Alexan® 50 mg/ml-Stechampulle

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 50 mg Cytarabin in stabilisierter, wässriger Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 10,4 mg Natriumlaktat-Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Klare, farblose Lösung.

pH – Wert: 8.4 – 9.2

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alexan 50 mg/ml – Stechampullen werden angewendet bei Erwachsenen.

1. Standardtherapie:

Alexan ist ein Zytostatikum zur Induktionstherapie einer klinischen Remission und/oder zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit

- akuter nicht-lymphoblastischer Leukämie,
- akuter lymphoblastischer Leukämie,
- akuter myeloischer Leukämie,
- diffus histiozytärem Lymphom (Non-Hodgkin-Lymphom mit hoher Malignität).

2. Hochdosierte Cytarabin-Therapie ist indiziert bei Patienten mit:

- refraktären akuten nicht-lymphoblastischen Leukämien,
- refraktären akuten lymphoblastischen Leukämien,
- Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie,
- Leukämien mit besonderem Risiko, wie z.B. akute Leukämien als Zweitmalignom nach vorausgegangener Chemotherapie und/oder Bestrahlung,
- refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Alexan soll von oder unter Aufsicht und Beratung eines in der Behandlung mit Zytostatika erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Es ist anzunehmen, dass wirksame Plasmaspiegel zwischen 0,01 und 0,15 µg/ml liegen. Die Dosis muss individuell exakt, am besten entsprechend der Körperoberfläche (KOF), ermittelt werden.

Alexan 50 mg/ml – Stechampulle wird in Kombination mit anderen zytostatisch wirksamen Substanzen im Rahmen komplexer Therapieprotokolle angewendet.

Es können nur allgemeine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen in der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit verminderter Leber- oder Nierenfunktion ist dieses Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden und die Dosierung gegebenenfalls zu verringern. (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei Patienten >60 Jahre sollte eine hochdosierte Therapie nur nach Durchführung einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden.

Standard-Dosierung

a) Induktionstherapie bei akuten Leukämien

i.v.-Injektion von 100 – 200 mg/m^2 KOF/Tag

i.v.-Infusion von 100 mg/m^2 KOF/Tag

Die oben genannten Dosen sind eine Richtlinie und sind dem jeweiligen Therapieschema anzupassen.

Die Therapiedauer richtet sich nach den klinischen und morphologischen Befunden (Knochenmark). Entweder kann der Patient bis zu 7 Tage behandelt werden, gefolgt von einem therapiefreien Intervall von 7 – 9 Tagen zur Erholung des Knochenmarks; danach können Konsolidierungszyklen (oft verkürzt) bis zur Remission oder Auftreten von Toxizität durchgeführt werden. Oder die Behandlung kann bis zum Eintreten einer Knochenmarkhypoplasie, die als Toleranzgrenze anzusehen ist, weitergeführt werden.

Vor Wiederholung eines Therapiezyklus (oft verkürzt) muss ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 14 Tagen oder bis zur Erholung des Knochenmarks eingehalten werden.

b) Erhaltungstherapie bei Leukämie

Die Erhaltungsdosis und Verabreichung ist vom verwendeten Therapieschema abhängig.

Dosen von 75 – 100 mg/m^2 KOF/Tag einmal monatlich an 5 aufeinander folgenden Tagen oder einmal wöchentlich wurden verabreicht.

c) ZNS-Befall

10 – 30 mg/m^2 KOF/Tag dreimal wöchentlich intrathekal

d) Lymphom

Diese Erkrankung wird im Allgemeinen mit einer geeigneten Kombinationstherapie behandelt.

Hochdosierte Therapie
Wenn nicht anders festgelegt, beträgt die Dosis 4 – 12 mal 2 – 3 g/m^2 KOF alle 12 Stunden. Die gesamte Behandlungsdosis sollte 36 g/m^2 KOF nicht überschreiten.
Gesamtdosis und zeitliche Dauer müssen vom behandelnden Arzt festgelegt werden. Abhängig von der Anzahl der Infusionen kann der Behandlungszyklus nach Erholung des Knochenmarks wiederholt werden.
Art der Anwendung
Zur i.v. Dauertropfinfusion, zur intravenösen und intrathekalen oder subkutanen Anwendung.
1) Bei Standardtherapie
kann Alexan wie folgt verabreicht werden:
i.v.-Dauertropfinfusion, i.v.-Injektion, intrathekale Injektion oder ausnahmsweise auch subkutane Injektion.
Bei i.v.-Injektion wird infolge der kurzen Halbwertzeit von Cytarabin bei den meisten Patienten eine minimale therapeutische Plasmakonzentration in weniger als einer Stunde unterschritten. Daher ist eine Verteilung der Tagesdosis auf zwei oder mehrere Gaben in gleichen Abständen erforderlich. Zur Herstellung einer Alexan-Infusionslösung können physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung verwendet werden. Angaben über die Dauer von Langzeitinfusionen reichen von 8 – 12 Stunden bis 120 – 168 Stunden. Im Vergleich zur einmaligen i.v.-Injektion zeigen bei der Dauertropfinfusion gleiche Dosen eine stärker ausgeprägte Unverträglichkeit von Seiten des Gastrointestinaltrakts.
Bei intrathekaler Gabe wird empfohlen, 5 – 8 ml Liquor aufzuziehen, mit der Injektionslösung in der Spritze zu vermischen und langsam zu reinjizieren. Eine systemische Toxizität ist bei dieser Anwendungsart nicht zu erwarten. Die subkutane Injektion wird nur ausnahmsweise und im Allgemeinen nur bei der Erhaltungstherapie angewendet. Intrakutane Injektion muss wegen der Gefahr von Ödemen vermieden werden.
2) Bei hochdosierter Therapie
wird Alexan als 1- bis 3-stündige i.v.-Infusion gegeben.
Bei Anwendung von Perfusoren kann Alexan auch unverdünnt verwendet werden.
Zur Herstellung einer verdünnten Infusionslösung kann physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung dienen.
Alle Zubereitungen von Alexan sind untereinander kompatibel und können zur Herstellung der individuell vorgesehenen Dosis kombiniert werden. Dadurch fallen keine Restmengen des Arzneimittels an.
Hinweis: Es sollten keine Lösungsmittel, die Konservierungsstoffe enthalten, verwendet werden. Dies gilt insbesondere für intrathekale Anwendung oder bei einer hochdosierten Therapie.

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit bereits bestehender Knochenmarksuppression sollten von einer Behandlung ausgeschlossen werden.
- stark eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion, bestehende schwere Infekte, Magen- und Darm-Ulzera sowie frische Operationen.
- Anämie/Erythrozytopenie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie nicht-maligner Ätiologie (z.B. Knochenmarksaplasie); außer der behandelnde Arzt sieht die Behandlung mit Alexan 50 mg/ml als die aussichtsreichste Alternative für den Patienten an.
- Schwangerschaft und Stillperiode (siehe Abschnitt 4.6).
- Alexan 50 mg/ml – Stechampulle darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und Analoga angewendet werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des 5-FU-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Cytarabin sollte nur stationär und von Ärzten, die über entsprechendes Fachwissen zur Durchführung einer Krebs-Chemotherapie verfügen, angewendet werden. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen sind beim Umgang mit den Durchstechflaschen zu beachten (Schutzbrille, Handschuhe, Mund-, Nasenschutz, möglichst Luftabzug). Insbesondere ist darauf zu achten, dass Einrichtungen vorhanden sind, um die Wirkungen am Patienten zu überwachen und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen zu ergreifen.
Cytarabin hat eine stark myelosuppressive Wirkung. Bei Patienten mit einer durch Medikamente verursachten Knochenmarksdepression in der Vorgeschichte sollte die Behandlung mit Vorsicht eingeleitet werden.
Patienten, denen dieses Arzneimittel verabreicht wird, müssen engmaschig medizinisch überwacht werden. Zusätzlich sollten zu Behandlungsbeginn täglich die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen bestimmt werden. Generell sollten die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen möglichst häufig bestimmt und auch nach Beendigung der Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Dies gilt auch bei intrathekaler Anwendung.
Sollte eine arzneimittelinduzierte Knochenmarksdepression zu einer Thrombozytenzahl <50.000 oder einer Zahl der Polymorphonuklearen <1.000/mm^3 geführt haben, ist die Therapie zu unterbrechen oder zu modifizieren. Die Anzahl geformter Elemente im peripheren Blut kann weiter abfallen nachdem die Verabreichung des Arzneimittels beendet wurde und erreicht den niedrigsten Wert nach einem arzneimittelfreien Intervall von 5 – 7 Tagen. Wenn angezeigt, sollte die Therapie wieder aufgenommen werden, wenn eindeutige Anzeichen einer Erholung der Knochenmarksfunktion erkennbar sind (in aufeinanderfolgenden Untersuchungen des Knochenmarks). Bei Patienten, bei denen das Arzneimittel solange nicht verabreicht wird, bis „nor-

male“ Werte des peripheren Blutes erreicht sind, kann die Kontrolle entfallen.
Es sollten regelmäßig Knochenmarksuntersuchungen durchgeführt werden nachdem das periphere Blut keine Blasten mehr aufweist.
Einrichtungen für die Behandlung von möglicherweise tödlichen Komplikationen einer Knochenmarksdepression (Infektionen aufgrund einer Granulozytopenie und anderer gestörter Abwehrmechanismen, sekundäre Hämorrhagien aufgrund einer Thrombozytopenie) sollten vorhanden sein.
Wie andere Zytostatika kann Cytarabin eine Hyperurikämie als Folgeerscheinung von rascher Lyse von neoplastischen Zellen verursachen. Der Arzt sollte den Harnsäuregehalt des Blutes überwachen und auf den Einsatz unterstützender und pharmakologischer Maßnahmen vorbereitet sein, die notwendig sein können, um auftretende Komplikation kontrollieren zu können.
Bei Patienten mit hohen Blastenzahlen oder extensiven Tumormassen (Non-Hodgkin-Lymphom) wird eine Hyperurikämie-Prophylaxe empfohlen. Einrichtungen für supportive Maßnahmen sollten verfügbar sein.
Funktionsstörungen der Leber und der Nieren gelten als prädisponierende Faktoren einer erhöhten ZNS-Toxizität von Cytarabin.
Nach einigen experimentellen Cytarabin-Behandlungsschemata wurden schwere und manchmal tödliche ZNS-, gastrointestinale oder pulmonale Toxizität beobachtet (unterschiedlich zu den Toxizitäten, die bei konventionellen Behandlungsschemata mit Cytarabin beobachtet wurden). Diese Reaktionen beinhalten reversible korneale Toxizität; zerebrale und zerebelläre Dysfunktion, gewöhnlich reversibel; Schläfrigkeit; Konvulsionen; schwere gastrointestinale Ulzeration, einschließlich Pneumatosis cystoides intestinalis, was zu einer Peritonitis führt; Sepsis und Leberabszess; pulmonale Ödeme.
Hochdosistherapie: Das Risiko von ZNS-Nebenwirkungen ist bei Patienten, die früher aufgrund einer ZNS-Erkrankung mit intrathekaler Chemotherapie oder Strahlentherapie behandelt wurden, größer.
Bei Patienten mit akuter, nicht-lymphatischer Leukämie kam es zu peripheren motorischen und sensorischen Neuropathien nach Konsolidierung einer hochdosierten Cytarabin-, Daunorubicin- und Asparaginase-Therapie. Patienten, die mit hohen Cytarabin-Dosen behandelt werden, sollten auf Neuropathien untersucht werden, da Dosierungsänderungen notwendig sein können, um irreversible neurologische Störungen zu vermeiden.
Nach einer hochdosierten Therapie mit Cytarabin kam es zu schwerer und manchmal tödlicher pulmonaler Toxizität, erwachsenem Respiratory-Distress-Syndrom und pulmonalen Ödemen.
Wenn intravenöse Dosen schnell verabreicht werden, kommt es bei den Patienten oft zu Übelkeit und es kann über mehrere Stunden nach Verabreichung zu Erbrechen kommen. Dieses Problem ist weniger ausgeprägt, wenn das Arzneimittel infundiert wird.
Bei Patienten, die mit konventionellen Cytarabin-Dosen in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, wurden Druckempfindlichkeit des Bauches (Peritonitis) und Guajak-positive Kolitis mit Neutropenie und Thrombozytopenie berichtet. Diese Patienten reagierten auf nicht-operative medizinische Behandlung.
Bei Kindern mit AML wurde nach intrathekaler und intravenöser Verabreichung konventioneller Cytarabin-Dosen in Kombination mit anderen Arzneimitteln über eine verzögerte progressive, aufsteigende und zum Tode führende Lähmung berichtet.
Sowohl Leber- als auch Nierenfunktion sollten währen einer Cytarabin-Therapie überwacht werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei leicht eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion.
Periodische Untersuchungen des Knochenmarks, der Leber- und Nierenfunktion sollten bei Patienten, die Cytarabin erhalten, durchgeführt werden.
Da Cytarabin großteils in der Leber metabolisiert wird, ist eine stärkere Wirkung der Substanz bei Leberschäden möglich. Eine Wirkungsverstärkung ergibt sich auch bei eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist eine entsprechende Dosisreduktion unter Kontrolle des Blutspiegels vorzunehmen. Regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Harnsäurespiegels sind erforderlich. Bei Patienten mit vorexistierenden Leberfunktionsstörungen sollte Cytarabin, besonders im Hochdosisbereich, nur mit Vorsicht und nach einer strengen Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.
Nach experimentellen hochdosierten Cytarabin-Therapien in Kombination mit Cyclophosphamid zur Vorbereitung auf eine Knochenmarkstransplantation wurden Fälle von Kardiomyopathie und daraus resultierende Todesfälle berichtet.
Zufuhr von reichlich Flüssigkeit ist angezeigt.
Eine hochdosierte Cytarabin-Behandlung an Patienten über 60 Jahre darf erst nach besonders vorsichtiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
Kontrazeptive Maßnahmen:
Cytarabin kann mutagene Wirkungen haben. Männer sollten daher während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach Beendigung derselben kein Kind zeugen. Außerdem sollten sie vor der Behandlung über die Möglichkeit einer Spermienkonservierung aufgeklärt werden, da nach einer Cytarabin-Therapie die Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität besteht.
Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie wird eine genetische Beratung unbedingt empfohlen.
Schwere gastrointestinale Nebenwirkungen erfordern anti-emetische und sonstige supportive Maßnahmen.
Behandlungen mit hohen Dosen erfordern eine regelmäßige Kontrolle der ZNS- und Lungenfunktionen durch einen in dieser Art von Behandlung erfahrenen Arzt.

Um ophthalmologische Komplikationen zu vermeiden müssen die Augen während einer Hochdosis-Behandlung regelmäßig gespült werden.
Bei schwerer Knochenmarksdepression sollten die Patienten während der Behandlung in einem sterilen Isolationsraum untergebracht werden.

Immunsuppressive Wirkungen/Erhöhte Infektionsanfälligkeit

Bei Patienten, die aufgrund der Verabreichung von Chemotherapeutika wie Cytarabin immunsupprimiert sind, kann die Verabreichung von Lebendimpfstoffen zu schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen führen. Während einer Therapie mit Cytarabin sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoff durchgeführt werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Vakzine können verabreicht werden; die Reaktion auf diese Impfstoffe kann jedoch verringert sein.
Wie andere tumorhemmende Substanzen birgt auch die Behandlung mit Cytarabin auf Grund der Knochenmarksdepression das Risiko von Blutungskomplikationen und schweren Infektionen. Während hochdosierter Therapie können Störungen des ZNS-Systems, gastrointestinalen Störungen, Leberfunktionsstörungen, Hautreaktionen und Augenbeschwerden auftreten.
Bei Anzeichen einer ZNS-Toxizität, ebenso bei Entstehen einer Allergie, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.
Ein Kontakt mit Haut und Schleimhäuten, speziell im Bereich der Augen, sollte vermieden werden.
Cytarabin ist eine teratogene und mutagene Substanz.
Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-FU. Die Nukleosidanaloga, wie z.B.: Brivudin und Sorivudin, können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU und anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehender Zunahme der Toxizität führen.
Weiterhin muss zwischen der Anwendung von Alexan 50 mg/ml – Stechampulle und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.
Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit Alexan 25 mg/ml - Stechampulle indiziert. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin an Patienten, die mit Alexan 50 mg/ml - Stechampulle behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung ins Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydration sollten eingeleitet werden.
Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit Alexan 50 mg/ml – Stechampulle einnehmen, sollten regelmäßig wegen eines möglicherweise erhöhten Phenytoin-Plasma-Spiegels untersucht werden.
Wichtige Informationen über einen bestimmten sonstigen Bestandteil von Alexan 50 mg/ml – Stechampullen:
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei vorausgegangener Therapie mit L-Asparaginase kann es unter Cytarabin zu einer akuten Pankreatitis kommen.
Myelotoxische Interaktionen mit anderen Behandlungsmethoden, die eine toxische Wirkung auf das Knochenmark haben (insbesondere andere Zytostatika und Radiotherapie), müssen entsprechend der jeweiligen Comedikation erwartet werden.
Einzelfälle haben gezeigt, dass die antimykotische Wirkung von Flucytosin durch Cytarabin gehemmt werden kann.
Bei Patienten, denen beta-Acetyldigoxin und chemotherpeutische Behandlung mit Cyclophosphamiden, Vincristin und Prednison mit oder ohne Cytarabin oder Procarbazin verabreicht wurden, kam es zu einer reversiblen Senkung des Steady-state Digoxin-Spiegels und zu einer verminderten renalen Glykosidelimination. Steady-state Plasma-Digoxin-Spiegel blieben unverändert. Deshalb kann bei Patienten, die ähnliche chemotherapeutische Kombinationsbehandlungen erhalten, eine Überwachung der Plasma-Digoxin-Spiegel angezeigt sein. Die Anwendung von Digitoxin kann bei diesen Patienten als Alternative in Betracht gezogen werden.
Eine in-vitro Interaktionsstudie zwischen Gentamicin und Cytarabin zeigte einen Cytarabin-bezogenen Antagonismus bezüglich der Empfindlichkeit von K.pneumoniae-Stämmen. Bei Patienten, die Cytarabin erhalten und mit Gentamicin wegen einer K.pneumoniae-Infektion behandelt werden, kann das Fehlen des sofortigen Ansprechens auf Gentamicin die Notwendigkeit einer Neuevaluierung der antibakteriellen Therapie bedeuten.
5-Fluorocytosin sollte nicht gemeinsam mit Cytarabin verabreicht werden, da gezeigt wurde, dass die therapeutische Wirksamkeit von 5-Fluorocytosin während einer solchen Therapie aufgehoben war.
Weiterhin muss zwischen der Einnahme von Alexan 50 mg/ml – Stechampulle und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.
Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit Alexan 50 mg/ml – Stechampulle indiziert.
Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Alexan 50 mg/ ml–Stechampulle wurde über eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führten. (siehe auch Abschnitt 4.4)

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft und Stillperiode darf Cytarabin nicht angewendet werden.

Da Cytarabin bei einigen Tierarten eine mutagene und teratogene Wirkung aufweist, muss eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Cytarabin bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten sollte nur nach sorgfältiger Betrachtung der möglichen Nutzen und Risiken durchgeführt werden.

Für eine ausreichende Verhütung muss sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter während der Behandlung mit Alexan und bis zu 6 Monate danach gesorgt werden.

Wenn während einer Alexan-Therapie eine Schwangerschaft eintritt, muss eine genetische Beratung erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Vor Beginn einer Behandlung mit Alexan muss abgestillt werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität von Cytarabin wurden nicht durchgeführt. Bei Patienten, die Cytarabin erhalten (insbesondere in Kombination mit alkylierenden Substanzen), kann es zu einer gonadalen Suppression, die zu einer Amenorrhö oder Azoospermie führt, kommen. Allgemein scheinen diese Effekte in Zusammenhang mit der Dosierung und der Therapiedauer zu stehen und irreversibel zu sein (siehe Abschnitt 4.8). Da Cytarabin mutagenes Potential besitzt, das zu chromosomalen Schäden in den menschlichen Spermatozoen führen kann, sollten Männer, die mit Cytarabin behandelt werden sowie deren Partnerinnen angewiesen werden, verlässliche kontrazeptionelle Maßnahmen zu ergreifen. Männer sollten während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach Beendigung derselben kein Kind zeugen. Außerdem sollten sie vor der Behandlung über die Möglichkeit einer Spermienkonservierung aufgeklärt werden, da nach einer Cytarabin-Therapie die Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität besteht.

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

Cytarabin hat keinen Einfluss auf die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken und Maschinen zu bedienen. Dennoch kann bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen die Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein. Patienten sollten darüber informiert werden und darauf hingewiesen werden, solche Aktivitäten wenn möglich zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die durch Cytarabin hervorgerufenen Nebenwirkungen sind abhängig von Dosierung, Art der Anwendung und Dauer der Therapie. Am häufigsten kommt es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Cytarabin wirkt toxisch auf das Knochenmark und verursacht unerwünschte hämorrhagische Nebenwirkungen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sepsis (Immunsuppression), Cellulitis an der Injektionsstelle; Virale, bakterielle, fungale, parasitäre oder saprophytische Infektionen am ganzen Körper können mit der Anwendung von Cytarabin alleine oder in Kombination mit anderen immunosupprimierenden Substanzen (in immunosuppressiven Dosen, die die zelluläre oder humorale Abwehr beeinträchtigen) in Verbindung stehen. Diese Infektionen können mild verlaufen, können aber auch schwer und manchmal tödlich sein.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Gelegentlich: 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.

Die Hochdosistherapie ist mit einer erheblichen Myelotoxizität verbunden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie, Hyperurikämie; Wie bei allen Zytostatika kann es unter Cytarabin zu Hypokalzämie und aufgrund des Zellzerfalls zu einer sekundären Hyperurikämie kommen, die entsprechende Gegenmaßnahmen erforderlich machen kann.

Erkrankungen des Nervensystems

Zentralnervöse Störungen werden vorwiegend bei der Hochdosistherapie beobachtet.

Bei Gesamtdosen unter 36 g Cytarabin/m^2 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, Verwirrungszustände und Persönlichkeitsveränderungen), Kopfschmerzen, Schwindel, Störung von Denk- und Bewegungsabläufen, Somnolenz, Lethargie, Koma, Tremor, Krampfanfälle und Anorexie
Gelegentlich: Kopfschmerzen, periphere Neuropathie
Selten: Eine intrathekale Anwendung von Cytarabin kann zu Übelkeit, Erbrechen, Fieber und/oder anderen Symptomen einer Arachnoiditis führen. Diese Erscheinungen können aber auch die Folge einer Lumbalpunktion sein. Die Symptome sind oft leicht und reversibel. Die intrathekale Verabreichung von Cytarabin in Dosen über 30 mg/m^2 KOF führt oftmals zu neurotoxischen Reaktionen. Insbesondere kurze Dosisintervalle können zu kumulierter Neurotoxizität führen (siehe auch Abschnitt 4.2)
Sehr selten: Einzelfälle von nekrotisierender Leukenzephalopathie, Myelopathie bis hin zur Paraplegie oder Quadriplegie sowie Visusverlust wurden nach intrathekaler Applikation von Cytarabin beschrieben. Die intrathekale Applikation von Benzylalkohol oder anderen lösungsvermittelnden Zusätzen sollte unbedingt vermieden werden.
Neuritis und - nach hohen Dosen - Einzelfälle peripherer Nervenläsionen wurden beschrieben, ebenso Fälle retardierter progressiver aszendierender Paralyse, Meningitis und Enzephalitis.

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis, Keratitis, Photophobie, Augenbrennen, starke Tränenbildung und Sehstörungen sind dosisabhängig und wurden bei 25 bis 80% der Patienten unter hochdosierter Therapie beobachtet.
Reversible, hämorrhagische Konjunktivitis (Photophobie, Brennen, Sehstörungen, erhöhter Tränenfluss), ulzerative Keratitis.
Durch häufiges Spülen der Augen oder prophylaktische Anwendung kortikoidhaltiger Augentropfen können die Beschwerden verhütet bzw. gemildert werden.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: akute Perikarditis
Sehr selten: Schädigungen des Myokards, vorübergehende Störungen des Herzrhythmus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Pneumonie, Dyspnoe, Halsschmerzen
Lungenödeme auf Grund einer erhöhten Permeabilität der alveolaren Kapillarien wurden bei konventionellen Dosen gelegentlich, und bei ca. 10 bis 30% der Patienten nach hohen Cytarabin-Dosen beobachtet. Diese pulmonalen Komplikationen sind in den meisten Fällen reversibel. Es kam zu Atembeschwerden, Pneumonie und Lungentoxizität.
Patienten, die durchschnittliche Dosen (1 g Cytarabin/m^2 KOF) und gleichzeitig andere Zytostatika erhielten, entwickelten in 10 von 52 Fällen eine diffuse interstitielle Pneumonie. Es konnte aber kein gesicherter kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von Cytarabin gefunden werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhö, Dysphagie, Mukositis, Schleimhautulzerationen (oral, anal) vor allem bei der Hochdosisbehandlung; schwere Diarrhöen mit entsprechendem Kalium- und Eiweißverlust; Übelkeit und Erbrechen (besonders nach schneller intravenöser Injektion)
Gelegentlich: Ösophagitits, Ösophagusulzerationen, abdominelle Schmerzen, schwere Veränderungen der gastrointestinalen Schleimhäute mit Ulzerationen, intestinale Wandemphyseme und Infektionen können auftreten. Dies kann zu Darmnekrose und nekrotisierender Kolitis führen.
Insbesondere bei der Hochdosistherapie kommt es gelegentlich zu zystoiden Pneumatosen sowie Darmnekrosen mit Ileus und Peritonitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörungen mit Anstieg der cholestaseanzeigenden Enzyme und Hyperbilirubinämie wurden bei 25 bis 50% der Patienten unter Hochdosis-Behandlung beobachtet.
Gelegentlich: Gelbsucht
Sehr selten: Leberabszesse und Hepatomegalie.
Einzelne Berichte über das Auftreten hepatischer Venenthrombosen (Budd-Chiari-Syndrom) liegen vor.
Einzelne Fälle von Pankreatitis wurden unter hohen Dosen von Cytarabin berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Reversible unerwünschte Hautreaktionen wie makulopapulöse Exantheme, Geschwürbildung, Erythrodermien, Erytheme, Urtikaria, Vaskulitis, gesprenkelte Haut und Pruritus.
Nach hohen Dosen kann exfoliative Dermatitis und Alopezie auftreten.
Nach hoch dosiertem Cytarabin entwickeln bis zu 75% der Patienten ein generalisiertes Erythem mitunter mit Blasenbildung und Desquamation.
Gelegentlich: Hautulzeration, Pruritus, brennende Schmerzen an den Handinnenflächen und Fußsohlen
Sehr selten: Neutrophile ekkrine Hidradenitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Myalgien und/oder Arthralgien wurden nach hohen Dosen Cytarabin beobachtet
Sehr selten: Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde beschrieben.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Harnverhalten und Nierenfunktionsstörungen können auftreten.
Ein Anstieg des Plasma-Kreatinins wurde bei 5% bis 20% der Patienten unter hochdosierter Cytarabin-Therapie beobachtet, ein gesicherter kausaler Zusammenhang mit Cytarabin konnte aber nicht bewiesen werden.
Bei massiver Zelldegeneration sollten Maßnahmen zur Vermeidung einer Harnsäure-Nephropathie ergriffen werden.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Halsentzündungen, allergische Ödeme, Gonadendysfunktion, Schmerzen im Brustraum, Aszites, Immunsuppression, Sepsis, Thrombophlebitis und Hämorrhagien. Thrombophlebitis an der Injektionsstelle
Fieber tritt bei 20% – 50% der Patienten, die eine Hochdosis-Therapie erhalten, auf.
Gelegentlich: Zellulitis im Bereich der Einstichstelle
Sehr selten: Allergische Reaktionen (Urtikaria, Anaphylaxie) vom Soforttyp sind sehr selten. Es wurde ein Fall von Anaphylaxie berichtet, die bis zu einem kardiopulmonalen Stillstand führte und Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich machte. Dies trat unverzüglich nach der i.v. Verabreichung von Cytarabin auf.
Das Syndrom inadäquater adiuretischer Hormoninkretion wurde in Einzelfällen bei Patienten unter Hochdosis-Behandlung mit Cytarabin beobachtet.
Cytarabin-(Ara-C)Syndrom
Dieses in der Literatur beschriebene Syndrom ist gekennzeichnet durch Fieber, Myalgie, Knochenschmerzen, gelegentlich Brustschmerzen, makulopapulöses Exanthem, Konjunktivitis und Übelkeit. Es tritt im Allgemeinen 6 – 12 Stunden nach Verabreichung auf. Kortikosteroide haben sich zur Behandlung oder Vorbeugung des Syndroms bewährt. Sind Kortikosteroide diesbezüglich wirksam, kann eine Fortsetzung der Therapie mit Cytarabin in Betracht gezogen werden.
Nebenwirkungen bei hochdosierter Cytarabin-Therapie, die bei konventionellen Dosierungen nicht beobachtet wurden:
Hämatologische Toxizität
Äußert sich in einer profunden Pancytopenie, die 15 – 25 Tage andauert verbunden mit einer stärkeren Knochenmarksaplasie, als sie bei konventionellen Dosen beobachtet wird.
Erkrankungen des Nervensystems
Nach der Behandlung mit hohen Dosen Cytarabin kam es bei 3 – 37% der Patienten zu zerebralen oder zerebellären Symptomen wie Persönlichkeitsveränderungen, beeinträchtigter Aufmerksamkeit, Dysarthrie, Ataxie, Tremor, Nystagmus, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Koma, Krämpfen. Die Inzidenz kann bei älteren Patienten (>55 Jahre) höher sein. Andere Prädispositionsfaktoren sind eine beeinträchtigte Leber- oder Nierenfunktion, vorangegangene CNS-Behandlung (z.B. Strahlentherapie) und Alkoholabusus. ZNS-Störungen sind in den meisten Fällen reversibel.
Das Risiko einer ZNS-Toxizität ist erhöht, wenn die Cytarabin-Behandlung (hochdosiert i.v. verabreicht) mit einer anderen ZNS-toxischen Therapie wie einer Strahlentherapie oder Hochdosistherapie kombiniert wird.
Korneale und konjunktivale Toxizität
Reversible Läsionen der Kornea und hämorrhagische Konjunktivitis wurden beschrieben. Diese können durch Verabreichung von kortikosteroidhaltigen Augentropfen verhindert oder vermindert werden.
Gastrointestinale Erkrankungen
Besonders bei der hochdosierten Behandlung mit Cytarabin können zusätzlich zu den üblichen Symptomen schwerer Reaktionen auftreten. Es wurden intestinale Perforation oder Nekrose mit Ileus und Peritonitis berichtet.
Leberabszesse, Budd-Chiari-Syndrom (hepatische Venenthrombose) und Pankreatitis wurden nach einer hochdosierten Therapie berichtet.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Klinische Anzeichen wie bei einem pulmonaren Ödem/ARDS können sich entwickeln, besonders bei einer Hochdosistherapie. Diese Reaktion wird vermutlich durch eine Verletzung der alveolaren Kapillaren hervorgerufen. Eine Bestimmung der Häufigkeit ist schwierig (wird in unterschiedlichen Publikationen mit 10 – 26% angegeben), da die Patienten sich meist in einem Rückfall befanden und andere Faktoren zu dieser Reaktion beigetragen haben können.
Andere
Nach einer Cytarabin-Therapie wurden Kardiomyopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Es wurde über einen Fall von Anaphylaxie berichtet, der zu einem Herz-Lungen-Stillstand geführt hat und eine Wiederbelebung erfordert hat. Dieser Fall trat direkt nach der intravenösen Verabreichung von Cytarabin auf.
Gastrointestinale Nebenwirkungen sind vermindert, wenn Cytarabin als Infusion verabreicht wird. Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Konjunktivitis werden lokale Glukokortikoide empfohlen.
Amenorrhö und Azoospermie (siehe Abschnitt 4.6).
Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei intrathekaler Anwendung beobachtet:
Erwartete systemische Reaktionen: Knochenmarksdepression, Übelkeit, Erbrechen. Teilweise wurde schwe-

re spinale Toxizität, die sogar zu einer Quadriplegie und Lähmung, nekrotisierender Enzephalopathie, Blindheit und anderen isolierten Neurotoxizitäten geführt hat, berichtet.
Bei hochdosierter Dauerinfusion (mehr als 200 mg/m^2 KOF/Tag über 5 – 7 Tage) sind die Nebenwirkungen ausgeprägter als bei der Standardtherapie.
Es kam zu Polyserositis sowie Frühtodesfällen ("early deaths") infolge nicht beherrschbarer Hämorrhagien oder Septikämien und Todesfällen infolge der prolongierten Knochenmarksdepression. Als maximal tolerable Dosis beim Menschen wurden 4,5 g/m^2 ermittelt. Bei Dosierungen über 3 g/m^2 ist die zerebrale Toxizität signifikant ausgeprägter.

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:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome von Intoxikationen

Eine chronische Überdosierung kann zu schweren Knochenmarksdepressionen, unter anderem mit massiven Hämorrhagien und lebensbedrohlichen Infektionen sowie Neurotoxizität führen.
Die Myelotoxizität von Cytarabin ist dosislimitierend. Schon im Rahmen einer Hochdosis-Behandlung bei kumulativen Dosen von ca. 18 bis 36 g Cytarabin pro Behandlungszyklus muss eine schwere Knochenmarkstoxizität bis zu Myelophthisis, die klinisch erst nach 1 bis 2 Wochen in vollem Ausmaß erkennbar ist, erwartet werden. Sie ist sowohl abhängig von der Dosis als auch von anderen Faktoren wie Alter, klinischem Zustand und Knochenmarksreserve des Patienten sowie von zusätzlicher myelotoxischer Therapie.
Zwölf Dosen von 4,5 g/m^2 mit einer intravenösen Infusion verabreicht über eine Stunden alle 12 Stunden führte zu einer irreversiblen und tödlichen ZNS-Toxizität.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot gegen Cytarabin ist nicht bekannt.
Beim Auftreten von Intoxikationen ist ein sofortiges Absetzen der Cytarabin-Therapie und sorgfältiges Monitoring des Patienten erforderlich.
Eine versehentliche schwere Überdosierung während intrathekaler Anwendung erfordert einen sofortigen Austausch des Liquors mit isotoner Natriumchlorid-Lösung.
Bereits bei Verdacht auf eine Überdosierung ist eine engmaschige Überwachung des Blutbildes über einen längeren Zeitraum durchzuführen.
Entsprechende unterstützende Maßnahmen (z.B. Bluttransfusion oder Thrombozytentransfusion, Antibiotika) sollten ergriffen werden.
Cytarabin ist hämodialysierbar. Es liegen aber keine Informationen über Wirkung bei Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Pyrimidin-Analoga
ATC-Code: L01BC01
Alexan enthält Cytarabin (4-Amino-1-(ß-D-arabinofuranosyl)-1 H-pyrimidin-2-on), ein Zytostatikum aus der Reihe der Antimetaboliten. Von den körpereigenen Pyrimidin-Nucleosiden Cytidin und 2'-Desoxycytidin unterscheidet es sich nur bezüglich des Zuckerrestes (Arabinose statt Ribose), es handelt sich also um ein Pyrimidin-Analogon.
Die aktiven Cytarabin-Nucleotide hemmen in der S-Phase des Zellzyklus die DNA-Synthese. Als molekularer Wirkungsmechanismus dieses Effektes wird eine Hemmung der Cytidinphosphat-Reduktase, ein Einbau in DNA und RNA, was zu einer Dysfunktion dieser Nukleinsäuren führt, sowie eine Hemmung der DNA-Polymerase diskutiert. Vor allem die viral-induzierte RNA-abhängige DNA-Polymerase (reverse Transkriptase) wird stark gehemmt. Zum zytostatischen Effekt von Cytarabin trägt wahrscheinlich zusätzlich seine Eigenschaft bei, ruhende Zellen (G_o-Phase) in den Proliferations-Zyklus zu überführen ("Rekrutierung"), wodurch diese Zellen der chemotherapeutischen Wirkung von zellphasen-spezifischen Zytostatika zugänglich werden.
Die Empfindlichkeit eines Gewebes gegenüber Cytarabin hängt vom Verhältnis seiner Cytidin-Deaminase-Aktivität zur Cytidin-Kinase-Aktivität ab. Im Rahmen einer Behandlung mit Cytarabin wird sowohl eine a priori bestehende wie eine erworbene Resistenz gegenüber diesem Zytostatikum beobachtet, was auf das Verhältnis der genannten Enzyme im Tumorgewebe zurückgeführt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Aufnahme in die Zelle über den Transportmechanismus für Pyrimidin-Nucleoside wird Cytarabin einerseits zum inaktiven Uracil-Arabinosid desaminiert, und andererseits zu aktiven Nucleotiden phosphoryliert (Cytarabin-Mono-, Di- und Triphosphat).
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cytarabin werden von der hohen Wasser- bzw. niedrigen Lipidlöslichkeit bestimmt. Das Pharmakon ist parenteral zu verabreichen. Nach einer initialen Verteilungsphase sinkt der Plasmaspiegel mit einer Halbwertzeit von 2 – 2,5 Stunden. In dieser 2. Phase der Elimination liegen etwa 80% in Form des inaktiven Uracil-Arabinosids vor. Innerhalb von 24 Stunden werden 80% der verabreichten Dosis im Harn ausgeschieden, überwiegend in Form von Uracil-Arabinosid. Im Liquor cerebrospinalis sind die Konzentrationen von Cytarabin nach i.v.-Gabe in der Regel 40% jener des Blutplasmas. Bei intrathekaler Gabe sinkt der Spiegel von Cytarabin im Liquor mit einer Halbwertzeit von 2 – 11 Stunden, wobei wegen der niedrigen Deaminase-Aktivität im Liquor vor allem unverändertes Cytarabin vorliegt.
Die Kinetik der Blutspiegel von Cytarabin bleibt auch nach wiederholter Verabreichung konstant und wird von Kortikosteroiden und anderen Zytostatika nicht beeinflusst.
Bei i.v.-Infusion werden nach 30 – 60 Minuten konstante, dosisabhängige Blutspiegel erreicht. Nach subkutaner Verabreichung werden maximale Plasmaspiegel nach 20 – 60 Minuten erreicht. Bei vergleichbaren Dosierungen liegen sie deutlich unter den nach i.v.-Gabe erreichbaren Plasmaspiegeln.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Subchronische und chronische Toxizität

An subchronischer Toxizität wurden im Tierversuch hauptsächlich Knochenmarksdepressionen mit Blutbildveränderungen und Schädigung der Darmschleimhaut beobachtet.
Es gibt keine Untersuchungen über die chronische Toxizität von Cytarabin.

b) Mutagenes und tumorigenes Potential:

Cytarabin zeigt sich im Tiermodell mutagen. Beim Menschen traten nach Cytarabin-Behandlung chromosomale Defekte in peripheren Lymphozyten auf.
Es wurde gezeigt, dass Cytarabin bei Tieren karzinogen ist. Die Möglichkeit einer ähnlichen Wirkung beim Menschen sollte bei der Planung einer Langzeittherapie bedacht werden.

c) Reproduktionstoxizität

Cytarabin zeigte bei verschiedenen Tierarten teratogene Wirkung. Abnormitäten von Skelett, Augen, Gehirn und Nieren wurden beobachtet. Für den Menschen liegen ungenügende Daten vor. Die bisher beobachteten Missbildungen waren an den Extremitäten, dem äußeren Ohr und dem Gehörgang. Eine Exposition im dritten Trimester der Schwangerschaft kann zu verzögertem Wachstum und Panzytopenie beim Fötus/Neugeborenen führen oder dazu beitragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumlaktatlösung 60%
Milchsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In Injektions- oder Infusionslösungen ist Cytarabin mit 5-Fluorouracil, Heparin, Gentamicin, Insulin, Methotrexat, Methylprednisolon, Nafcillin, Oxacillin und Penicillin G inkompatibel. Da weitere Inkompatibilitäten möglich sind, wird generell vor einer Mischung mit anderen Pharmaka gewarnt.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Infusionslösung nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde, bei Verdünnung mit 0,9% Natriumchlorid, für 28 Tage bei 2° C bis 8° C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung 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 Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1/5/10 x 10ml Durchstechflaschen
1/5/10 x 20 ml Durchstechflaschen
1/5/10 x 40 ml Durchstechflaschen

Glas-Durchstechflaschen (Typ 1) mit Halobutyl-Gummistopfen und mit/ohne durchsichtigem Kunststoff-Behälter (ONKO-Safe)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Herstellung einer Infusion kann Alexan mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden.
Wenn Alexan mit Haut in Kontakt kommt, sollte die betroffene Stelle mit viel Wasser gespült und dann gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Falls die Lösung in die Augen gerät, müssen die Augen sehr vorsichtig mit viel Wasser gespült werden und anschließend sofort ein Augenspezialist konsultiert werden.
Schwangeres Personal darf nicht mit diesem Medikament in Berührung kommen.
Nach Ablauf des Verfalldatums darf Alexan nicht mehr angewendet werden.
Nach Gebrauch, Flasche und Injektionsmaterial (einschließlich Handschuhe) gemäß den Bestimmungen für Zytostatika entsorgen. Eventuelle Restmengen sowie Primärverpackungen müssen als Sondermüll entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–19118

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Oktober 1990 / 5. März 2013

10. Stand der Information

Juni 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.