



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Alexan® 50 mg/ml - Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 ml Infusionslösung enthält 50 mg Cytarabin.

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Infusionslösung enthält 1.000 mg Cytarabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei

- refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen
- refraktärer akuter nichtlymphatischer Leukämie
- refraktärer akuter lymphoblastischer Leukämie
- Rezidiven akuter Leukämien
- Leukämien mit besonderem Risiko:
 - sekundäre Leukämien nach vorausgegangener Chemotherapie und/oder Bestrahlung
 - manifeste Leukämie nach Transformation von Präleukämien
- Konsolidierung der Remission akuter, nichtlymphatischer Leukämien bei Patienten unter 60 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung wird in Kombination mit anderen zytostatisch wirksamen Substanzen im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in der Hochdosistherapie angewendet.

Hochdosisbehandlungen werden meist mit 1-3 g Cytarabin/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion über 1-3 Stunden im Abstand von 12 Stunden für 4-6 Tage durchgeführt.

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

Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung wird meist im Rahmen einer Polychemotherapie (Kombination mit anderen Tumorstoffen) eingesetzt. Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung sollte bevorzugt als intravenöse Infusion angewendet werden.

Bei der Hochdosistherapie sollte bei der Dosisfestlegung das erhöhte Risiko von Komplikationen im Bereich des Zentralnervensystems bedacht werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist Cytarabin nur mit Vorsicht und gegebenenfalls angepasster Dosierung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Cytarabin ist hämodialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte daher Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung 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, es sei denn, der behandelnde Arzt ist der Meinung, dass eine Behandlung für den Patienten die aussichtsreichste Alternative ist.

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 Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung zur Induktion und Konsolidierung bei akuten Leukämien soll nur stationär unter Aufsicht von erfahrenen Onkologen erfolgen und bedarf einer sorgfältigen Überwachung. Regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombo- und Leukozyten) 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.

Knochenmarkdepression

Cytarabin ist ein starker Suppressor der Knochenmarkfunktion. Bei Patienten mit bereits bestehender Arzneimittel-induzierter Knochenmarkdepression sollte die

Behandlung mit Vorsicht begonnen werden. Patienten, die mit Cytarabin behandelt werden, müssen sorgfältig medizinisch überwacht werden, und während der Induktionstherapie sollten die Thrombo- und Leukozytenanzahl täglich bestimmt werden. Knochenmarkuntersuchungen sollten regelmäßig erfolgen, nachdem im peripheren Blut keine Blasten mehr vorhanden sind.

Zur Behandlung von, möglicherweise tödlichen, Komplikationen einer Knochenmarkdepression – Infektionen (als Folge einer Granulozytopenie oder anderweitig eingeschränkter Abwehrkräfte) sowie Hämorrhagien (als Folge einer Thrombozytopenie) – sollten entsprechende Möglichkeiten vorhanden sein

Die Behandlung ist abzubrechen oder zu modifizieren, wenn durch die Knochenmarkdepression die Thrombozytenanzahl < 50.000/mm³ oder Granulozytenanzahl < 1.000/mm³ ist. Die Anzahl von Blutzellen im peripheren Blut kann nach Abbruch der Behandlung weiter abfallen und die niedrigsten Werte 5-7 Tage nach Behandlungsende erreichen.

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/oder Nierenfunktion

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

Hochdosistherapie

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.



Bei einer Hochdosistherapie mit 2-3 g/m² Cytarabin kann es zu schwerwiegender, teilweise fataler zentralnervöser, gastro-intestinaler 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).

Das Risiko zentralnervöser Toxizitäten ist bei Patienten mit einer vorausgegangene ZNS-Behandlung wie intrathekale Chemotherapie oder Strahlentherapie erhöht.

Sehr selten kommt es zu schwerem Exanthem mit Desquamation.

Bei erwachsenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie traten nach 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.

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

Kombinationstherapie

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Fälle schwerer neurologischer Nebenwirkungen, die von Kopfschmerzen bis Paralyse, Koma und Schlaganfallartigen Episoden reichten, wurden überwiegend bei Jugendlichen und Heranwachsenden beobachtet, die intravenöses Cytarabin in Kombination mit intrathekalem Methotrexat erhielten.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Während einer Therapie mit Cytarabin sind regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie der Knochenmarkfunktion unerlässlich.

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

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

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 Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung sollten keine Impfungen mit lebenden Erregern durchgeführt werden. Bei, durch Chemotherapeutika wie Cytarabin, immunosupprimierten Patienten, kann die Verabreichung von Lebendimpfstoffen zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Totimpfstoffe können verabreicht werden, jedoch kann die Immunantwort auf diese Impfungen vermindert sein.

Bei der Therapie mit Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung besteht ebenso wie bei der Behandlung mit anderen Tumorstoffen aufgrund der Knochenmarkhemmung das Risiko von Blutungskomplikationen und gefährlichen Infektionen.

Bei der Hochdosistherapie kommen Störungen der ZNS-Funktion, Magen-Darm-Störungen, Leberschäden, Hautreaktionen und Augenbeschwerden hinzu.

Leber- und Niereninsuffizienz gelten als prädisponierend für erhöhte ZNS-Toxizität von Cytarabin.

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

Cytarabin ist eine teratogene und mutagene Substanz.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei Patienten, die auch Digoxin erhalten, sind während der Cytarabintherapie die Digoxinspiegel laufend zu überwachen. Mit β -Acetyldigoxin findet sich eine Herabsetzung des Glykosid-Plasmaspiegels und der Glykosid-Urinausscheidung. Andere Digitalispräparate sind nicht untersucht. Eine Digitalisierung sollte unter regelmäßiger Überwachung der Plasmaspiegel in den ersten 4-6 Wochen erfolgen.

Gentamicin-Antagonismus: Cytarabin scheint *in vitro* (im Laborversuch) die Empfindlichkeit von *K. pneumoniae* gegenüber Gentamicin zu vermindern. Bei Nichtansprechen auf Gentamicin ist gegebenenfalls ein Wechsel des Antibiotikums angezeigt.

In Einzelfällen wurde gezeigt, dass die antimykotische Aktivität von Flucytosin durch Cytarabin gehemmt werden kann. Daher sollte Flucytosin nicht zusammen mit Cytarabin angewendet werden.

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

Methotrexat

Bei der gleichzeitigen Gabe von intravenösem Cytarabin mit intrathekalem Methotrexat kann das Risiko schwerer neurologischer Nebenwirkungen, wie z. B. Kopfschmerzen, Paralyse, Koma und Schlaganfallartigen Episoden, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

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 Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität von Cytarabin durchgeführt. Bei Patienten, die mit Cytarabin behandelt werden, kann es, besonders in Kombination mit Alkylanzien, zu Amenorrhö oder Azoospermie als Folge einer Unterdrückung der Gonaden kommen. Diese Nebenwirkungen scheinen im Allgemeinen von der Dosis und Länge der Behandlung abhängig zu sein und können irreversibel sein (siehe Abschnitt 4.8).

Cytarabin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung 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 einer Therapie mit Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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. Dennoch können diese Fähigkeiten bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, eingeschränkt sein. Patienten sollten hierüber entsprechend informiert werden und dazu angewiesen werden, Autofahren oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden, falls sie betroffen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Die durch Cytarabin hervorgerufenen Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosierung, der Anwendungsart und der Therapiedauer. Die wichtigste Nebenwirkung von Cytarabin ist die Knochenmarkdepression. Am häufigsten treten gastrointestinale Nebenwirkungen auf.

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)

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4 und 5.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Virale, bakterielle, parasitäre und Pilzinfektionen können bei der Behandlung mit Cytarabin, allein oder in Kombination mit anderen immunsuppressiven Substanzen, nach Gabe von immunsuppressiven Dosen, die die zelluläre oder humorale Abwehr beeinträchtigen, auftreten. Diese Infektionen können leicht sein aber auch schwerwiegend und manchmal tödlich.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Da Cytarabin eine myelosuppressive Wirkung hat, sind Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Megaloblastose und Retikulozytenreduktion als Folge der Arzneimittelgabe zu erwarten. Der Schweregrad dieser Reaktionen ist von der Dosis und dem Therapieschema abhängig. Es sind morphologische Zellveränderungen des Knochenmarks und des peripheren Blutbildes zu erwarten. Bei konventionellen Dosen tritt die Leukopenie mit einem Tiefstwert an den Tagen 12-24 auf. Die Hochdosistherapie ist mit einer erheblichen Myelotoxizität verbunden in Form einer ausgeprägten Panzytopenie, die 15-25 Tage dauern kann.

Erkrankungen des Immunsystems

Die Symptome eines Cytarabin-Syndroms treten gewöhnlich 6-12 Stunden nach Applikation auf. Kortikosteroide haben sich als nützlich in der Behandlung oder Prävention dieses Syndroms erwiesen. Falls die Symptome schwerwiegend genug sind, um eine Behandlung zu rechtfertigen, sollten sowohl Kortikosteroide als auch die Weiterführung der Cytarabin-Therapie erwogen werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Zentralnervöse Störungen werden vorwiegend bei der Hochdosistherapie beobachtet und treten bei 3-37 % der behandelten Patienten auf. Bei älteren Patienten (> 55 Jahre) kann die Inzidenz sogar noch höher sein. Bei Gesamtdosen unter 36 g Cytarabin/m² 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.

Augenerkrankungen

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

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 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 18-36 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 Myelophthase gerechnet werden, die erst nach 1-2 Wochen klinisch voll in Erscheinung tritt. Die 12-malige Verabreichung einer Dosis von 4,5 g/m² als i.v. Infusion über 1 Stunde, im Abstand von jeweils 12 Stunden, führt zu irreversibler und tödlich verlaufender zentralnervöser Toxizität.

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. Blut- oder Thrombozytentransfusionen, Antibiotikatherapie) durchgeführt.

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



Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis, Pneumonie, Infektion					Cellulitis an der Injektionsstelle
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Lentigo		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarkinsuffizienz, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Megaloblastose, verminderte Retikulozyten	morphologische Veränderungen des Knochenmarks, Myelotoxizität, Hämorrhagien	Immunsuppression			
Erkrankungen des Immunsystems	Cytarabin-Syndrom (gekennzeichnet durch Fieber, Myalgien, Knochenschmerzen, gelegentlich Brustschmerzen, makulopapulösen Ausschlag, Konjunktivitis und Unwohlsein)		allergische Reaktionen vom Soforttyp (Urtikaria, Anaphylaxie)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Hyperurikämie				
Erkrankungen des Nervensystems		zerebrale/zerebellare Störungen (Nystagmus, Dysarthrie, Ataxie, Verwirrheitszustände) nach hochdosiertem Cytarabin, Kopfschmerzen, Denkstörungen, Somnolenz, Lethargie, Koma, Krampfanfälle	periphere Nervenschäden (nach hochdosiertem Cytarabin)	Schwindel, Nervenentzündungen	verzögerte progressive ascendierende Paralyse	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Keratitis, Photophobie, Augenbrennen, starker Tränenfluss und Sehbeschwerden, hämorrhagische Konjunktivitis, ulzerative Keratitis				
Herzkrankungen			akute Perikarditis		Herzmuskelschäden, vorübergehende Störungen des Herzrhythmus	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenödeme durch Erhöhung der Permeabilität der Alveolarkapillaren, Atembeschwerden, diffuse interstitielle Pneumonie			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		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	Darmnekrosen, bei Hochdosistherapie mit Ileus und Peritonitis, nekrotisierende Kolitis, Pneumato-sis cystoides intestinalis	Ösophagusulzeration, Ösophagitis		Darmperforation bei Hochdosistherapie



Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der cholestase-anzeigenden Enzyme, Hyperbilirubinämie		Gelbsucht	Leberventhrombosen (Budd-Chiari-Syndrom), Leberabszesse, Pankreatitiden (bei der Hochdosistherapie)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		makulopapulöse Exantheme, Erythrodermien, Erytheme, Alopezie, generalisiertes Erythem, mitunter mit Blasenbildung und Desquamation (nach hochdosiertem Cytarabin bei bis zu 75 % der Patienten), Urtikaria, Vaskulitis	brennende Schmerzen an den Handinnenflächen und Fußsohlen		neutrophile ekkrine Hidradenitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Myalgien und/oder Arthralgien im Bereich des Nackens und der Beine		Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						Amenorrhö, Azoospermie (s. Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Nierenfunktionsstörungen, Harnretention	Anstieg des Plasmakreatinins			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gewebeschädigungen und Thrombophlebitis am Injektionsort, Fieber, Halsentzündung			Syndrom einer inadäquaten Adiuretin-Sekretion (nach hochdosiertem Cytarabin)	

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

In der Literatur gebräuchliche Synonyme sind Cytarabin (INN), Cytosin-Arabinosid, 1-Arabinofuranosylcytosin, Ara-C.

Die chemische Bezeichnung für dieses synthetische Nukleosid lautet 4-Amino-1-(β-D-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 Pyrimidinrings. 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 1,4-7,5 Minuten. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 10-200 Minuten, im Durchschnitt 120 Minuten. Aus dem Liquor wird Cytarabin wegen der geringen Desaminase-Aktivität im ZNS nur langsam mit einer Halbwertszeit von 2-11 Stunden eliminiert.

Bei kontinuierlicher intravenöser Infusion konventioneller Dosen (100-200 mg Cytarabin/m² KOF) werden Konzentrationen von 0,04-0,6 µMol/l erreicht. Bei s.c. Injektion werden Plasmapeaks innerhalb von 20-60 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 KOF) durchgeführt, meist in Form einer 6-tägigen Gabe von 1-3 g Cytarabin/m² KOF alle 12 Stunden als 1- bis 2-Stunden-Infusion. Dabei werden Cytarabin-Plasmaspiegel von 10-140 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 2-20 %.

Cytarabin passiert die Blut-Liquor-Schranke. Im Liquor findet man bei Dauerinfusion 10-40 % der Plasmakonzentrationen.

Die Elimination des Cytarabins aus dem Plasma geht mit seiner Metabolisierung einher. Nach konventionellen oder hohen Dosen werden nur 4-10 % der applizierten Dosen als unverändertes Cytarabin renal ausgeschieden, während 71-96 % in den ersten 24 Stunden als Ara-U im Urin erscheinen.



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität ergaben folgende LD₅₀-Werte:

Maus

ca. 2.000 mg Cytarabin/kg i.v.
 > 5.000 mg Cytarabin/kg i.p.
 1.930 mg Cytarabin/kg p.o. Weibchen
 3.550 mg Cytarabin/kg p.o. Männchen

Ratte

> 1.000 mg Cytarabin/kg i.p.

Rhesusaffe

> 2.000 mg Cytarabin/kg i.v.

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial liegen nicht vor. Untersuchungen über 6 Monate an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes tumorerzeugendes Potenzial.

Reproduktionstoxizität

Cytarabin hat bei mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Es traten Anomalien an Skelett, Augen, Gehirn und Nieren auf. Beim Menschen liegen unzureichende Daten vor. Das relative Fehlbildungsrisiko beträgt ca. 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

- Milchsäure
- Natriumlactat-(S)-Lösung
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Nach Anbruch

Nach Anbruch Reste verwerfen.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei der Mischung mit Natriumchloridlösung für 28 Tage bei 25 °C und 2-8 °C, bei der Mischung mit Glucoselösung für 48 Stunden bei 25 °C und bei der Mischung mit Ringer-Lactat-Lösung für 48 Stunden bei 25 °C und 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 oder 5 Durchstechflasche(n) mit 20 ml Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung liegt als gebrauchsfertige Lösung vor.

Zur Herstellung einer Infusionslösung kann isotonische Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung dienen.

Bei Anwendung von Perfusoren kann Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung auch unverdünnt verwendet werden.

Bei der Zubereitung und Anwendung sind Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten, und die allgemeinen Richtlinien für sicheren Umgang mit Zytostatika müssen beachtet werden.

Alexan 50 mg/ml - Infusionslösung ist zur Einmalentnahme bestimmt. Nach Anbruch Reste verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

5609.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Januar 1985
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig