

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cytarabin Accord 100 mg/ml
Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 mg Cytarabin.

Jede 1-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Cytarabin.

Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Cytarabin.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 1 g Cytarabin.

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 2 g Cytarabin.

Jede 40-ml-Durchstechflasche enthält 4 g Cytarabin.

Jede 50-ml-Durchstechflasche enthält 5 g Cytarabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Das Arzneimittel ist eine durchsichtige, farblose Lösung, die praktisch partikel-frei ist.

pH: 7,0 – 9,5.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen und zur Behandlung anderer akuter Leukämien bei Erwachsenen und Kindern.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Behandlung mit Cytarabin soll von oder unter Aufsicht und Beratung von einem in der Behandlung mit Zytostatika sehr erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Es können nur allgemeine Empfehlungen gegeben werden, da akute Leukämie heute fast ausschließlich mit einer Kombination verschiedener Zytostatika behandelt wird.

Die Dosisempfehlungen werden auf Grundlage des Körpergewichts (mg/kg) oder auf Grundlage der Körperoberfläche (mg/m²) gegeben.

Die Dosierungsempfehlungen können mittels Nomogrammen vom Körpergewicht in Körperoberfläche umgewandelt werden.

1. Remissionsinduktion:

Dosierung und Behandlungsplan für die Induktionstherapie hängen vom verwendeten Behandlungsschema ab.

a) Dauerbehandlung:

Bei der Dauerbehandlung zur Remissionsinduktion kommen die folgenden Dosierungen zum Einsatz:

i) Rasche Injektion - 2 mg/kg/Tag ist eine sinnvolle Anfangsdosis. Diese wird 10 Tage lang verabreicht. Die Blutwerte sind täglich zu kontrollieren. Falls keine antileukämische Wirkung zu beobachten ist und keine offensichtliche Toxizität auftritt, ist die Dosis auf 4 mg/kg/Tag zu erhöhen und so lange weiter zu verabreichen, bis entweder ein therapeutisches Ansprechen zu beobachten ist oder eine Toxizität auftritt. Bei fast allen Patienten können mit diesen Dosen schließlich toxische Wirkungen herbeigeführt werden.

ii) 0,5 bis 1,0 mg/kg/Tag kann in einer Infusion mit bis zu 24-stündiger Dauer verabreicht werden. Die Ergebnisse der einstündigen Infusionen waren bei den meisten Patienten zufriedenstellend. Nach 10 Tagen kann diese tägliche Anfangsdosis auf 2 mg/kg/Tag erhöht werden (falls noch keine Toxizität zu beobachten ist). Dies ist fortzusetzen, bis eine Toxizität zu beobachten ist bzw. bis die Remission eintritt.

b) Intermittierende Behandlung:

Bei der intermittierenden Behandlung zur Remissionsinduktion kommen die folgenden Dosierungen zum Einsatz:

i) 3 bis 5 mg/kg/Tag werden an jedem von fünf aufeinanderfolgenden Tagen intravenös verabreicht. Nach einer zwei- bis neuntägigen Ruhephase wird ein weiterer Zyklus verabreicht. Dies ist fortzusetzen, bis ein Ansprechen oder eine Toxizität zu beobachten ist.

Die ersten Anzeichen einer Knochenmarksverbesserung wurden 7 bis 64 Tage (im Mittel 28 Tage) nach Therapiebeginn festgestellt.

Wenn Patienten nach einem angemessenen Versuch weder eine Toxizität zeigen noch eine Remission eintritt, ist im Allgemeinen eine vorsichtige Verabreichung höherer Dosen angezeigt. In der Regel ist zu beobachten, dass Patienten die höheren Dosen eher bei rascher intravenöser Injektion vertragen als bei langsamer Infusion. Dieser Unterschied ist auf die rasche Metabolisierung von Cytarabin und die sich daraus ergebende kurze Wirkdauer der hohen Dosis zurückzuführen.

ii) Cytarabin 100-200 mg/m²/24 Stunden als Dauerinfusion über 5-7 Tage entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika wie z. B. Anthrazyklin. Bis zum Eintritt einer Remission oder einer nicht tolerierbaren Toxizität können in Intervallen von 2 - 4 Wochen zusätzliche Zyklen verabreicht werden.

2. Erhaltungstherapie:

Die Erhaltungsdosis und der Behandlungsplan sind vom verwendeten Therapieschema abhängig.

Als Dauerbehandlung im Anschluss an eine Remissionsinduktion kommen die folgenden Dosierungen zum Einsatz.

i) Durch Cytarabin oder andere Arzneimittel induzierte Remissionen können mittels intravenöser oder subkutaner Injektion von 1 mg/kg einmal oder zweimal wöchentlich erhalten werden.

ii) Cytarabin wurde ebenfalls in Dosen von 100–200 mg/m² als kontinuierliche Infusion über 5 Tage in monatlichen Abständen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika gegeben.

Hohe Dosierung:

Unter strenger medizinischer Überwachung wird Cytarabin **2–3 g/m²** als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika als intravenöse Infusion über 1–3 Stunden alle 12 Stunden für 2–6 Tage gegeben (insgesamt 12 Dosen/Zyklus). Eine maximale Behandlungsdosis von 36 g/m² sollte nicht überschritten werden. Die Häufigkeit der Therapiezyklen hängt vom Ansprechen auf die Therapie sowie der hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizität ab. Die Bedingungen für einen Therapieabbruch sind dem Abschnitt Vor-sichtsmaßnahmen zu entnehmen.

Pädiatrische Patienten:

Die Sicherheit bei Kleinkindern wurde nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion:

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen: Die Dosierung sollte reduziert werden.

Cytarabin kann dialysiert werden. Daher sollte Cytarabin nicht unmittelbar vor oder nach einer Dialyse gegeben werden.

Ältere Patienten:

Eine hochdosierte Therapie sollte bei Patienten >60 Jahre nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung gegeben werden.

Art der Anwendung:

Für Anweisungen zur Verdünnung dieses Arzneimittels vor Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Cytarabin Injektions-/Infusionslösung ist für die intravenöse Infusion oder Injektion, oder subkutane Injektion vorgesehen.

Eine subkutane Injektion wird im Allgemeinen gut vertragen und ist für die Erhaltungstherapie zu empfehlen.

Cytarabin 100 mg/ml darf nicht intrathekal gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie nicht maligner Ätiologie (z. B. Knochenmarkaplasie); es sei denn, eine solche Behandlung wäre nach Meinung des Arztes die hoffnungsvollste Alternative für den Patienten.

Degenerative und toxische Enzephalopathien, besonders nach Anwendung von Methotrexat oder Behandlung mit ionisierender Bestrahlung.

Während der Schwangerschaft soll Cytarabin nur bei strenger Indikation verabreicht werden; dabei muss der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter gegen die möglichen Risiken für den Fetus abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Cytarabin sollte bei Patienten, die kürzlich eine Strahlentherapie oder andere zytotoxische Wirkstoffe erhalten haben, nur mit großer Vorsicht angewendet werden.

Cytarabin sollte nur unter Aufsicht eines spezialisierten Onkologiedienstes verabreicht werden, der über die Einrichtungen zur regelmäßigen Überwachung der klinischen biochemischen und hämatologischen Wirkungen während und nach der Verabreichung verfügt.

Cytarabin ist ein starkes Knochenmarksuppressivum. Bei Patienten mit bestehender arzneimittelinduzierter Knochenmarksuppression ist bei der Einleitung der Therapie daher Vorsicht geboten. Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, müssen unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht stehen, und während der Induktionstherapie sollte täglich die Leukozyten- und Thrombozytenzahl kontrolliert werden. Nach dem Verschwinden der Blasten aus dem peripheren Blut sollten häufige Knochenmarkuntersuchungen stattfinden.

Es sollten die notwendigen Einrichtungen zur Behandlung von möglicherweise letal verlaufenden Komplikationen der Knochenmarksuppression vorhanden sein (Infektionen aufgrund Granulozytopenie und anderen Schädigungen des Immunsystems, sowie durch Thrombozytopenie bedingte Blutungen).

Unter Cytarabintherapie sind anaphylaktische Reaktionen aufgetreten. Es wurde ein Fall einer Anaphylaxie berichtet, der zu einem akuten Herz-Lungen-Stillstand führte und eine Reanimation erforderlich machte. Dies trat sofort nach der intravenösen Verabreichung von Cytarabin auf.

Bei manchen Cytarabin-Dosierschemata im Rahmen von Studien wurde eine schwere und gelegentlich letale ZNS-, gastrointestinale und pulmonale Toxizität beobachtet (abweichend von den unter konventionellen Cytarabin-Therapieschemata zu beobacht-

enden toxischen Wirkungen). Reaktionen waren u. a. reversible Korneatoxizität, zerebrale und zerebellare Funktionsstörungen, die in der Regel reversibel waren, Somnolenz, Krämpfe, schwere gastrointestinale Ulzeration einschließlich Pneumatosis cystoides intestinalis mit anschließender Peritonitis, Sepsis und Leberabzesse sowie Lungenödem.

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Cytarabin mutagen und karzinogen ist. Bei der Planung einer Langzeittherapie sollte bedacht werden, dass eine ähnliche Wirkung beim Menschen möglich ist.

Patienten unter Cytarabintherapie müssen engmaschig überwacht werden. Häufige Kontrollen der Thrombozyten- und Leukozytenzahl sind unabdingbar. Eine Aussetzung oder Modifikation der Therapie ist erforderlich, wenn die arzneimittelinduzierte Knochenmarkdepression zu einem Abfall der Thrombozytenzahl auf unter 50.000 bzw. der polymorphkernigen Granulozyten auf unter 1.000 pro mm³ geführt hat. Der Abfall der geformten peripheren Blutelemente kann auch nach Absetzen des Arzneimittels noch weiter anhalten, und unter Umständen werden die niedrigsten Werte erst nach arzneimittelfreien Intervallen von fünf bis sieben Tagen erreicht. Falls dies indiziert ist, kann die Therapie erneut begonnen werden, wenn deutliche Zeichen einer Knochenmarkserholung festzustellen sind (bei aufeinanderfolgenden Knochenmarkuntersuchungen). Wird das Arzneimittel bis zum Erreichen normaler peripherer Blutbefunde abgesetzt, kann dies dazu führen, dass bei diesen Patienten die Krankheit nicht mehr kontrollierbar ist.

Bei erwachsenen Patienten mit akuter nicht lymphatischer Leukämie traten nach Konsolidierung mit hohen Dosen Cytarabin, Daunorubicin und Asparaginase periphere motorische und sensorische Neuropathien auf. Patienten unter Cytarabin-Hochdosistherapie sollten daher auf Neuropathien überwacht werden, da zur Vermeidung irreversibler neurologischer Störungen unter Umständen eine Umstellung des Dosierungsschemas erforderlich ist.

Unter hochdosierten Therapieschemata mit Cytarabin traten schwere und gelegentlich letal verlaufende pulmonale Toxizität, Schocklunge und Lungenödem auf.

Bei rascher Gabe intravenöser Dosen kommt es häufig zu starker Übelkeit, und die Patienten erbrechen noch Stunden später. Dieses Problem ist in der Regel weniger schwerwiegend, wenn das Arzneimittel infundiert wird.

Bei Patienten, die mit konventionellen Cytarabindosen in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, kam es zu Bauchdeckenschmerzhaftigkeit (Peritonitis) und guajak-positiver Kolitis mit gleichzeitiger Neutropenie und Thrombozytopenie. Die Patienten sprachen auf

eine nichtoperative medizinische Behandlung an.

Nach intrathekaler und intravenöser Cytarabinbehandlung bei konventionellen Dosen in Kombination mit anderen Arzneimitteln wurde bei Kindern mit AML über eine verzögerte progressive aufsteigende Paralyse berichtet, die zum Tod führte.

Patienten mit vorbestehender Störung der Leberfunktion

Während der Cytarabintherapie sollten sowohl die Leber- als auch die Nierenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit bereits vorliegender Leberfunktionsstörung sollte Cytarabin nur mit größter Vorsicht angewandt werden.

Bei Patienten unter Cytarabintherapie sind regelmäßige Kontrollen der Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion durchzuführen.

Wie andere Zytostatika kann Cytarabin eine Hyperurikämie als Folgeerscheinung der raschen Lyse von neoplastischen Zellen auslösen. Der Arzt sollte daher den Harnsäuregehalt im Blut des Patienten überwachen und jederzeit bereit sein, die zur Eindämmung dieses Problems erforderlichen unterstützenden und pharmakologischen Maßnahmen einzuleiten.

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Infektionsanfälligkeit

Die Gabe von Impfstoffen mit lebenden oder lebenden abgeschwächten Erregern bei durch Chemotherapie (einschl. Cytarabin) immungeschwächten Patienten kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten daher bei Patienten, die Cytarabin erhalten, vermieden werden. Impfstoffe mit abgetöteten oder deaktivierten Erregern können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings vermindert sein.

