

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYTU 1000 mg/ 10 ml enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Her 10 ml'lik çözelti;
Sitarabin 1000 mg
(CYTU her 1 ml'lik çözelti içerisinde 100 mg sitarabin içerir.)

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

CYTU 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)

CYTU merkezi sinir sistemindeki lösemilerin tedavisi ve profilaksi amaçlı tek başına veya metotreksat ve kortikosteroidlerle kombine halde uygulanabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Remisyon indüksiyonu:

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

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



Remisyon idamesi:

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

Non-Hodgkin lenfoma tedavisi:

Yetişkinlerde bu endikasyon için polikemoterapi programları kullanılır. Çocuklarda bu endikasyonda 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 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 hipertonisitesi 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 60ml/dak.'dan düşürse 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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hematolojik etkiler

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

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

İlaç kaynaklı kemik iliği depresyonu trombosit sayısının <50,000 ya da polimorfonükleer hücre sayısının <1,000/mm³ olmasına yol açırsa, tedavi kesilmeli ya da değiştirilmelidir. İlaç uygulamasının durdurulmasından sonra da periferik kandaki şekilli element sayısında düşüş



olabilir, ilaçsız 5-7 günden sonra en düşük seviyesine ulaşır. Kemik iliği düzelmesine ilişkin açık belirtiler olması halinde (ardışık kemik iliği testlerinde) gerektiğinde tedaviye tekrar başlanabilir. “Normal” periferik kan değerlerine ulaşılan kadar ilaç uygulanmayan hastalar için izlem gerekmez.

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

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

Tümör lizis sendromu

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

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

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

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

Yüksek doz tedavisi

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

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

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



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

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

Konvansiyonel doz rejimi

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

Akut miyeloid lösemi hastası çocuklarda diğeri ilaçlarla kombinasyon halinde konvansiyonel sitarabin dozlarının intratekal ve intravenöz uygulaması ardından gecikmiş progresif, artan ve fatal paraliz bildirilmiştir.

Hepatik ve renal fonksiyon

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

Hastada sitarabin kullanırken kemik iliğı, karaciğeri ve böbrek periyodik fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Sitarabin esas olarak karaciğerde metabolize olduğundan karaciğeri hasarında güçlü bir etkisi olabilir. Ayrıca, böbrek yetmezliğinde de artmış etkisi görölmüştür. Renal ve/veya hepatik yetmezlik olgularında doz, izlenen kan düzeyine göre ayarlanmalıdır. Özellikle hepatik ve/veya renal fonksiyonu azalmış hastalarda, yüksek doz sitarabin ile tedaviden sonra MSS toksisite riski artmıştır. Karaciğeri ve böbrek fonksiyonları ve kan ürik asit düzeyi düzenli olarak izlenmelidir. Önceden hepatik yetmezliği olan hastalarda özellikle yüksek dozlarda sitarabin yalnızca sıkı bir risk yarar analizi ardından ve dikkatle kullanılmalıdır.

Kemik iliğı transplantasyonu için hazırlık olarak siklofosfamid ile kombine halde deneysel yüksek doz sitarabin tedavileri ardından öölümle sonlanan kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir.

Bolca sıvı alınması gereklidir.

60 yaşın üzerindeki hastalara yüksek doz sitarabin tedavisi yalnızca ayrıntılı bir risk yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır.

Kontraseptif önlemler:

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

Tedavi sonrasında çocuk sahibi olmak isteyenlerin mutlaka genetik danışmanlık alması önerilir.



Şiddetli gastrintestinal istenmeyen etkiler için antiemetik ve diğer destek tedaviler gereklidir.

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

Yüksek doz tedavilerinde göz ile ilgili komplikasyonların önlenmesi için gözler düzenli olarak yıkanmalıdır.

Şiddetli kemik iliği depresyonu olgularında hastalar steril izolasyon odasına nakledilmelidir.

İmmunosupresif etkiler/artmış enfeksiyon yatkınlığı

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

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

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

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

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

Sitarabin teratojenik ve mutajenik bir maddedir.

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

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

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

Eş zamanlı fenitoin ve CYTU kullanan hastalar düzenli olarak fenitoin kan düzeyinin yükselmemesi için kontrol edilmelidir.



Pankreatit

Sitarabin kullanımında pankreatit olguları gözlemlenmiştir.

Nöroloji

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

Çocuklar ve adölesanlar

İnfanlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

5-Florositozin

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

Kardiyak Glikozitleri

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

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

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

Antienfektif Ajanlar

Gentamisin ve sitarabin ile yürütülen bir *in vitro* etkileşim çalışması *K.pneumonia* suşuna duyarlılık açısından sitarabin ile ilişkili antagonizm göstermiştir. Sitarabin uygulanırken *K.*



Pneumoniae enfeksiyonu için gentamisin kullanan hastalarda gentamisine hızlı yanıt alınamaması antibakteriyel tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmiştir.

Metotreksat

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

Gebelikte CYTU anneye olan yararın fetus için yarattığı riske dikkatlice bakılmasıyla özellikle katı bir endikasyonla uygulanmalıdır.

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



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

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

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

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

Laktasyon dönemi

CYTU tedavisi başlamadan önce anne sütü verilmesi kesilmelidir.

CYTU tedavisi süresince anne sütü verilmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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



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

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

Kortikosteroidler bu sendromun tedavisinde ve önlenmesinde yararlı bulunmuştur.

Semptomlar tedaviyi doğrulayacak kadar ciddi ise hem kortikosteroidler hem de sitarabin tedavisine devam edilmesi düşünülebilir.

İstenmeyen etkiler görülme sıklıklarına göre aşağıdaki şekilde sıralanmıştır: .

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Tüm vücuttaki viral, bakteriyel, fungal veya saprofitik enfeksiyonlar, sitarabinin yalnız veya diğer immünsupresan etkin maddeler ile kombine kullanımı ile ilişkili olabilir (hücrel veya humoral savunmayı etkileyen dozlarda). Bu enfeksiyonlar hafif olabilir ancak şiddetli ve nadiren ölümcül de olabilir.

Çok yaygın: Sepsis (immünosupresyon), pnömoni, enfeksiyon

Bilinmiyor: Enfeksiyon bölgesinde selülit, karaciğer apsisi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

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

Yüksek doz tedavi belirgin miyelotoksisite ile ilişkilidir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Neoplastik hücrelerin hızlı parçalanmasının bir sonucu olarak hiperürisemi, anoreksi
Diğer sitostatikler gibi sitarabin hücre yıkımı nedeniyle uygun önlemler alınmasını gerektiren hipokalsemi ve sekonder hiperürisemiye yol açabilir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Merkezi sinir sistemi hastalıkları çoğunlukla yüksek doz tedavide gözlenmiştir. Toplam 36 mg sitarabin/m²'lik dozun altındaki dozlarda merkezi sinir sistemi toksisitesi seyrek. Predispozan faktörler yaş, renal ve hepatik yetmezlik, önceki merkezi sinir sistemi tedavisi (radyasyon) ve alkol kullanımıdır. Merkezi sinir sistemi hastalıkları çoğunlukla geri dönüşlüdür.

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

Yaygın olmayan: Periferik nöropati

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



Göz hastalıkları

Çok yaygın: Konjunktivit (yüksek doz tedavisinde)

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

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

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

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Akut perikardit

Çok seyrek: Miyokard hasarı, geçici kalp ritim bozuklukları

Bilinmiyor: Sinüs bradikardisi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Dispne, boğaz ağrısı

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

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

Gastrointestinal hastalıklar:

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

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

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

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:

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

Çok seyrek: Hepatomegali

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

Bilinmiyor: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Döküntü

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

Yüksek dozda ekfoliyatif dermatit ve alopesi ortaya çıkabilir.

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



Yaygın olmayan: Lentigo, Deri ülseri, pruritus, ellerde avuç içinde ve ayak tabanlarında yanma ağrısı
Çok seyrek: Nötrofilik ekrin hidradenit
Bilinmiyor: Palmar-plantar eritrodisestezi

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Yüksek doz sitarabin uygulamalarını takiben miyalji, ve/veya artralji gözlenmiştir.
Çok seyrek: Rabdomiyoliz başlangıcı tanımlanmıştır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: İdrar bozuklukları, böbrek fonksiyonunda azalma
Yüksek doz sitarabin kullanan hastaların %5–20'sinde plazma kreatinin artışı gözlenmiştir fakat nedensel bir ilişki kanıtlanamamıştır.
Yaygın hücre dejenerasyonunda ürik asit nefropatisini önlemek için önlemler alınmalıdır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Boğaz inflamasyonu, alerjik ödem, gonad disfonksiyonu, göğüs ağrısı, assit, immüno-supresyon, sepsis, tromboflebit ve hemoraji, enjeksiyon yerinde tromboflebit.
Yüksek doz sitarabin verilen hastaların %20-50'sinde ateş görülür.
Çok seyrek: Erken alerjik reaksiyonlar (ürtiker, anafilaksi) çok seyrekler. Akut kardiyak arrest ve resüsitasyon gerekliliğine yol açan bir anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Bu durum intravenöz sitarabin uygulamasının hemen ardından gelişmiştir.
Yüksek doz sitarabin kullanan hastalarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu bildirilmiştir.

Sitarabin (Ara-C) sendromu

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

Yüksek doz sitarabin tedavisinde konvansiyonel doz ile gözlenmeyen istenmeyen etkiler:

Hematolojik toksisite

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

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



Kornea ve konjunktiva toksisitesi

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

Solunum, torasik bozukluklar ve mediastinal hastalıklar

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

Diğer

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

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

Amenore ve azoospermi (Bkz. Bölüm 4.6).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Entoksikasyon semptomları

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

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



12 saat ara ile 4.5 g/m² dozun 12 kez intravenöz infüzyonu geri dönüşsüz ve fatal merkezi sinir sistemi toksisitesine yol açmaktadır.

Entoksikasyon tedavisi

Sitarabinin bilinen bir antidotu yoktur.

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, antimetabolitler, pirimidin analogları

ATC kodu: L01BC01

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sitarabin farmakokinetik özellikleri, yüksek su veya düşük lipid çözünürlüğü ile belirlenir. Sitarabin kan düzeylerinin kinetiği, tekrarlayan uygulamadan sonra bile sabit kalır ve kortikosteroidlerden ve diğer sitostatiklerden etkilenmez.



IV infüzyon durumunda 30-60 dakika sonra sabit, doza bağlı kan seviyelerine ulaşılır. Subkutan uygulamayı takiben, doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 20-60 dakika sonra ulaşır. Karşılaştırılabilir dozda, IV uygulamadan sonra elde edilebilecek plazma seviyelerinin açıkça altındadırlar.

Dağılım:

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

0,005-1 mg/l konsantrasyonlarda plazma proteinlerinde bağlanma oranı düşüktür (%13,3). Bağlanan ilaç yüzdesi belirtilen sınırlar içerisinde konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

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

Sitarabin lösemik blast hücrelerde ve sağlıklı kemik iliğinde fosforilasyon yoluyla deoksisitidin kinaz ve diğer nükleotidazlar vasıtasıyla hızla aktif formuna dönüşür (sitarabin-5 trifosfat). İnaktif bileşik 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.

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

Serebrospinal sıvıda IV uygulamayı takiben sitarabin konsantrasyonları genellikle kan plazmasının %40'ı kadardır.



Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Subkronik ve Kronik Toksikite

Hayvan testleri sırasında, subkronik toksisitede esas olarak kan sayımı değişiklikleri ile kemik iliği depresyonu ve bağırsak mukozasında hasar gözlenmiştir. Sitarabin kaynaklı kronik toksisite ile ilgili hiçbir çalışma yoktur.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyel

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

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

Üreme Toksikitesi

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogol 400

Trometamol

Enjeksiyonluk su

Nitrojen

6.2 Geçimsizlikler

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

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

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

Buzdolabında saklanmamalı veya dondurulmamalıdır.



Seyreltme sonrası stabilite:

%0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik dekstroze 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 arasında 24 saatten veya 25°C altında 12 saatten daha uzun süre saklanmamalıdır.

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

Sitarabin infüzyon için %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi veya %5'lik dekstroze çözeltisi 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.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Gebze OSB2 Mah. 1700.sok.
No:1703/2 Çayirova Kocaeli
Telefon: 0850 250 66 56

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

