaine vereplasmast kahefaasiselt. Initsiaalse jaotumisfaasi poolväärtusaeg on ligikaudu 10 minutit ning sellele järgneb sekundaarne eliminatsioonifaas, mille poolväärtusaeg on umbes 1...3 tundi. 24 tunni jooksul võib uriinist leida 80%

radioaktiivselt märgistatud ainest ning ligikaudu 90% sellest on eritunud 1-β-D-arabiinofuranosüüluratsiilina.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsütarabiini peamine annust piirav toksilisuse näht, mida on täheldatud kõikidel uuritud liikidel, on müelosupressioon, mis avaldub megaloblastoosi, retikulotsütopeenia, leukopeenia ja trombotsütopeeniana. Teised sihtmärkorganid on maks, neer ja aju. Tsütarabiin on põhjustanud ulatuslikke kromosoomikahjustusi, sealhulgas kromatiinide katkemist, samuti näriliste kultuurakkude maliigset transformatsiooni.

Tsütarabiin on embrüotoksiline ja teratogeenne ning kutsus erinevatel liikidel esile peri- ja postnataalset toksilisust. Ametlikke fertiilsusuuringuid ei ole avaldatud, kuid pärast tsütarabiini manustamist hiirtele täheldati seemneraku pea kõrvalekaldeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstelahuse pulber: vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

Lahusti: bensüülalkohol, süstevesi.

6.2 Sobimatus

On teada, et CYTOSAR ei sobi füüsikaliselt hepariini, insuliini, 5-fluorouratsiili, oksatsilliini, penitsilliin G ja metüülprednisoloonnaatriumi suksinaadiga.

CYTOSARi ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 4.2. Sobivus tuleb kindlaks teha enne segamist ükskõik milliste teiste ainetega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstelahuse pulber: 5 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist vastavalt juhiste:

CYTOSAR, 100 mg ja 500 mg süstelahuse pulber ja lahusti:

Valmislahuse keemilist ja füüsikalist kasutusstabiilsust on näidatud 4 päeva jooksul külmkapis (2°C...8°C) ja 24 tunni jooksul temperatuuril 30°C.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks valmistatud lahust kasutada viivitamatult. Kui lahust ei kasutata viivitamatult, on säilitusaeg ja –tingimused kasutaja vastutusel ning ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

CYTOSAR, 1000 mg süstelahuse pulber:

CYTOSAR 1000 mg pakend ei ole varustatud lahustiga ning seetõttu pole valmislahuse kasutusstabiilsust näitavad andmed saadaval.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks valmistatud lahust kasutada viivitamatult. Kui lahust ei kasutata viivitamatult, on säilitusaeg ja –tingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Süstelahuse pulber: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahustatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

CYTOSAR, 100 mg süstelahuse pulber ja lahusti:

Süstelahuse pulber viaalis:

I tüüpi värvitu klaasviaal, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja alumiiniumist rõnga ja polüpropüleenist kettaga (ärapööratav). 1 viaal pakendis.

Lahusti:

5 ml I tüüpi värvitu klaasampull.

CYTOSAR, 500 mg süstelahuse pulber ja lahusti:

Süstelahuse pulber viaalis:

I tüüpi värvitu klaasviaal, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja alumiiniumist rõnga ja polüpropüleenist kettaga (ärapööratav). 1 viaal pakendis.

Lahusti:

10 ml I tüüpi värvitu klaasampull.

CYTOSAR, 1000 mg süstelahuse pulber

Süstelahuse pulber viaalis:

I tüüpi värvitu klaasviaal, mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja alumiiniumist rõnga ja polüpropüleenist kettaga (ärapööratav). 1 viaal pakendis.

CYTOSAR 1000 mg pakend on mõeldud ennekõike üksikannuse pakenditena ravimiseks löökannustega. Bakteritevastast säilitusainet sisaldavat lahustit tuleks nende toodete lahustamiseks kasutada ennekõike siis, kui neid ravimeid manustatakse mitme annusena.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine

CYTOSARist tuleks lahus valmistada üksikannusena kasutamiseks. Kui preparaati kasutatakse mitme annuse manustamiseks, peab lahusti sisaldama säilitusainet, va intratekaalse manustamisviisi korral. CYTOSARi steriilset pulbrit saab lahustada süstevees, 0,9% naatriumkloriidi lahuses ja 5% glükoosi lahuses (nii säilitusainetega kui ka ilma).

Intratekaalseks manustamiseks on soovitatav kasutada ilma säilitusaineteta 0,9% naatriumkloriidi lahust, mitte CYTOSAR 100 mg pakendis olevat lahustit. Maksimaalne kontsentratsioon, mille võib pärast CYTOSARi lahuse valmistamist saada, on 100 mg/ml. Selleks, et saada lahuse kontsentratsiooniks täpselt 100 mg/ml, tuleks pulbrile lisada järgnevad vedelikumahud:

Lisatavad ml-d	CYTOSAR
4,7 ml	500 mg
9,5 ml	1 g
18,7 ml	2 g

Oluline! Ampullide avamiseks ei ole vaja kasutada ampulliviili. Ampulli kael on murdepunkti kohalt eelnevalt viilitud. Värviline punkt ampulli kaelal aitab selles suhtes orienteeruda. Võtke ampull kätte, hoides värvilist punkti enda poole. Ampull avaneb kergesti, kui te asetate pöidla värvilisele punktile ning vajutate kergelt allapoole.

Kasutamishüvend

100 mg süstelahusepulber on ette nähtud intravenosseks, intratekaalseks ja subkutaaneks manustamiseks, 500 mg ja 1 g süstelahusepulber on intravenosseks manustamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBRID

CYTOSAR, 100 mg süstelahuse pulber ja lahusti	055494
CYTOSAR, 500 mg süstelahuse pulber ja lahusti	055594
CYTOSAR, 1000 mg süstelahuse pulber	055694

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.02.2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014