Hochdosistherapie:

Bei Patienten mit einer vorangegangenen Behandlung des ZNS (z. B. intrathekal verabreichte Chemotherapie oder Strahlentherapie) besteht ein höheres Risiko für ZNS-Nebenwirkungen.

Gleichzeitige Granulozytentransfusion sollte vermieden werden, da von schwerer Ateminsuffizienz berichtet wurde.

Nach experimenteller hochdosierter Therapie mit Cytarabin in Kombination mit Cyclophosphamid zur Vorbereitung einer Knochenmarktransplantation wurden Fälle von Kardiomyopathie mit Todesfolge berichtet.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit bei Kleinkindern wurde nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**5-Fluorcytosin**

5-Fluorcytosin sollte nicht zusammen mit Cytarabin verabreicht werden, da unter einer solchen Therapie ein Ausbleiben der therapeutischen Wirksamkeit von 5-Fluorcytosin nachgewiesen wurde.

Digoxin

Bei Patienten, die Beta-Acetyldigoxin und Chemotherapieschemata mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison mit oder ohne Cytarabin oder Procarbazin erhielten, wurde ein reversibler Abfall der Steady-State-Plasma-Digoxinkonzentrationen und der renalen Glycosidausscheidung beobachtet. Die Steady-State-Plasma-Digoxinkonzentrationen blieben scheinbar unverändert. Daher kann die Überwachung der Plasma-Digoxinspiegel bei Patienten, die ähnliche Kombinationschemotherapien erhalten, angezeigt sein. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Digoxin als Alternative erwogen werden.

Gentamicin

Eine In-vitro-Studie zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Gentamicin und Cytarabin zeigte eine durch Cytarabin bedingte antagonistische Wirkung auf die Empfindlichkeit von K.-pneumoniae-Stämmen. Bei Patienten unter Cytarabin, die aufgrund einer K.-pneumoniae-Infektion mit Gentamicin behandelt werden, kann ein mangelndes therapeutisches Ansprechen darauf hindeuten, dass die antibakterielle Therapie erneut beurteilt werden muss.

Anwendung von Cytarabin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva

Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Cytarabin können Infektionen mit Viren, Bakterien, Pilzen, Parasiten oder saprophytischen Organismen an allen Stellen des Körpers mit der Anwendung von Cytarabin allein oder in Kombination mit anderen immunsuppressiven Wirkstoffen assoziiert sein, nach immunsuppressiven Dosen, welche die zelluläre oder humorale Immunität beeinträchtigen. Diese Infektionen können leicht sein, aber auch schwerwiegend mit gelegentlich tödlichem Ausgang.

Zytotoxische Antibiotika:

In der Literatur beschriebenen klinischen Studien zufolge kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Cytarabin/Idarubicin im Vergleich zu Cytarabin/Daunorubicin zu einer erhöhten Toxizität kommen. Allerdings wurde Cytarabin/Idarubicin hinsichtlich der beschriebenen Toxizitäten nicht mit Cytarabin oder Idarubicin allein verglichen.

Methotrexat:

Es gibt Hinweise auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwi-

schen Methotrexat und Cytarabin, die zu einer Enzephalopathie führt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen**

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Cytarabin Accord eine Schwangerschaft vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und während der Behandlung ihres männlichen Partners eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Sexualpartnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis von Cytarabin Accord eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Dosis von Cytarabin Accord eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Cytarabin bei Schwangeren vor. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cytarabin Accord sollte nur angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Cytarabin erfordert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cytarabin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit Cytarabin Accord abgebrochen/unterlassen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien zur Reproduktionstoxizität von Cytarabin durchgeführt. Gonadensuppression, die zu Amenorrhoe oder Azoospermie führt, kann bei Patienten während der Cytarabin-Therapie auftreten, besonders in Kombination mit alkylierenden Wirkstoffen. Allgemein scheinen diese Effekte abhängig von Dosis und Dauer der Therapie zu sein und können sich als irreversibel erweisen. Wenn man das mutagene Potenzial von Cytarabin bedenkt, das chromosomale Schäden in den menschlichen Samenzellen auslösen kann, muss Männern, die sich einer Behandlung mit Cytarabin unterziehen, sowie ihren Partnerinnen angeraten werden, eine zuverlässige Empfängnisverhütung anzuwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cytarabin hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Pati-

enten, die Chemotherapie erhalten, können jedoch eine eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, und sie sollten daher warnend auf diese Möglichkeit hingewiesen und dazu angehalten werden, bei einer entsprechenden Beeinträchtigung derartige Aufgaben zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen**Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Cytarabintherapie berichtet:**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß der folgenden Konvention festgelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen von Cytarabin sind dosisabhängig. Am häufigsten betreffen die Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt. Cytarabin ist myelotoxisch und verursacht hämatologische Nebenwirkungen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sepsis (Immunsuppression), Cellulitis an der Injektionsstelle.

Nicht bekannt: Pneumonie, Leberabszess

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Gelegentlich: Lentigo.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Anämie, Megaloblastose, Leukopenie, Thrombozytopenie

Nicht bekannt: Verminderung der Retikulozyten

Der Schweregrad dieser Reaktionen ist von der Dosis und dem Therapie-schemata abhängig. Es sind morphologische Zellveränderungen des Knochenmarks und des peripheren Blutbildes zu erwarten.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Anaphylaxie

Nicht bekannt: Allergisches Ödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Anorexie, Hyperurikämie

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Bei hohen Dosen zerebellare und zerebrale Beeinträchtigung mit Eintrübung des Bewusstseinszustands, Dysarthrie, Nystagmus

Gelegentlich: Kopfschmerzen, periphere Neuropathie

Nicht bekannt: Neurale Toxizität, Neuritis, Schwindel

Augenerkrankungen:

Häufig: Reversible hämorrhagische Konjunktivitis (Photophobie, Brennen, Sehstörungen, vermehrte Tränenbildung), Keratitis

Nicht bekannt: Konjunktivitis (eventuell zusammen mit einem Hautausschlag)

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Perikarditis

Sehr selten: Arrhythmie

Nicht bekannt: Sinus Bradykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Pneumonie, Dyspnoe, Rachenentzündung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Dysphagie, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, orale/ale Entzündung oder Ulzeration

Gelegentlich: Ösophagitis, Ösophagusulzeration, Pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotisierende Kolitis, Peritonitis

Nicht bekannt: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Reversible Nebenwirkungen auf die Leber mit erhöhten Leberenzymwerten

Gelegentlich: Ikterus

Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Häufig: Reversible Nebenwirkungen der Haut, wie z. B. Erythem, Epidermolysis bullosa, Urtikaria, Vaskulitis, Alopezie (Hochdosistherapie)

Gelegentlich: Hautulzeration, Pruritus

Sehr selten: Neutrophile ekkrine Hidradenitis

Nicht bekannt: Sommersprossenbildung, Hautausschlag, Palmar-plan-tare Erythrodysästhesie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Nierenfunktionsstörung, Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Thrombophlebitis am Injektionsort

Gelegentlich: Schmerzen im Brust-raum

Cytarabin-(Ara-C-)Syndrom (immunallergische Reaktion):

Es wurde ein Cytarabin-Syndrom beschrieben. Es ist gekennzeichnet durch Fieber, Myalgie, Knochenschmerzen, gelegentlich Brustschmerzen, makulo-

papulösen Ausschlag, Konjunktivitis und Unwohlsein. Es tritt in der Regel 6 bis 12 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments auf. Kortikosteroide haben sich bei der Behandlung oder Vorbeugung dieses Syndroms als wirksam erwiesen. Wenn die Symptome des Syndroms so schwerwiegend sind, dass eine Behandlung erforderlich ist, sollten Kortikosteroide in Betracht gezogen werden, ebenso wie die Fortsetzung der Therapie mit Cytarabin.

Weitere Nebenwirkungen, außer denjenigen einer konventionellen Dosis, die bei einer hochdosierten Cytarabin-Behandlung auftreten, sind unter anderem:**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:**

Als profunde Panzytopenie, die 15–25 Tage andauern kann, neben einer schwerwiegenden Knochenmark-aplasie als bei konventionellen Dosen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sepsis, Leberabszess

Erkrankungen des Nervensystems:

Nach der Behandlung mit hohen Cytarabindosen treten bei 8 bis 37 % der behandelten Patienten Symptome einer zerebralen oder zerebellaren Beeinträchtigung auf wie Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aufmerksamkeit, Dysarthrie, Ataxie, Tremor, Nystagmus, Kopfschmerz, Verwirrung, Somnolenz, Schwindel, Koma, Krämpfe, usw. Bei hochdosierter Therapie wurden auch periphere motorische und sensorische Neuropathien berichtet. Bei älteren Patienten (>55 Jahre) kann die Inzidenz noch höher sein. Andere prädisponierende Faktoren sind Leber- und Nierenfunktionsstörungen, vorausgegangene Behandlungen des ZNS (z. B. Strahlentherapie) und Alkoholmissbrauch. ZNS-Störungen sind in den meisten Fällen reversibel.

Das Risiko einer ZNS-Toxizität ist erhöht, wenn die Cytarabintherapie (bei hochdosierter intravenöser Gabe) in Kombination mit einer anderen ZNS-toxischen Therapie verabreicht wird, z. B. Strahlentherapie oder bei hoher Dosierung eines zytotoxischen Arzneimittels.

Augenerkrankungen:

Es wurden reversible Läsionen der Hornhaut und hämorrhagische Konjunktivitis beschrieben. Diese Phänomene können durch Corticosteroidhaltige Augentropfen verhindert oder reduziert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Hautausschlag, der zu Abschuppung führt, Alopezie

Virus-, bakterielle, Pilz-, Parasiten- oder Saprophyteninfektionen an beliebigen Körperstellen können mit der Anwendung von Cytarabin allein oder

in Kombination mit anderen Immunsuppressiva nach Immunsuppressivadosen auftreten, die sich auf die zelluläre oder humorale Immunität auswirken. Diese Infektionen können leicht, aber auch schwerwiegend sein.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Besonders bei der Behandlung mit hohen Cytarabindosen können zusätzlich zu den häufig vorkommenden Symptomen verstärkt schwerwiegende Reaktionen auftreten. Über Darmperforation oder Nekrosen mit Ileus und Peritonitis wurde berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Nach hochdosierter Therapie wurden Leberabszesse, Hepatomegalie, Budd-Chiari-Syndrom (Verschluss der Leber-venen) und Pankreatitis beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Es kann zu klinischen Anzeichen wie bei Lungenödem/Schocklunge kommen, vor allem bei einer hochdosierten Therapie. Die Reaktion wird wahrscheinlich durch eine Verletzung der alveolären Kapillaren verursacht. Eine Einschätzung der Häufigkeit (die in verschiedenen Publikationen mit 10 bis 26% angegeben wird) ist schwierig, da es sich bei den Patienten meist um Rückfallpatienten handelt, wo anderen Faktoren ebenfalls eine Rolle bei der Reaktion spielen könnten.

Sonstige:

Im Anschluss an eine Cytarabintherapie wurden Kardiomyopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Es wurde ein Fall von Anaphylaxie berichtet, die zu einem Herz-Lungen-Stillstand führte und eine Reanimation erforderlich machte. Dies trat direkt nach der intravenösen Verabreichung von Cytarabin auf.

Die gastrointestinales Nebenwirkungen sind vermindert, wenn Cytarabin als Infusion verabreicht wird. Als Prophylaxe der hämorrhagischen Konjunktivitis wird die lokale Anwendung von Glukokortikoiden empfohlen.

Amenorrhö und Azoospermie (siehe Abschnitt 4.6)

Die intrathekale Anwendung von Cytarabin wird nicht empfohlen; die folgenden Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit einer intrathekalen Anwendung berichtet. Zu erwarten sind systemische Reaktionen: Knochenmarkdepression, Übelkeit, Erbrechen. Gelegentlich wurden schwere Rückenmarkstoxizität, sogar bis zu Quadriplegie und Paralyse führend, nekrotisierende Enzephalopathie, Erblindung und andere isolierte Neurotoxizitäten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht

eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Kein spezifisches Gegenmittel. Bei Überdosierung wird u. a. Folgendes empfohlen: Abbruch der Therapie mit anschließender Behandlung der resultierenden Knochenmarkdepression, einschließlich Vollblut- oder Thrombozytentransfusion, und gegebenenfalls Antibiotikagabe.

Zwölf Dosen von 4,5 g/m² intravenös infundiert über eine Stunde alle 12 Stunden induziert irreversible und tödliche Toxizität des zentralen Nervensystems.

Cytarabin kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pyrimidin-Analoga
ATC-Code: L01BC01

Cytarabin, ein Pyrimidinnukleosidanalogen, ist ein antineoplastisches Mittel, das die Synthese der Desoxyribonukleinsäure besonders in der S-Phase des Zellzyklus hemmt. Es besitzt außerdem antivirale und immun-suppressive Eigenschaften. Eingehende Studien zum Mechanismus der In-vitro-Zytotoxizität deuten darauf hin, dass die primäre Wirkung von Cytarabin in der Hemmung der Desoxycytidinsynthese über seinen aktiven Triphosphatmetaboliten Arabinofuranosyl-cytosin-triphosphat ARA-CTP liegt; allerdings könnte auch die Hemmung von Cytidylkinasen und der Einbau der Verbindung in Nukleinsäuren eine Rolle bei den zytostatischen und zytotoxischen Wirkungen spielen.

Hoch dosierte Therapieschemata mit Cytarabin können die Resistenz der Leukämiezellen, die auf konventionelle Dosen nicht länger ansprechen, überwinden. Mehrere Mechanismen scheinen an dieser Resistenz beteiligt zu sein:

- Erhöhte Menge Substrat.
- Anstieg des intrazellulären Pools von ARA-CTP, da eine positive Korrelation zwischen intrazellulärer Retention von ARA-CTP und der Anzahl Zellen in der S-Phase besteht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cytarabin wird in der Leber und den Nieren zu Arabinofuranosyluracil desaminiert. Nach intravenöser Gabe werden beim Menschen nur 5,8 % der verabreichten Dosis unverändert innerhalb 12 bis 24 Stunden im Urin ausgeschieden, während 90 % der Dosis in desaminierten Form als Arabinofuranosyl-uracil (ARA-U) ausgeschieden werden. Cytarabin scheint rasch metabolisiert zu werden, vorwiegend durch die Leber und möglicherweise durch die Nieren. Nach einer hohen intravenösen Einzeldosis fällt der Blutspiegel bei den meisten Patienten innerhalb von 15 Minuten unter die Nachweisgrenze ab. Bei manchen Patienten ist der zirkulierende Wirkstoff bereits 5 Minuten nach der Injektion nicht mehr nachweisbar. Die Halbwertszeit des Arzneimittels beträgt 10 Minuten.

Hohe Dosen von Cytarabin erreichen maximale Plasmaspiegel, die 200-fach höher sind, als die der konventionellen Dosisschemata. Der maximale Plasmaspiegel des inaktiven Metaboliten ARA-U wird bei hohen Dosierungen nach nur 15 Minuten gemessen. Die renale Clearance ist bei hoch dosiertem Cytarabin langsamer als bei konventioneller Dosierung. Die nach Infusion hoher Dosen von 1 – 3 g/m² Cytarabin erreichten Liquorspiegel betragen ungefähr 100 bis 300 Nanogramm/ml.

Nach subkutaner Gabe werden maximale Plasmaspiegel nach ungefähr 20 – 60 Minuten erreicht. Bei vergleichbaren Dosen sind sie signifikant niedriger als die Plasmaspiegel nach intravenöser Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cytarabin hat bei mehreren Spezies peri- und postnatale Toxizität hervorgerufen. Cytarabin ist embryotoxisch und teratogen, wenn es schwangere Mäusen und Ratten in klinisch relevanten Dosen verabreicht wird. Cytarabin hat eine teratogene Wirkung auf das Gehirn von Versuchstieren und verursacht in vitro und in vivo die Apoptose von Nervenzellen. Es liegen keine formellen Fertilitätsstudien vor, obwohl nach einer Cytarabin-Behandlung bei Mäusen Anomalien der Spermienköpfe beobachtet wurden.

Cytarabin war in nichtklinischen Studien mutagen und klastogen sowie karzinogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 400
Trometamol (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten bestehen mit: Carbenicillin-Natrium, Cephalotin-Natrium, Gentamicin-Sulfat, Heparin-Natrium, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Normalinsulin, Methotrexat,

5-Fluorouracil, Nafacillin-Natrium, Oxacillin-Natrium, Penicillin G-Natrium (Benzylpenicillin), Methylprednisolon-Natriumsuccinat und Prednisolon-Succinat.

Die Inkompatibilitäten hängen allerdings von mehreren Faktoren ab (z. B. Arzneimittelkonzentrationen, speziell verwendete Verdünnungsmittel, daraus resultierendem pH-Wert, Temperatur). Für spezifische Informationen zur Kompatibilität sollte die Fachliteratur herangezogen werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Anbruchstabilität: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde nach Verdünnung in 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung und 5%iger Dextrose-Injektionslösung bei Temperaturen unter 25°C für 24 Stunden und bei 2°C bis 8°C für 72 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für 1 ml:

Die Injektionslösung wird in 2-ml-Durchstechflaschen aus durchsichtigem Glas vom Typ I geliefert, die mit 13 mm grauen Kautschukstopfen verschlossen und mit 13 mm blau transparenten Aluminium-Bördelkappen/13 mm königsblauen Aluminium-Bördelkappen abgedichtet sind.

Für 5 ml:

Die Injektionslösung wird in 5-ml-Durchstechflaschen aus durchsichtigem Glas vom Typ I geliefert, die mit 20 mm grauen Kautschukstopfen verschlossen und mit 20 mm blau transparenten Aluminium-Bördelkappen/20 mm königsblauen Aluminium-Bördelkappen abgedichtet sind.

Für 10 ml:

Die Injektionslösung wird in 10-ml-Durchstechflaschen aus durchsichtigem Glasrohr vom Typ I geliefert, die mit 20 mm grauen Kautschukstopfen verschlossen und mit 20 mm blau transparenten Aluminium-Bördelkappen/20 mm königsblauen Aluminium-Bördelkappen abgedichtet sind.

Für 20 ml:

Die Injektionslösung wird in 20-ml-Durchstechflaschen aus durchsichtigem Glas vom Typ I geliefert, die mit 20 mm grauen Kautschukstopfen verschlossen und mit 20 mm königsblauen Aluminium-Bördelkappen abgedichtet sind.

Für 40 ml:

Die Injektionslösung wird in 50-ml-Durchstechflaschen aus durchsichtigem Glas vom Typ I geliefert, die mit 20 mm grauen Gummistopfen verschlossen und mit 20 mm königsblauen Aluminium-Bördelkappen abgedichtet sind.

Für 50 ml:

Die Injektionslösung wird in 50-ml-Durchstechflaschen aus durchsichtigem Glas vom Typ I geliefert, die mit 20 mm grauen Gummistopfen verschlossen und mit 20 mm violetten Aluminium-Bördelkappen abgedichtet sind.

Packungsgrößen:

- 1 x 1-ml-Durchstechflasche,
- 5 x 1-ml-Durchstechflasche
- 1 x 5-ml-Durchstechflasche,
- 5 x 5-ml-Durchstechflasche
- 1 x 10-ml-Durchstechflasche
- 1 x 20-ml-Durchstechflasche
- 1 x 40-ml-Durchstechflasche
- 1 x 50-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum Einmalgebrauch.

Lösung, die verfärbt erscheint oder sichtbare Partikel aufweist, ist zu entsorgen.

Nach dem Öffnen ist der Inhalt der Durchstechflasche unverzüglich zu verwenden. Nicht verbrauchter Inhalt ist zu entsorgen.

Wasser für Injektionszwecke, 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Dextrose sind häufig verwendete Infusionsflüssigkeiten für Cytarabin. (siehe Abschnitt 6.3). Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Richtlinien für die Handhabung von Zytostatika

Anwendung:

Gabe durch einen oder unter direkter Aufsicht eines qualifizierten Arztes, der im Umgang mit chemotherapeutischen Wirkstoffen Erfahrung hat.

Zubereitung:

- Chemotherapeutische Wirkstoffe dürfen nur von medizinischem Fachpersonal zur Verabreichung vorbereitet werden, die speziell dafür ausgebildet sind.
- Vorgänge wie Verdünnung und das Überführen in eine Spritze müssen in einem speziell dafür ausgewiesenen Bereich durchgeführt werden.
- Das medizinische Fachpersonal, das diese Vorgänge ausführt, muss durch Schutzkleidung, Handschuhe und Augenschutz ausreichend geschützt sein.
- Für Schwangere ist es nicht ratsam, mit chemotherapeutischen Wirkstoffen zu arbeiten.

Entsorgung und Kontamination:

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zur Vernichtung in einen (für zytotoxische Mittel bestimmten) Hochrisiko-Abfallentsorgungsbeutel geben und bei 1100 °C verbrennen.

Bei verschütteter Flüssigkeit den Zugang zu dem betreffenden Bereich einschränken und ausreichende Schutzausrüstung tragen (einschließlich Handschuhen und Schutzbrille). Eine Ausbreitung der verschütteten Flüssigkeit ist möglichst einzuschränken und der Bereich ist mit saugfähigem Papier/Material zu reinigen. Verschüttete Flüssigkeiten können auch mit 5%igem Natriumhypochlorit behandelt werden. Der Verschüttungsbereich sollte mit reichlich Wasser gereinigt werden. Verunreinigtes Material in einen auslaufsicheren Entsorgungsbeutel für zytotoxische Mittel geben und bei 1100 °C verbrennen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

88149.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

10/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig