

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ARA-cell® 40 mg Injektion
20 mg/ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ARA-cell® 100 mg Injektion
20 mg/ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche **ARA-cell® 40 mg Injektion** mit 2 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 40 mg Cytarabin (20 mg/ml)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Durchstechflasche **ARA-cell® 40 mg Injektion** mit 2 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 226,14 µmol (5,2 mg) Natrium.

1 Durchstechflasche **ARA-cell® 100 mg Injektion** mit 5 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Cytarabin (20 mg/ml)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Durchstechflasche **ARA-cell® 100 mg Injektion** mit 5 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 565,35 µmol (13 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Klare, farblose bis gelbliche Lösung frei von Partikeln.

Injektionslösung, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

ARA-cell® 20 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur:

- Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien
- Remissionseinleitung und Konsolidierung akuter lymphatischer Leukämien
- intrathekale Prophylaxe und Behandlung leukämischer Infiltrationen des Zentralnervensystems
- Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
- Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ARA-cell® 20 mg/ml wird meist im Rahmen einer Polychemotherapie (Kombination mit anderen Tumorstoffen) eingesetzt.

Die intramuskuläre und subkutane Anwendung wird im Allgemeinen nur bei der Remissionserhaltungstherapie angewendet.

Bei Nieren- und Leberinsuffizienz sind Dosisreduktionen bei konventionellen Dosen nicht erforderlich.

Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen in der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

ARA-cell® 20 mg/ml kann grundsätzlich als intravenöse, intramuskuläre, subkutane und intrathekale Injektion oder als Infusion angewendet werden.

Cytarabin ist hämodialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte daher **ARA-cell®** nicht unmittelbar vor oder während der Dialyse verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt in Abhängigkeit von der Diagnose.

4.3 Gegenanzeigen

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

Leuko-, Thrombo- und Erythrozytopenie nichtmaligner Ätiologie stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar.

Eine Hochdosistherapie mit Cytarabin sollte bei Patienten über 60 Jahren nur mit besonders strenger Risikoabwägung erfolgen.

Cytarabin sollte während der Schwangerschaft nicht gegeben werden; wird eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, ist abzustellen (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit **ARA-cell®** zur Induktion und Konsolidierung bei akuten Leukämien soll nur stationär unter Aufsicht von erfahrenen Onkologen erfolgen und bedarf einer sorgfältigen Überwachung. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind erforderlich, ferner die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie der Serum-Harnsäure-Werte. Bei Patienten mit hohen Blastenzahlen oder ausgedehnten Tumormassen (Non-Hodgkin-Lymphome) ist eine Hyperurikämieprophylaxe zu empfehlen. Supportive Maßnahmen sollten zur Verfügung stehen.

Anaphylaxie

Unter der Behandlung mit Cytarabin kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen. Ein Fall von anaphylaktischem Schock mit akutem Herz-Lungen-Versagen und erforderlicher Reanimation ist aus der Literatur bekannt. Dies geschah unmittelbar nach der i.v. Verabreichung von Cytarabin.

Tumorlyse-Syndrom

Wie andere Zytostatika kann auch Cytarabin nach rascher Lyse von neoplastischen Zellen eine sekundäre Hyperurikämie verursachen. Deshalb sollten die Harnsäurewerte im Blut regelmäßig überprüft und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Leber- und Nierenfunktion

Bei bereits bestehender Leber- oder Nierenfunktionsstörung kann sich das Risiko einer zentralnervösen Toxizität erhöhen, vor allem in höheren Dosierungen. Bei diesen Patienten ist Cytarabin nur mit Vorsicht und mit gegebenenfalls angepasster Dosierung zu verwenden.

Hochdosistherapie

Bei einer Hochdosistherapie mit 2–3 g/m² Cytarabin kann es zu schwerwiegender, teil-

weise fataler zentralnervöser, gastrointestinaler und pulmonaler Toxizität kommen. Dabei können folgende Reaktionen auftreten: reversible korneale Toxizität und hämorrhagische Konjunktivitis; meist reversible zerebrale und zerebellare Dysfunktion inklusive Persönlichkeitsveränderungen, Somnolenz, Konvulsionen und Koma; schwere gastrointestinale Ulzerationen inklusive Pneumatosis cystoides intestinalis, welche zu Peritonitis, Sepsis und Leberabszess führen kann, Darmnekrosen, nekrotisierende Colitis, Leberschaden mit Hyperbilirubinämie. Die pulmonale Toxizität umfasst insbesondere folgende Reaktionen: Lungenödem und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Bei Hochdosisbehandlungen sollten laufende Kontrollen der ZNS- und Lungenfunktion durch Ärzte erfolgen, die mit dieser Therapie nachweislich Erfahrung haben. Zur Vermeidung ophthalmologischer Komplikationen sind bei der Hochdosistherapie regelmäßige Spülungen der Augen erforderlich.

