

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYTARABINE DBL 1 g / 10 ml Enjektabl Solüsyon

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 10 ml.lik flakonda

Sitarabin 1000.0 mg

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CYTARABINE DBL 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)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Remisyon indüksiyonu:

Remisyon indüksiyonu için konvansiyonel dozlar; günde 100-200mg /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 -200mg/m² dir. 4 hafta arayla 5 gün boyunca veya haftada bir defa, hızlı intravenöz veya subkutan enjeksiyon olarak uygulanır.

Non-Hodgkin lenfoma tedavisi:

Yetişkinlerde bu endikasyon için polikemoterapi programları kullanılır. Çocuklarda bu endikasyonda CYTARABINE DBL 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 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:

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

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

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

Bir infüzyon hazırlanırken CYTARABINE DBL % 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği durumunda dozun azaltılması gerekebilir. Kreatinin klirensi 60 ml/dakikadan 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.

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYTARABINE DBL 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.

CYTARABINE DBL, akut ve/veya ağır enfeksiyonlu hastalara uygulanmamalıdır.

CYTARABINE DBL'nin 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 karaciğer 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.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer onkolojik ajanlarla tedavi, miyelosupresif ilaçlar veya radyasyon tedavisi, bu ilaçların immünosupresif 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 gentamisinin 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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Cinsel olarak aktif tüm kadın ve erkek hastalar CYTARABINE DBL tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 6. aya kadar uygun doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

CYTARABINE DBL tedavisi geri dönüşümsüz infertiliteye neden olabileceğinden erkek hastalar tedavi öncesinde sperm korunmasıyla ilgili bilgi almalıdırlar.

Gebelik dönemi:

Sitarabin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. CYTARABINE DBL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

CYTARABINE DBL tedavisi süresince anne sütü verilmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Sitarabin geri dönüşümsüz infertiliteye neden olabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CYTARABINE DBL 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 ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek $< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki veriler tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Sepsis, immünosupresyon.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sitarabin (Ara-C) sendromu; tedaviye başladıktan 6-12 saat sonra ateş, miyalji, kemik ağrısı, nedeni bilinmeyen göğüs ağrısı, eksanlem, 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 neden olan bir anafilaksi vakası rapor edilmiştir. Bu vaka sitarabinin intravenöz uygulanmasından hemen sonra oluşmuştur.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Yüksek dozaj durumunda, bilinç seviyesinde azalma, disartri, nistagmus, baş ağrısı, nevrit ile serebellar veya serebral toksisite.

Metotreksat gibi merkezi sinir sistemine toksik etki gösteren diğer tedavilerle kombine edildiği zaman MSS toksisitesi görülebilir.

Göz hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Perikardit, göğüs ağrısı

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

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: Özofajeal ülserasyon, pnömatoz 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, hiperürisemi.

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 (pirimidin analogu)

ATC kodu: L01BC01

CYTARABINE DBL'in 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 trifosfata (ara-CTP) dönüşür. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla 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. 0.005-1 mg /ml 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 deoksitidin 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 değişmemiş 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 güvenilirlik 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 ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su k.m.

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

18 ay.

Kullanımda kimyasal ve fiziksel stabilite, oda sıcaklığında 7 güne kadar kanıtlanmıştır. Seyreltikten sonra 2-8 °C'de 24 saate kadar saklanabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

CYTARABINE DBL 100mg/ml; 10 flakonluk ambalajlarda.

CYTARABINE DBL 1000mg/ 10ml; 1 flakonluk ambalajlarda.

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.

Eğer düşük ısıya maruz kalmaktan dolayı bir çökelti meydana gelirse, 30 dakikadan uzun olmamak kaydıyla flakonun doğrudan ateşe maruz bırakmadan 55°C'ye getirilmiş su banyosunda ısıtınız ve çökelti eriyene kadar flakonun sallayınız. Kullanmadan önce soğuması için bekleyiniz. Bu şekilde eritilmiş flakonun daha sonra kullanım için saklamayınız.

% 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.

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 Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: Orna İlaç Tekstil Kimyevi Maddeler Sanayi ve Dış Ticaret Ltd. Şti.

Adresi: Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabeyi Sok.

Arın İş Merkezi No:9/4-5-6 Kavacık-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

CYTARABINE DBL 100mg/ml Enjektabl Solüsyon: 20.08.1999-106/91

CYTARABINE DBL 1000mg/ 10ml Enjektabl Solüsyon: 21.07.1999- 106/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 21.7.1999 – 106/26

CYTARABINE DBL 100mg/ml Enjektabl Solüsyon: 20.08.1999

CYTARABINE DBL 1000mg/ 10ml Enjektabl Solüsyon: 21.07.1999

Ruhsat yenileme tarihi:

CYTARABINE DBL 100mg/ml Enjektabl Solüsyon: 08/2004

CYTARABINE DBL 1000mg/ 10ml Enjektabl Solüsyon: 07/2004

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