

## **ARA-cell® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Wirkstoff: Cytarabin

**Lesen Sie die gesamte Gebrauchsinformation sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Gebrauchsinformation auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Gebrauchsinformation steht**

1. Was ist ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beachten?
3. Wie ist ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und wofür wird es angewendet?**

ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein **Antitumormittel** aus der Gruppe der Antimetaboliten.

Cytarabin wird von den Tumorzellen aufgenommen, und der aktive Metabolit Cytarabin-Triphosphat bewirkt in diesen konzentrationsabhängig einen zytostatischen (Zellwachstum hemmenden) oder einen zytotoxischen (Zellen abtötenden) Effekt. Das Tumorstadium wird dadurch gehemmt.

#### **ARA-cell® wird in der Hochdosistherapie angewendet zur:**

- refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen
- refraktärer akuter nichtlymphatischer Leukämie
- refraktärer akuter lymphoblastischer Leukämie
- Rückfällen akuter Leukämien
- Leukämien mit besonderem Risiko
  - sekundären Leukämien nach vorausgegangener Chemotherapie und/oder Bestrahlung
  - manifester Leukämie nach Transformation von Präleukämien

- Konsolidierung der Remission akuter, nicht lymphatischer Leukämien bei Patienten unter 60 Jahren

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beachten?

### ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Cytarabin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei **Mangel an weißen, roten Blutzellen und Blutplättchen**, der nicht durch die Tumorerkrankung bedingt 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 **abzustillen** (siehe auch „Schwangerschaft und Stillzeit“).

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

ARA-cell® 100 mg/ml **darf nicht intrathekal und sollte nicht unverdünnt verabreicht** werden (**hypertonische Lösung!**).

Die Behandlung mit ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 sowie die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion und der Serum-Harnsäure-Werte. Bei Patienten mit hohen Blastenzahlen oder ausgedehnten Tumormassen (Non-Hodgkin-Lymphome) ist eine Hyperurikämieprophylaxe zu empfehlen. Unterstützende therapeutische (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 gegebenenfalls angepasster Dosierung zu verwenden.

### Hochdosistherapie

Bei einer Hochdosistherapie mit 2–3 g/m<sup>2</sup> Cytarabin kann es zu **schwerwiegender, teilweise tödlicher 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 Funktionen des Zentralnervensystems (ZNS) und der Lungenfunktion durch Ärzte erfolgen, die mit dieser Therapie nachweislich Erfahrung haben. Zur Vermeidung von Augenkomplikationen 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 tödlichem 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 Magen-Darm-Reaktionen** sind brechreizhemmende und unterstützende therapeutische Maßnahmen angezeigt.

Wegen der ausgeprägten Hemmung der Knochenmarkfunktion sollte bei der Induktions- und Konsolidierungstherapie eine Unterbringung des Patienten in keimfreier Isolation erfolgen.

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

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

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

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

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 **Guajaktest 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.

#### **Anwendung von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Knochenmarkschädigende Wechselwirkungen mit anderen **knochenmarkhemmenden therapeutischen Anwendungen** (insbesondere andere Tumorhemmstoffe und Bestrahlung) sind bei entsprechender Zusatztherapie zu erwarten.

Bei Patienten, die auch **Digoxin /  $\beta$ -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 Glykosidelimination 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 gegebenenfalls ein Wechsel des Antibiotikums angezeigt.

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

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Cytarabin, der Wirkstoff von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, kann erbgutschädigend wirken und hat teratogene (missbildende) Eigenschaften. ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler (lebensnotwendiger) Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin 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® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht schwanger werden.

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

Während der Behandlung mit ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht gestillt werden.

Cytarabin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer 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 Unfruchtbarkeit nach Therapie mit ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung über eine Konservierung der Samenflüssigkeit beraten zu lassen.

### **Verkehrstüchtigkeit Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, weil es bei der Behandlung mit ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann und damit indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **ARA-cell® enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 51,3 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat, entspricht 2,57% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung und 256,5 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat, entspricht 12,83% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung und 513 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 100 ml Konzentrat, entspricht 25,65% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie über einen längeren Zeitraum oder mehr Dosiereinheiten täglich benötigen, insbesondere, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

### **3. Wie ist ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht anders verordnet hat.

#### **Wie viel und wie oft sollte ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angewendet werden?**

ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in Kombination mit anderen zytostatisch wirksamen Substanzen im Rahmen komplexer Therapieprotokolle zur Hochdosistherapie angewendet: Hochdosisbehandlungen werden meist mit 1 bis 3 g Cytarabin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als intravenöse Infusion (Einfließenlassen in eine Vene) über 1 bis 3 Stunden im Abstand von 12 Stunden für 4 bis 6 Tage durchgeführt.

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

Sollten Sie Fragen zu Ihrer Therapie haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

#### **Wie und wann sollte ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angewendet werden?**

ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird meist im Rahmen einer Polychemotherapie (Kombination mit anderen Tumorstoffen) eingesetzt. Da es sich bei ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung um eine hypertonische Lösung handelt, darf es nicht intrathekal (Einspritzen in die Rückenmarkflüssigkeit) und sollte nicht unverdünnt angewendet werden.

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

Cytarabin ist hämodialysierbar (durch „Blutwäsche“ entfernbar). Bei dialysepflichtigen Patienten sollte daher ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht unmittelbar vor oder während der Dialyse verabreicht werden.

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

ARA-cell®-Injektions-Durchstechflaschen sind zur Einmalentnahme bestimmt.

### **Wie lange sollte ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angewendet werden?**

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angewendet haben als Sie sollten**

Eine chronische Überdosierung kann zu schweren Knochenmarkschäden führen, u.a. mit massiver Blutung, lebensbedrohlichen Infektionen sowie zu Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems).

Dosisbegrenzend ist die Myelotoxizität (Knochenmarkschädigung) von Cytarabin. Bereits im Rahmen der Hochdosistherapie muss bei einer kumulativen Gesamtdosis von etwa 18 bis 36 g pro Therapiezyklus dosisabhängig sowie abhängig unter anderem vom Alter, vom klinischen Zustand und der Knochenmarkreserve des Patienten sowie sonstiger myelotoxischer Zusatztherapie mit schweren Knochenmarkstoxizitäten bis zur Myelophthise (Knochenmarkschwund) 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 Kontrollen des Blutbildes erfolgen.

Cytarabin ist hämodialysierbar (durch „Blutwäsche“ entfernbar). Zur Wirksamkeit in Fällen von Überdosierung liegen jedoch keine Informationen vor.

#### Therapie bei Überdosierung:

Da effektive Gegenmittel nicht zur Verfügung stehen, ist bei jeder Anwendung von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung größte Vorsicht geboten. Bei Überdosierung werden geeignete therapeutisch unterstützende (supportive) Maßnahmen durchgeführt wie z.B. Bluttransfusionen und Antibiotikatherapie.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1 000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10 000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandler von 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, Knochenschmerzen, 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/m<sup>2</sup> 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 aufsteigender Paralyse.

### **Augenerkrankungen**

*Häufig:* Konjunktivitis, Keratitis, Photophobie, Augenbrennen, starkem 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

*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.

*Selten:* Gelbsucht

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* makulopapulöses Exanthem, 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.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen:

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

*Abt. Pharmakovigilanz*

*Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3*

*D-53175 Bonn*

*Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)*

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder „verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

### **Aufbewahrungsbedingungen:**

Zwischen +15°C und +25°C lagern.

### **Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder 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.

Zusätzlich sollte bei der Zubereitung der Lösung bei der Desinfektion des Stopfens die übliche Einwirkzeit des Desinfektionsmittels von mindestens 30 Sekunden vor dem Einstechen beachtet werden. Lösungen für Langzeitinfusionen sollen erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Nach Anbruch Reste verwerfen.

Das Produkt muss unter Beachtung örtlicher und behördlicher Sonderabfallvorschriften einer Sonderabfallbeseitigung zugeführt werden wie z.B. Sonderabfallverbrennungsanlage.

### **Hinweise für die Handhabung, Verdünnung und Entsorgung**

**Handhabung:** Bei der Handhabung von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind, wie bei allen Zytostatika, die für die Handhabung von Zytostatika bekannten Sicherheitsmaßnahmen zu beachten (vgl. das jeweils gültige Merkblatt M620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege). Ein Kontakt mit Haut und Schleimhäuten ist zu verhindern.

**Herstellung einer Infusionslösung:** Eine Infusionslösung ist unter Verwendung von 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung herzustellen. Eine Applikation des unverdünnten Konzentrates sollte unterbleiben, da es sich um eine hypertonische Lösung handelt. Die relative Dichte von ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei 20°C beträgt ca. 1,046.

**Entsorgung:** Nicht verwendetes ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und alle Materialien, die mit ARA-cell® Konzentrat zur Herstellung

einer Infusionslösung in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytotoxische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ARA-cell® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält**

Der Wirkstoff ist: Cytarabin.

1 ml Konzentrat enthält 100 mg Cytarabin.

### **Die sonstigen Bestandteile sind**

Natrium-(S)-lactat-Lösung (50%), Wasser für Injektionszwecke

### **Wie ARA-cell® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aussieht und Inhalt der Packung**

Klare, farblose bis gelbliche Lösung frei von Partikeln.

ARA-cell® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 10, 50 ml oder 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2–18, 61118 Bad Vilbel

Telefon: 06101 603-0, Telefax: 06101 603-3888

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2020.