Sehr selten kommt es zu schwerem Exanthem mit Desquamation.

Bei erwachsenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie traten nach der Verabreichung von hochdosiertem Cytarabin mit Daunorubicin und Asparaginase seltene Fälle von peripheren motorischen und sensorischen Neuropathien auf. Engmaschige Überwachung und eine allfällige Dosisanpassung werden empfohlen, um irreversible neurologische Schäden zu verhindern.

Bei experimenteller Hochdosistherapie mit Cytarabin und Cyclophosphamid zur Vorbereitung von Knochenmarktransplantationen wurden Fälle von Kardiomyopathie mit teilweise fatalem Ausgang beobachtet.

Bei Hochdosistherapie kann die rasche intravenöse Verabreichung zu Übelkeit und stundenlang anhaltendem Erbrechen führen. Durch Verabreichung als Infusion kann dies gemildert werden.

Bei schweren gastrointestinalen Reaktionen sind antiemetische und supportive Maßnahmen indiziert.

Wegen der ausgeprägten Knochenmarkdepression sollte bei der Induktions- und Konsolidierungstherapie eine Unterbringung des Patienten in steriler Isolation erfolgen.

Während einer Therapie mit **ARA-cell®** sollten keine Impfungen mit lebenden Erregern durchgeführt werden.

Bei der Therapie mit **ARA-cell®** besteht ebenso wie bei der Behandlung mit anderen Tumorstoffen aufgrund der Knochenmarkhemmung das Risiko von Blutungskomplikationen und gefährlichen Infektionen.

Bei Anzeichen einer ZNS-Toxizität ist eine besondere Risikoabwägung zu empfehlen, ebenso bei Hinweisen auf die Entwicklung einer Allergie.

Wenn Cytarabin sowohl intrathekal als auch intravenös verabreicht wird, erhöht sich das Risiko einer Rückenmarkstoxizität.

Die intrathekale Anwendung von Cytarabin kann systemisch toxische Wirkungen haben, weshalb eine sorgfältige Kontrolle der hämatologischen Parameter angezeigt ist.

Cytarabin ist eine teratogene und mutagene Substanz.

Haut- und Schleimhautkontakte, insbesondere im Bereich der Augen, sind zu vermeiden.

Eine Extravasation von Cytarabin während der intravenösen Verabreichung muss vermieden werden, es könnten schwere lokale Gewebsschäden auftreten. Bei Anzeichen einer Extravasation ist die Verabreichung sofort abzubrechen.

Kombinationstherapie

Bei der Anwendung von Cytarabin in Kombination mit anderen Präparaten kann es zu Abdominalschmerzen (Peritonitis) und Gajaktest positiver Colitis mit gleichzeitiger Neutropenie und Thrombozytopenie kommen, wobei die Patienten auf eine medikamentöse Therapie ansprechen.

Bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie werden sehr seltene Fälle verspäteter progressiver ascendierender Paralyse mit Todesfolge nach gleichzeitiger intrathekaler und intravenöser Verabreichung von Cytarabin in Kombination mit anderen Präparaten berichtet.

Bei Patienten, die mit Cytarabin in Kombination mit anderen Präparaten behandelt werden, kann es zu einer akuten Pankreatitis kommen.

Sonstige Bestandteile

ARA-cell® 40 mg Injektion enthält 226,14 µmol (5,2 mg) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,26% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

ARA-cell® 100 mg Injektion enthält 565,35 µmol (13 mg) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,65% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Myelotoxische Interaktionen mit anderen knochenmarktoxischen Therapiemodalitäten (insbesondere andere Zytostatika, Bestrahlung) sind bei entsprechender Komedikation zu erwarten.

Bei Patienten, die auch Digoxin/β-Acetyldigoxin erhalten, sind während der Cytarabintherapie die Digoxinspiegel laufend zu überwachen. Bereits eine Einzeldosis Cytarabin kann zu einer reversiblen Senkung des Steady-State-Digoxin-Plasmaspiegels und zu einer verminderten renalen Glykosid-elimination führen. Da dies bei Digitoxin offensichtlich nicht der Fall ist, bietet sich für Patienten unter Cytarabintherapie eine Umstellung von Digoxin auf Digitoxin an.

Gentamicin-Antagonismus:

Cytarabin scheint in vitro (im Laborversuch) die Empfindlichkeit von *K. pneumoniae* gegenüber Gentamicin zu vermindern. Bei Nichtansprechen auf Gentamicin ist gege-

benenfalls ein Wechsel des Antibiotikums angezeigt.

In Einzelfällen wurde gezeigt, dass die antimykotische Aktivität von Flucytosin durch Cytarabin gehemmt werden kann.

Cytarabin kann mit der Bestimmung des Proteinanteils in der Zerebrospinalflüssigkeit durch Turbidimetrie (Trübungsmessung) oder mittels Folin-Ciocalteu-Methode interferieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Cytarabin verursacht vermutlich schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Cytarabin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (vitale Indikation). Wird in diesem Fall eine schwangere Patientin behandelt, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Frauen sollten während der Behandlung mit ARA-cell® nicht schwanger werden.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Cytarabin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit ARA-cell® behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität nach Therapie mit ARA-cell® über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Cytarabin kann auf Grund seiner Nebenwirkungen (Erbrechen, Schwindel, Augenbeschwerden) Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die durch Cytarabin hervorgerufenen Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosierung, der Anwendungsart und der Therapiedauer. Die wichtigste Nebenwirkung von ARA-cell® ist die Knochenmarkdepression.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Selten: Lentigo

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Megaloblastose); treten dosisabhängig auf, bei konventionellen Dosen die Leukopenie mit einem Tiefstwert an den Tagen 12 bis 24. Verminderte Retikulozyten, morphologische Veränderungen des Knochenmarks. Die Hochdosistherapie ist mit einer erheblichen Myelotoxizität verbunden. Hämorrhagien. Gelegentlich: Immunsuppression, Sepsis

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Cytarabin-Syndrom: gekennzeichnet durch Fieber, Myalgien, Knochen- und Brustschmerzen, gelegentlich Brustschmerzen, makulopapulösen Ausschlag, Konjunktivitis und Unwohlsein. Die Symptome treten gewöhnlich 6 bis 12 Stunden nach Applikation auf. Kortikosteroide erwiesen sich als effektiv bei der Prophylaxe dieses Syndroms. Gelegentlich: allergische Reaktionen vom Soforttyp (Urtikaria, Anaphylaxie)

Erkrankungen des Nervensystems

Zentralnervöse Störungen werden vorwiegend bei der Hochdosistherapie beobachtet. Bei Gesamtdosen unter 36 g Cytarabin/m² Körperoberfläche sind die toxischen Reaktionen des ZNS selten. Dispositionsfaktoren sind hohes Alter, Leber- und Niereninsuffizienz, vorausgegangene ZNS-Behandlung (Bestrahlung, intrathekale Zytostatikaapplikationen) und Alkoholmissbrauch. Die zentralnervösen Störungen sind meist reversibel.

Häufig: zerebrale/zerebellare Störungen (Nystagmus, Dysarthrie, Ataxie, Verwirrheitszustände), Kopfschmerzen, Denkstörungen, Somnolenz, Lethargie, Koma, Krampfanfällen und Anorexie

Selten: Schwindel, Nervenentzündungen
 Nicht bekannt: In Einzelfällen wurde über periphere Nervenschäden nach hoch dosiertem Cytarabin berichtet sowie über Fälle von verzögerter progressiver ascendierender Paralyse.

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis, Keratitis, Photophobie, Augenbrennen, starker Tränenfluss und Sehbeschwerden; hämorrhagische Konjunktivitis, ulzerative Keratitis.

Durch häufiges Spülen der Augen oder prophylaktische Anwendung corticoidhaltiger Augentropfen können die Beschwerden verhütet bzw. gemildert werden.

Herzkrankungen

Gelegentlich: akute Perikarditis
 Sehr selten: Herzmuskelschäden, vorübergehende Störungen des Herzrhythmus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Lungenödeme durch Erhöhung der Permeabilität der Alveolarkapillaren, Atembeschwerden, diffuse interstitielle Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mukositis, Schleimhautulzerationen (oral, anal) vor allem bei der Hochdosisbehandlung; schwere Diarrhöen mit entsprechendem Kalium- und Eiweißverlust. Übelkeit und Erbrechen (besonders nach schneller intravenöser Injektion), Dysphagie

Gelegentlich: Darmnekrose, nekrotisierende Kolitis. Insbesondere bei der Hochdosistherapie kommt es gelegentlich zu Darmnekrosen mit Ileus und Peritonitis. Selten: Ösophagusulzeration, Ösophagitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg der cholestaseanzeigenden Enzyme und Hyperbilirubinämie

Selten: Gelbsucht

Nicht bekannt: Einzelne Mitteilungen über das Auftreten von Leberventhrombosen (Budd-Chiari-Syndrom) liegen vor. Es können Leberabszesse auftreten. In Einzelfällen wurde über das Auftreten von Pankreatitiden bei der Cytarabin-Hochdosistherapie berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: makulopapulösen Exantheme, Erythrodermien, Erytheme, Alopezie.

Nach hoch dosiertem Cytarabin entwickeln bis zu 75% der Patienten ein generalisiertes Erythem mitunter mit Blasenbildung und Desquamation.

Gelegentlich: brennende Schmerzen an den Handinnenflächen und Fußsohlen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myalgien und/oder Arthralgien im Bereich des Nackens und der Beine

Sehr selten: Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde beschrieben.

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: Anstieg des Plasmakreatinins, Nierenfunktionsstörungen

Selten: Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Gewebeschädigungen am Injektionsort, Thrombophlebitis, Fieber und Halsentzündung.

Nicht bekannt: In Einzelfällen wurde nach hoch dosiertem Cytarabin das Syndrom einer inadäquaten Adiuretin-Inkretion beobachtet.

Nach intrathekalen Applikation von ARA-cell® 40 mg/100 mg Injektion kommt es gelegentlich zu Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und/oder Fieber. Diese Beschwerden können auch Folgezustände der Lumbalpunktion sein. Die Symptome sind meist mild und reversibel. Bei intrathekal applizierten Cytarabin-Dosen über 30 mg/m² Körperoberfläche kommt es häufig zu neurotoxischen Reaktionen. Insbesondere kann es bei engen Dosisintervallen zu kumulativen Neurotoxizitäten kommen (siehe auch „Dosierung“ und „Art der Anwendung“).

Vereinzelte Fälle einer nekrotisierenden Leukenzephalopathie sowie von Paraplegie und Erblindung nach intrathekal appliziertem Cytarabin wurden beschrieben. Die intrathekale Applikation von Benzylalkohol oder anderen Lösungsmittelzusätzen muss unbedingt vermieden werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine chronische Überdosierung kann zu schweren Knochenmarkdepressionen führen, u. a. mit massiver Hämorrhagie und lebensbedrohlichen Infektionen sowie zu Neurotoxizität.

Dosislimitierend ist die Myelotoxizität von Cytarabin. Bereits im Rahmen der Hochdosistherapie muss bei einer kumulativen Gesamtdosis von etwa 18 bis 36 g Cytarabin pro Therapiezyklus dosisabhängig sowie abhängig unter anderem vom Alter, vom klinischen Zustand und der Knochenmarkreserve des Patienten sowie sonstiger myelotoxischer Zusatztherapie mit schweren Knochenmarktoxizitäten bis zur Myelophthise gerechnet werden, die erst nach 1 bis 2 Wochen klinisch voll in Erscheinung tritt.

Auch bei Verdacht auf Überdosierung müssen für eine längere Zeit engmaschige hämatologische Kontrollen erfolgen. Da effektive Gegenmittel nicht verfügbar sind, ist bei jeder Applikation größte Vorsicht geboten.

Bei Überdosierung werden geeignete supportive Maßnahmen (z. B. Bluttransfusionen, Antibiotikatherapie) durchgeführt. Bei versehentlicher schwerer Überdosierung bei der intrathekalen Applikation ist ein möglichst umgehender Austausch des Liquors mit isotonischer Natriumchloridlösung vorzunehmen.

Cytarabin ist hämodialysierbar. Zur Wirksamkeit bei Überdosierung liegen jedoch keine Informationen vor.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum aus der Reihe der Antimetaboliten
ATC-Code: L01BC01

In der Literatur gebräuchliche Synonyma sind

- Cytarabin (INN)
- Cytosin-Arabinosid
- Arabinofuranosylcytosin
- Ara-C

Die chemische Bezeichnung für dieses synthetische Nukleosid lautet 4-Amino-1-(β-arabinofuranosyl)-1H-pyrimidin-2-on. Es unterscheidet sich von dem natürlichen DNS Baustein Cytidin nur durch sterische Vertauschung der OH-Gruppe am C2'-Atom. Die chemische Summenformel ist C₉H₁₃O₅N₃, das Molgewicht beträgt 243,22. In wässriger Lösung ist Cytarabin instabil und geht in saurem Milieu in Uracil-Arabinosid (Ara-U) über, im stark alkalischen Bereich erfolgt eine Öffnung des Pyrimidin-

rings. Am stabilsten ist es in neutraler oder schwach alkalischer Lösung.

Die antineoplastische Wirkung von Cytarabin beruht auf einer selektiven Hemmung der DNS-Synthese, vor allem in der S-Phase. Cytarabin wird als Pyrimidin-Antagonist intrazellulär in das Arabinosylcytosintriphosphat (Ara-CTP) umgewandelt. Ara-CTP hemmt kompetitiv DNS-Polymerasen. Darüber hinaus wird die DNS-Synthese durch Einbau von Cytarabin in die DNS gehemmt. Die zytostatische Wirkung des Cytarabins erfolgt dosisabhängig entweder unmittelbar in der S-Phase oder durch eine protrahierte Hemmung der DNS-Synthese.

Für Cytarabin sind zahlreiche Resistenzmechanismen bekannt:

Hemmung des Membrantransportes, Mangel an phosphorylierenden Enzymen, erhöhte Aktivität inaktivierender Enzyme, verminderte Affinität der DNS-Polymerase oder erhöhter dCTP-Pool. Entscheidend für die zytotoxische Wirkung sind anhaltend hohe intrazelluläre Ara-CTP-Konzentrationen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei oraler Gabe von Cytarabin sind messbare Blutspiegel nicht nachweisbar. Nach intravenöser Gabe wird Cytarabin durch die Cytidin-Desaminase in der Leber und in anderen Geweben rasch und nahezu vollständig zu dem inaktiven Uracil-Metaboliten Ara-U abgebaut. Die initiale Halbwertszeit beträgt 1,4 bis 7,5 Minuten.

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 10 bis 200 Minuten, im Durchschnitt 120 Minuten. Aus dem Liquor wird Cytarabin wegen der geringen Desaminase-Aktivität im ZNS nur langsam mit einer Halbwertszeit von 2 bis 11 Stunden eliminiert. Bei kontinuierlicher intravenöser Infusion konventioneller Dosen (100 bis 200 mg Cytarabin/m² Körperoberfläche) werden Konzentrationen von 0,04 bis 0,6 μMol/l erreicht. Bei s.c.-Injektion werden Plasmapeaks innerhalb von 20 bis 60 Minuten erreicht, die dann biphasisch abfallen. Die Kinetik ist mit der nach i.v.-Bolusinjektion vergleichbar, wobei die Bioverfügbarkeit bei beiden Anwendungen gleich ist. Zur Überwindung von Cytarabin-Resistenzen werden Hochdosisbehandlungen (≥ 1 g Cytarabin/m² Körperoberfläche) durchgeführt, meist in Form einer 6-tägigen Gabe von 1 bis 3 g Cytarabin/m² Körperoberfläche alle 12 Stunden als 1- bis 2-Stunden-Infusion. Dabei werden Cytarabin-Plasmaspiegel von 10 bis 140 μMol/l erreicht. Ein kleiner Teil des Cytarabins wird intrazellulär mithilfe von Kinasen zu dem aktiven Metaboliten Ara-CTP phosphoryliert. Die Plasmaeiweißbindung des Cytarabins beträgt 2 bis 20%.

Cytarabin passiert die Blut-Liquor-Schranke. Im Liquor findet man bei Dauerinfusion 10 bis 40% der Plasmakonzentrationen. Die Elimination des Cytarabins aus dem Plasma geht mit seiner Metabolisierung einher. Nach konventionellen oder hohen Dosen werden nur 4 bis 10% der applizierten Dosen als unverändertes Cytarabin renal ausgeschieden, während 71 bis 96% in den ersten 24 Stunden als Ara-U im Urin erscheinen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität ergaben folgende LD₅₀-Werte:

Maus:

ca. 2000 mg Cytarabin/kg i.v.

>5000 mg Cytarabin/kg i.p.

1930 mg Cytarabin/kg p.o. Weibchen

3550 mg Cytarabin/kg p.o. Männchen

Ratte:

> 1000 mg Cytarabin/kg i.p.

Rhesusaffe:

>2000 mg Cytarabin/kg i.v.

b) Subchronische und chronische Toxizität

Die durchgeführten Untersuchungen zur subchronischen Toxizität (8 Tage bis maximal 4 Wochen) an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen entsprechen teilweise nicht dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand. Es wurden vor allem Knochenmarkdepressionen mit Blutveränderungen (Leukopenien) beobachtet.

Es liegen keine Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Cytarabin vor.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Cytarabin ist im Tierversuch mutagen. Im Menschen sind vermehrt Chromosomenschäden in peripheren Lymphozyten nach Behandlung mit Cytarabin beobachtet worden.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor. Untersuchungen über sechs Monate an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes tumorerzeugendes Potential.

Lokale Verträglichkeit:

In langjährigem Gebrauch (über 25 Jahre) in den verschiedenen zugelassenen Applikationsformen, nämlich i.v., i.m., s.c. und intrathekale Injektion hat sich Cytarabin als verträglich erwiesen.

d) Reproduktionstoxizität

Cytarabin hat bei mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Es traten Anomalien am Skelett, Augen, Gehirn und Nieren auf. Beim Menschen liegen unzureichende Daten vor. Das relative Fehlbildungsrisiko beträgt circa 1 : 8. Bisher beobachtete Anomalien betrafen Extremitäten, das äußere Ohr und den Gehörgang. Die Exposition im 3. Trimester der Schwangerschaft kann zu Wachstumsretardierung und Panzytopenie beim Feten/Neugeborenen führen oder beitragen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natrium-(S)-lactat-Lösung (50%)

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Inkompatibilitäten bestehen mit Fluorouracil, Gentamicin, Penicillin G, Oxacillin, Heparin (nicht bei Fertiglösung), Insulin, Methylprednisolon und Methotrexat.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch Reste verwerfen.

Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der Zubereitung (unter Verwendung von 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung) wurde bei Lagerung bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank für 10 Tage nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Falls ein sofortiger Verbrauch nicht vorgesehen ist, liegt die sachgemäße Aufbewahrung der Zubereitung in der Verantwortung des Benutzers und sollte eine Frist von 24 h bei +2 °C bis +8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und nachweisbar aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflaschen mit Gummistopfen und Aluminium Flip-off Kappen mit farbiger PP-Scheibe.

ARA-cell® 40 mg Injektion:

Originalpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 2 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

ARA-cell® 100 mg Injektion:

Originalpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ARA-cell® 20 mg/ml liegt als gebrauchsfertige Lösungen vor.

Zur Herstellung einer Infusionslösung kann 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung dienen.

Bei der Zubereitung und Anwendung sind Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Beim Umgang mit ARA-cell® sind die für die Handhabung von Zytostatika bekannten Sicherheitsmaßnahmen zu beachten (vgl. das jeweils gültige Merkblatt M620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege).

Bei Temperaturen unterhalb +15 °C kann die Lösung auskristallisieren. Trübe Lösungen und solche, die einen Niederschlag zeigen, sind von der Anwendung auszuschließen. Nur klare Lösungen anwenden.

Hinweise zur Beseitigung des nicht verwendeten Arzneimittels:

Nicht verwendetes ARA-cell® und alle Materialien, die mit ARA-cell® in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummern

ARA-cell® 40 mg Injektion: 44616.00.00

ARA-cell® 100 mg Injektion: 44617.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

ARA-cell® 40 mg Injektion:

Datum der Erteilung der Zulassung:

01. September 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

02. April 2013

ARA-cell® 100 mg Injektion:

Datum der Erteilung der Zulassung:

01. September 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

02. April 2013

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin