

ไซโตซา ซีเอส™
(ยาน้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีด)
CYTOSAR CS™
(Sterile Solution for Injection)

1. ชื่อยา

ไซโตซา ซีเอส™ (CYTOSAR CS™)

2. สูตรยา

ขนาด 20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร: ใน 1 ขวด ประกอบด้วยตัวยาไซตาราบีน (cytarabine) 20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
ขนาด 100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร: ใน 1 ขวด ประกอบด้วยตัวยาไซตาราบีน (cytarabine) 100 มิลลิกรัม/
มิลลิลิตร

3. ลักษณะยา

ยาน้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีด

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

cytarabine มีข้อบ่งชี้หลักสำหรับใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด acute nonlymphocytic leukemia ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก พบว่ามีประโยชน์ในการรักษามะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดอื่น เช่น acute lymphocytic leukemia และ chronic myelocytic leukemia (ระยะ blast phase) cytarabine อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ผลการรักษาที่ดีที่สุดมักเกิดจากการใช้บำบัดร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เมื่อโรคที่ได้รับการรักษาด้วย cytarabine สงบลง (remissions) ในระยะแรกแล้วไม่ตามด้วยการรักษาในระยะควบคุมโรค (maintenance treatment) จะได้ผลเพียงช่วงระยะเวลาสั้นเท่านั้น

มีการศึกษาการใช้ cytarabine ในการรักษาเนื้องอกหลายชนิด พบว่ามีผู้ป่วยเนื้องอกชนิดก้อนทุมจำนวนน้อยที่ได้รับประโยชน์จากการใช้ยานี้

เด็กที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ได้ประโยชน์จากแผนการรักษาด้วยยาชนิดรวม (LSA2L2) ซึ่งมี cytarabine อยู่ในสูตรยา

cytarabine ขนาดยาสูงที่ร่วมหรือไม่ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่ม poor-risk leukemia, refractory leukemia และ relapsed acute leukemia

cytarabine สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาชนิดอื่น (methotrexate, hydrocortisone sodium succinate) ใช้ฉีดเข้าในน้ำไขสันหลังเพื่อป้องกันหรือรักษามะเร็งเม็ดโลหิตขาวที่เกิดกับเยื่อหุ้มสมอง (meningeal leukemia)

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

cytarabine ไม่ออกฤทธิ์เมื่อให้ทางรับประทาน แผนการให้ยาและวิธีการบริหารยา cytarabine จึงมีความแตกต่างในแต่ละแผนการรักษา cytarabine อาจให้หยุดหรือฉีดทางหลอดเลือดดำ ได้ผิวหนัง หรือเข้าน้ำไขสันหลังได้

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำสามารถเกิดในตำแหน่งที่ฉีดยา cytarabine หรือหยุดเข้าหลอดเลือดในผู้ป่วยบางรายและพบได้น้อยกว่าผู้ป่วยมีอาการปวดและอักเสบตรงตำแหน่งที่ฉีดได้ผิวหนัง อย่างไรก็ตามในกรณีนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักทนต่อการให้ยาได้เป็นอย่างดี

ผู้ป่วยสามารถทนต่อขนาดยารวมได้มากกว่าเมื่อได้รับยาอย่างรวดเร็วจากการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเมื่อเปรียบเทียบกับกรหยุดทางหลอดเลือดช้าๆ ปรากฏการณ์นี้สัมพันธ์กับการหมดฤทธิ์ของยาอย่างรวดเร็วและทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติที่มีความไวต่อยาเคมีบำบัดเมื่อได้รับยาที่มีระดับความเข้มข้นที่มีนัยสำคัญในช่วงระยะเวลาสั้นๆ รวดเร็ว ซึ่งทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติดูเหมือนว่าจะมีการตอบสนองค่อนข้างเป็นไปได้ในรูปแบบคล้ายกันต่อวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกันนี้และไม่มีการเปรียบเทียบประโยชน์ทางคลินิกอย่างชัดเจนสำหรับทั้งสองวิธี

ขนาดยามาตรฐาน ในการรักษาในระยะแรกของ acute non-lymphocytic leukemia ขนาดcytarabine ปกติที่ให้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นเท่ากับ 100 มก./ตร.ม./วัน โดยหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ (วันที่ 1-7) หรือ100 มก./ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง (วันที่ 1-7)

ขนาดยาสูง 2-3 กรัม/ตร.ม. หยุดให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 1-3 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง นาน 2-6 วัน อาจมีหรือไม่มียาเคมีบำบัดชนิดอื่นร่วมด้วย หากมีการใช้ขนาดยาสูงในการรักษา อย่าใช้สารเจือจาง

ที่มี benzyl alcohol (ดูหัวข้อที่ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และหัวข้อที่ 6.3 อายุของยา)

ขนาดยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยทั่วไป 20-100 มก./ตร.ม. ขึ้นกับข้อบ่งใช้ในการรักษาและสูตรยาที่ใช้

ควรตรวจหาข้อมูลในวารสารสำหรับคำแนะนำที่ใช้อยู่ในปัจจุบันสำหรับรักษามะเร็งเม็ดโลหิตขาวและมะเร็งต่อม้ามเนื้อชนิด non-Hodgkin ในเด็ก

การฉีดยาเข้าน้ำไขสันหลังใน meningeal leukemia

ในการเตรียม cytarabine เพื่อการรักษาโดยการฉีดเข้าช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง อย่าใช้สารเจือจางที่มี benzyl alcohol (ดูหัวข้อที่ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา) แพทย์ผู้รักษาจำนวนมากผสมยาด้วยสารละลาย 0.9% sodium chloride สำหรับฉีดที่ปราศจากสารกันเสีย และใช้ทันที

cytarabine สามารถใช้ฉีดเข้าน้ำไขสันหลังในการรักษามะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดเฉียบพลันในขนาดที่สูงในช่วงระหว่าง 5 มก./ตร.ม. ถึง 75 มก./ตร.ม. ของพื้นที่ผิวร่างกาย ความถี่ของการบริหารยาแตกต่างกัน จากให้ยาวันละครั้งเป็นเวลา 4 วันจนถึงให้ยาครั้งเดียวทุก 4 วัน ขนาดยาที่ใช้บ่อยที่สุดคือ 30 มก./ตร.ม. ทุก 4 วัน จนกระทั่งผลการตรวจน้ำไขสันหลังเป็นปกติ แล้วตามด้วยการรักษาเพิ่มเติมอีกครั้ง ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาตามปกติขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรงของโรคทางระบบประสาทส่วนกลางและผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ผ่านมา

cytarabine สามารถใช้ฉีดเข้าน้ำไขสันหลังพร้อมกับ hydrocortisone sodium succinate และ methotrexate สำหรับเพื่อเป็นการป้องกันในเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ว่าเป็น acute lymphocytic leukemia และในการรักษา meningeal leukemia ได้มีรายงานในการศึกษาชิ้นหนึ่งว่าการบำบัดด้วยยาทั้งสามชนิดป้องกันการเกิดโรคในระบบประสาทส่วนกลางในภายหลังและสามารถให้อัตราการรักษาหายขาด และอัตราการรอดชีวิตในภาพรวมคล้ายกับที่พบในผู้ป่วยซึ่งได้รับรังสีรักษาบริเวณระบบประสาทส่วนกลางและฉีด methotrexate เข้าน้ำไขสันหลังซึ่งใช้เป็นการป้องกันโรคของระบบประสาทส่วนกลางตั้งแต่เริ่มแรก ขนาด cytarabine ที่ใช้ตามรายงานนี้ คือ 30 มก./ตร.ม. hydrocortisone sodium succinate 15 มก./ตร.ม. และ methotrexate 15 มก./ตร.ม. (ขนาดยา methotrexate สูงสุด 15 มก. โดยให้ยาเพียงครั้งเดียว) แพทย์ควรทราบขนาดยาสำหรับการศึกษานี้และตระหนักว่าในกรณีอื่นๆ การคำนวณขนาดยา methotrexate ในผู้ป่วยเด็กนั้นจะพิจารณาตามอายุ ไม่ใช่พื้นที่ผิวร่างกาย

การบำบัดเพื่อป้องกันด้วยยาสามชนิดอาจเป็นประโยชน์หลังจากที่ประสบความสำเร็จในการรักษา acute

meningeal แพทย์ผู้รักษาควรทำความเข้าใจกับข้อมูลการรักษาในปัจจุบันก่อนเริ่มรักษาด้วยสูตรยานี้

cytarabine ที่ฉีดเข้าน้ำไขสันหลังอาจเป็นสาเหตุการเกิดพิษทั่วร่างกายและถือว่าเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจติดตามและเฝ้าระวังระบบการสร้างเม็ดเลือดของผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง การเปลี่ยนแปลงในการบำบัดด้วยยาต้านมะเร็งเม็ดโลหิตขาวอาจมีความจำเป็น ความเป็นพิษที่รุนแรง (Major toxicity) พบได้น้อยมาก (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา) เมื่อให้ cytarabine โดยฉีดเข้าน้ำไขสันหลังและหลอดเลือดดำภายในเวลาสองสามวันจะมีความเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไขสันหลังเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามในโรคที่คุกคามต่อชีวิตอย่างรุนแรงการใช้ cytarabine ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำร่วมกับทางน้ำไขสันหลังเป็นดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา

มะเร็งเม็ดโลหิตขาวที่เกิดบนตำแหน่งของระบบประสาทส่วนกลางอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการฉีด cytarabine เข้าน้ำไขสันหลังและการให้รังสีรักษาอาจให้ผลการรักษาที่ดีกว่า

ความเข้ากันของยา

cytarabine เข้าได้กับยาต่อไปนี้ที่มีความเข้มข้นจำเพาะเช่นผสมใน 5% เด็กซ์โทส ในน้ำเป็นเวลานาน 8 ชั่วโมงโดยให้ขนาดยาดังนี้: cytarabine 0.8 มก./มล. กับ Sodium cephalothin 1.0 มก./มล.; cytarabine 0.4 มก./มล. กับ prednisolone sodium phosphate 0.2 มก. /มล.; cytarabine 16 ไมโครกรัม/มล. กับ vincristine sulfate 4 ไมโครกรัม/มล. cytarabine เข้ากันได้ทางกายภาพกับ methotrexate ด้วยเช่นกัน

การใช้ในเด็ก

เหมือนกับในผู้ใหญ่

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ cytarabine ในผู้ป่วยซึ่งมีภาวะภูมิไวเกินต่อยา

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา ทั่วไป

แพทย์ผู้ให้ cytarabine ควรเป็นผู้มีประสบการณ์ในการใช้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็ง

สำหรับการรักษาระยะแรก หรือระยะการชักนำ(induction therapy) ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาในสถานที่มีความพร้อมทั้งห้องปฏิบัติการและอุปกรณ์ทางการแพทย์อย่างเพียงพอเพื่อติดตามการทนต่อยาและป้องกัน และรักษาผู้ป่วยจากพิษของยา ความเป็นพิษหลักของยา cytarabine คือการกดไขกระดูก ทำให้เม็ดโลหิต

ขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และภาวะเลือดจาง พิษที่รุนแรงน้อยกว่าได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และปวดท้อง เป็นแผลในปาก และการทำงานของตับผิดปกติ

แพทย์ผู้รักษาต้องพิจารณาถึงประโยชน์ของผู้ป่วยที่ได้รับจากยาและต่อภาวะความเป็นพิษที่ทราบของยานี้ ในการให้คำแนะนำในการบำบัดด้วย cytarabine ก่อนการตัดสินใจหรือเริ่มการรักษา แพทย์ผู้รักษาควรทำความเข้าใจความคุ้นเคยกับผลต่างๆ ของยานี้ดังต่อไปนี้

ผลต่อเม็ดโลหิต

cytarabine มีฤทธิ์กดไขกระดูกรุนแรง ความรุนแรงขึ้นกับขนาดของยาและแผนการบริหารยา การให้ยาควรเริ่มอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่เคยมีผลของการกดไขกระดูกจากยาที่ได้รับมาก่อน ผู้ป่วยที่กำลังรับยานี้ต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิดและการรักษาระยะแรก หรือระยะการชักนำ(induction therapy) ควรตรวจนับจำนวนเม็ดโลหิตขาวและเกล็ดเลือดทุกวัน ควรตรวจไขกระดูกบ่อยๆ หลังเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดตัวอ่อน (blast) หายไปจากกระแสโลหิต พิจารณาเลื่อนหรือเปลี่ยนแปลงการบำบัดเมื่อยาเกิดการกดไขกระดูกมีผลให้จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 หรือจำนวนเม็ดโลหิตขาวชนิด polymorphonuclear ต่ำกว่า 1000 ต่อ ลบ.มม. จำนวนเม็ดเลือดอาจยังคงลดต่ำลงจนถึงจุดต่ำสุดหลังหยุดยาในช่วง 12-24 วัน การเริ่มให้ยาครั้งใหม่ (restart therapy) สามารถทำได้เมื่อมีสิ่งชี้ว่ามีการฟื้นตัวของไขกระดูกแล้ว อุปกรณ์ทางการแพทย์ควรจัดเตรียมไว้สำหรับการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ต่างๆ จนถึงเสียชีวิตได้จากการกดไขกระดูก (การติดเชื้อเป็นผลจากเม็ดโลหิตขาวชนิด granulocyte ต่ำและระบบป้องกันอันตรายต่างๆ ของร่างกายบกพร่อง และมีภาวะเลือดออกจากผลของจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ)

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยา anaphylaxis เกิดขึ้นได้จากการรักษาด้วย cytarabine ซึ่งทำให้เกิดการทำงานของปอดและหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute cardiopulmonary arrest) และต้องการการกู้ชีพ(อย่างทันทีทันด่วน)และภาวะนี้สามารถเกิดขึ้นทันทีทันใดหลังการบริหาร cytarabine เข้าหลอดเลือดดำ

แผนการให้ยาในขนาดสูง

มีรายงานถึงความพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทางเดินอาหาร และปอดที่รุนแรงและบางครั้งถึงแก่ชีวิต (แตกต่างจากที่พบในการบำบัดด้วยยาขนาดมาตรฐานของ cytarabine) หลังให้การรักษาด้วยยาขนาดสูง (2-3 กรัม/ตร.ม.) ของ cytarabine และยังมีผลอื่นๆ ได้แก่ ภาวะพิษต่อกระจกตาซึ่งสามารถฟื้นคืนสู่ปกติและเยื่อตาขาวอักเสบและมีเลือดออก (hemorrhagic conjunctivitis) ซึ่งอาจป้องกันหรือลดผลของภาวะนี้ได้โดยการป้องกันโดยการหยอดตาด้วยยาชนิดสเตียรอยด์ ความผิดปกติของสมองส่วน cerebrum และ cerebellumซึ่งมักจะฟื้นคืนกลับเป็นปกติรวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงทางบุคลิกภาพ ง่วงนอน ชักและหมดสติ

เป็นแผลในทางเดินอาหารที่รุนแรงรวมถึง pneumatosis cystoides intestinalis ซึ่งนำไปสู่การเกิดเยื่อช่องท้องอักเสบ การติดเชื้อในกระแสโลหิตและฝีในตับ; pulmonary edema การทำลายตับร่วมกับภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง bowel necrosis และ necrotizing colitis

ภาวะพิษต่อปอดรุนแรงและบางครั้งเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้แก่ adult respiratory distress syndrome และ pulmonary edema อาจเกิดขึ้นได้หลังการให้ยา cytarabine ในขนาดสูง มีรายงานถึงกลุ่มอาการของการหายใจลำบากทันทีทันใดซึ่งนำไปสู่การเกิด pulmonary edema อย่างรวดเร็วได้และภาพถ่ายทางรังสีพบว่าหัวใจโตหลังจากการทดลองให้การรักษาด้วย cytarabine ขนาดสูงสำหรับการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวที่กลับมาเป็นซ้ำ (relapsed leukemia)

มีรายงานว่าผู้ป่วยที่รับยา cytarabine ขนาดสูงร่วมกับ cyclophosphamide เพื่อใช้สำหรับการเตรียมเปลี่ยนไขกระดูก เกิดภาวะโรคกล้ามเนื้อหัวใจตามมาและเสียชีวิตในที่สุด ภาวะนี้อาจเกิดขึ้นกับแผนการรักษา

มีความผิดปกติเกี่ยวกับเส้นประสาทส่วนปลายในส่วนการเคลื่อนไหวและรับความรู้สึก (Peripheral motor and sensory neuropathies) หลังการรักษาด้วยสูตรยา cytarabine ขนาดสูงร่วมกับยา daunorubicin และยา asparaginase ในผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด acute non-lymphocytic leukemia ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cytarabine ขนาดสูงควรได้รับการเฝ้าระวังความผิดปกติของปลายประสาท ดังนั้นการปรับเปลี่ยนขนาดยาอาจมีความจำเป็นเพื่อหลีกเลี่ยงความผิดปกติทางระบบประสาทอย่างถาวร

มีรายงานว่า มีผื่นผิวหนังขั้นรุนแรงที่นำไปสู่การเกิดผิวหนังลอกแต่พบได้น้อยมาก ผมร่วงจนหมดมักพบได้บ่อยกว่าในการรักษาด้วยยาขนาดสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยขนาดยามาตรฐานของ cytarabine

เมื่อฉีดยาทางหลอดเลือดดำปริมาณสูงอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยเกิดคลื่นไส้ได้บ่อยและอาจอาเจียนเป็นเวลาหลายชั่วโมงหลังหยุดการฉีดยา ปัญหานี้มีแนวโน้มที่รุนแรงน้อยลงเมื่อให้ยาโดยวิธีหยดเข้าทางหลอดเลือด

แผนการให้ขนาดยามาตรฐาน

มีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cytarabine ในขนาดยามาตรฐานในการให้ร่วมกับยาอื่นมีอาการเจ็บกดที่ช่องท้อง (เยื่อช่องท้องอักเสบ) และ guaiac positive colitis ร่วมกับเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำและเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาทางการแพทย์โดยไม่ต้องผ่าตัด มีรายงานในเด็กที่เป็น AML หลังการฉีด cytarabine เข้าน้ำไขสันหลังและหลอดเลือดดำในขนาดยามาตรฐานที่ให้ร่วมกับยาอื่นว่าเกิดอัมพาตลุกลามจากด้านล่างขึ้นบนที่เกิดขึ้นภายหลัง (Delayed progressive ascending

paralysis) จนเสียชีวิต

การทำงานของตับและ/หรือไต

ตับสามารถขจัดสารพิษ (detoxifies) บางส่วนจากยา cytarabine ที่ใช้ในการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่การทำงานของไตหรือตับบกพร่องอาจมีความเสี่ยงต่อความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางที่สูง กว่าหลังการรักษาด้วย cytarabine ในขนาดสูง ดังนั้นจึงควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่การทำงานของตับหรือไตไม่ดี

ควรตรวจสอบการทำงานของไขกระดูก ตับ และไตเป็นระยะๆ ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับ cytarabine

ทางระบบประสาท

มีรายงานกรณีอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทที่รุนแรงตั้งแต่ปวดศีรษะไปจนถึงอัมพาต โคม่า และอาการคล้ายโรคหลอดเลือดสมอง (stroke-like episodes) ซึ่งส่วนใหญ่พบในเด็กและวัยรุ่นที่ได้รับ cytarabine เข้าหลอดเลือดดำร่วมกับ methotrexate เข้าช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง

Tumor Lysis Syndrome

cytarabine อาจชักนำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงอันเป็นผลมาจากการแตกสลายของเซลล์มะเร็งอย่างรวดเร็วเหมือนที่พบในยาเคมีบำบัดชนิดอื่น แพทย์ผู้รักษาควรเฝ้าตรวจและติดตามระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยและเตรียมการรักษาต่างๆ เพื่อควบคุมปัญหานี้

ตับอ่อนอักเสบ

มีรายงานการเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย cytarabine ร่วมกับยาชนิดอื่น

ผลกระทบต่อการกดภูมิคุ้มกัน/ความไวต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น

การฉีดวัคซีนชนิดที่มีเชื้อมีชีวิตหรือวัคซีนชนิดที่เชื้อมีชีวิตแต่อ่อนฤทธิ์ลงในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากยาเคมีบำบัด รวมทั้ง cytarabine อาจมีผลทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต การให้วัคซีนด้วยวัคซีนชนิดที่มีชีวิตจึงควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่กำลังได้รับ cytarabine อาจฉีดวัคซีนจากเชื้อตายหรือเชื้อหมดฤทธิ์แล้วได้ แต่อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อวัคซีนอาจลดลง

กลุ่มอาการหอบ (gaspings syndrome)

สารกันเสีย benzyl alcohol เกี่ยวเนื่องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งรวมถึง “กลุ่มอาการหอบ”

(gasping syndrome) และการตายในผู้ป่วยเด็ก แม้ว่าตามปกตินั้นขนาดรักษาปกติของผลิตภัณฑ์นี้จะทำให้ได้รับ benzyl alcohol ในปริมาณต่ำกว่าปริมาณที่รายงานไว้ว่าเกี่ยวข้องกับ “กลุ่มอาการหอบ” มาก แต่ก็ไม่ใช่ปริมาณต่ำสุดของ benzyl alcohol ที่อาจเกิดความเป็นพิษขึ้น ความเสี่ยงต่อความเป็นพิษของ benzyl alcohol ขึ้นอยู่กับปริมาณที่ให้และความสามารถของตับและไตที่จะขจัดพิษสารเคมีนี้ ทารกที่คลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดต่ำอาจมีโอกาที่จะเกิดความเป็นพิษสูงกว่า (ดูหัวข้อ 4.6 การใช้ยาในสตรีวัยเจริญพันธุ์ มีครรภ์ และสตรีให้นมบุตร) ถ้าใช้ cytarabine ในขนาดสูงหรือในการบำบัดด้วยการให้เข้าช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง ห้ามใช้สารเจือจางที่มี benzyl alcohol เป็นส่วนประกอบ สามารถใช้ 0.9% sodium chloride ที่ปราศจากสารกันเสียในการผสมยาได้ (ดูหัวข้อที่ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่น

Digoxin

การลดลงของความเข้มข้นของ digoxin ในพลาสมาที่ระดับคงที่ซึ่งสามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้ และการขับ glycoside ออกทางไตลดลงพบได้จากการสังเกตในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา beta-acetyldigoxin และสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย cyclophosphamide, vincristine และ prednisone อาจมีหรือไม่มี cytarabine หรือ procarbazine ร่วมด้วย ความเข้มข้น digitoxin ในพลาสมาที่ระดับคงที่ไม่ปรากฏว่ามีเปลี่ยนแปลง เพราะฉะนั้นการตรวจติดตามและเฝ้าระวังระดับ digoxin ในพลาสมาอาจเป็นข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยกำลังได้รับสูตรยาเคมีบำบัดชนิดรวมที่คล้ายกันดังกล่าวนี้ การใช้ประโยชน์ของ digitoxin สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาเป็นทางเลือก

Gentamicin

การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยา gentamicin และ cytarabine ในหลอดทดลองพบว่า cytarabine มีฤทธิ์ต่อความไวของยา gentamicin ต่อเชื้อ *K. pneumoniae* การศึกษานี้แนะนำว่าในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย cytarabine และ gentamicin เพื่อรักษาการติดเชื้อ *K. pneumoniae* การขาดการตอบสนองในการรักษาอย่างทันทีอาจบ่งชี้ว่าจำเป็นต้องประเมินการรักษาด้วยยาต้านแบคทีเรียอีกครั้ง

Fluorocytosine

มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่ยา cytarabine ไปยับยั้งประสิทธิภาพในการรักษาของ fluorocytosine อาจเนื่องมาจากการยับยั้งการดูดซึมของยา

Methotrexate

การให้ cytarabine เข้าหลอดเลือดดำพร้อมกับให้ methotrexate เข้าช่องเยื่อหุ้มไขสันหลังอาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทที่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ อัมพาต โคม่า อาการคล้ายโรค

หลอดเลือดสมอง (ดูหัวข้อที่ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

4.6 การใช้ยาในสตรีวัยเจริญพันธุ์ มีครรภ์และสตรีให้นมบุตร

สตรีในวัยเจริญพันธุ์/การคุมกำเนิดในชายและสตรี

เนื่องจากความเป็นไปได้ในการก่อพิษทางพันธุกรรม ควรแนะนำให้ผู้ป่วยสตรีในวัยเจริญพันธุ์ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างที่รับการรักษาด้วย cytarabine และต่อเนื่องไปเป็นเวลา 6 เดือนหลังจากที่รับยาครั้งสุดท้าย

เนื่องจากความเป็นไปได้ในการก่อพิษทางพันธุกรรม ควรแนะนำให้ผู้ป่วยชายที่มีคู่เป็นสตรีซึ่งอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างที่รับการรักษาด้วย cytarabine และต่อเนื่องไปเป็นเวลา 3 เดือนหลังจากที่รับยาครั้งสุดท้าย

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ cytarabine ในสตรีตั้งครรภ์ เป็นที่ทราบว่ายาคytarabine ทำให้เกิดรูปวิปริตของตัวอ่อนในสัตว์บางสายพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก) การใช้ยานี้ในสตรีตั้งครรภ์หรืออาจจะตั้งครรภ์ควรพิจารณาถึงโอกาสที่จะได้ประโยชน์และความเสี่ยงอันตรายที่เกิดขึ้นทั้งต่อมารดาและเด็ก สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับการแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์

มีรายงานทารกปกติที่เกิดจากมารดาที่ได้รับ cytarabine (ยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาชนิดอื่น) ในระหว่างตั้งครรภ์ ทารกเหล่านี้บางรายคลอดก่อนกำหนดหรือน้ำหนักแรกคลอดน้อย ทารกปกติบางรายที่ได้รับการตรวจติดตามระหว่างช่วงอายุหกสัปดาห์ถึงเจ็ดปีหลังสัมผัสยาไม่พบว่ามีภาวะผิดปกติ ทารกที่ดูเหมือนปกติหนึ่งรายเสียชีวิตที่ 90 วันจากโรคทางเดินอาหารอักเสบ (gastroenteritis)

มีรายงานความผิดปกติแต่กำเนิด โดยเฉพาะเมื่อทารกในครรภ์สัมผัสกับยาคytarabine ระหว่างไตรมาสแรก (first trimester) ของการตั้งครรภ์ได้แก่ ความพิการของแขนขาส่วนปลาย และความพิการของแขนขาและหู

มีรายงานของเม็ดเลือดต่ำทุกชนิด (pancytopenia) เม็ดโลหิตขาวต่ำ (leukopenia) ภาวะเลือดจาง (anemia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ความผิดปกติของเกล็ดแร่ เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอสิโนฟิลสูงชั่วคราว (eosinophilia) ระดับ IgM เพิ่มขึ้นและไข้สูง (hyperpyrexia) กลุ่มอาการติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis) และเสียชีวิตซึ่งเกิดในระหว่างช่วงแรกเกิด (neonatal) ถึงทารก (Infant) ที่สัมผัสกับ cytarabine ในระหว่างอยู่ในครรภ์มารดา ทารกเหล่านี้บางรายคลอดก่อนกำหนด

ได้มีการทำแท้งเพื่อการรักษา (therapeutic abortion) ในสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับ cytarabine มีรายงานว่าทารกบางรายเป็นปกติในขณะที่ทารกบางรายพบว่ามีม้ามโตและความผิดปกติของโครโมโซมชนิด Trisomy C ในเนื้อเยื่อหุ้มทารก (chorionic tissue)

เพราะว่ามีความเป็นไปได้สำหรับความผิดปกติของทารกจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะระหว่างช่วงไตรมาสแรก (first trimester) ของการตั้งครรภ์ แพทย์ควรแจ้งผู้ป่วยซึ่งตั้งครรภ์หรืออาจจะตั้งครรภ์ขณะได้รับ cytarabine ถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์และให้คำแนะนำสำหรับการตั้งครรภ์ที่ยังดำเนินต่อไปอย่างชัดเจนเรื่องความเสี่ยง แต่ความเสี่ยงเหล่านี้ลดลงถ้าเริ่มการรักษาในระหว่างช่วงไตรมาสที่สองหรือสามของการตั้งครรภ์ (second or third trimester) แม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งสามช่วงของการตั้งครรภ์อาจคลอดทารกที่ปกติก็ตาม แนะนำให้ตรวจติดตามทารกเหล่านี้

benzyl alcohol ซึ่งอยู่ในสารละลายสามารถผ่านรกได้ (ดูหัวข้อที่ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่เป็นที่ทราบว่ายานี้ขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ เพราะยาหลายชนิดขับออกในน้ำนมมนุษย์และเพราะว่ามีความเป็นไปได้สำหรับปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์รุนแรงในทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาจาก cytarabine ดังนั้นการตัดสินใจว่าจะหยุดการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองในระหว่างที่รับการรักษาด้วย cytarabine และต่อเนืองไปเป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์หลังจากที่รับยาครั้งสุดท้าย หรือหยุดการรักษาด้วยยา ควรพิจารณาถึงความสำคัญของยาต่อมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้นานพาหะและควบคุมเครื่องจักรกล

ผลของ cytarabine ต่อความสามารถในการขับขี้นานพาหะหรือควบคุมเครื่องจักรกลยังไม่ได้รับประเมินอย่างเป็นระบบ

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

ผลสรุปของข้อมูลความปลอดภัย (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง

เพราะว่า cytarabine กัดไขกระดูกดังนั้นภาวะเลือดจาง เม็ดโลหิตขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ การสร้างเม็ดโลหิตแดงที่มีขนาดใหญ่ (megaloblastosis) และการลดจำนวน reticulocyte จึงสามารถคาดการณ์ได้ว่าทั้งหมดนี้เป็นผลจากการให้ยา ความรุนแรงของอาการเหล่านี้ขึ้นกับขนาดยาและแผนการรักษาที่ให้ การ

เปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ในไขกระดูกและ peripheral smear สามารถเป็นไปตามที่คาดการณ์

ภายหลังการหยุดยาเข้าหลอดเลือดอย่างสม่ำเสมอในเวลา 5 วันหรือฉีดยาทางหลอดเลือดอย่างเจียบพลัน ในขนาด 50 มก./ตร.ม ถึง 600 มก./ตร.ม .การกดเม็ดโลหิตขาวเกิดขึ้นสองระยะในช่วงของการรักษา โดยไม่คำนึงถึงจำนวนเม็ดโลหิตขาวเริ่มแรก ระดับยาที่ให้ หรือแผนการรักษา พบว่าจำนวนเม็ดโลหิตขาวเริ่มต่ำลงครั้งแรกภายใน 24 ชั่วโมงแรกพร้อมกับต่ำสุดในวันที่ 7-9 จากนั้นเม็ดโลหิตขาวจะเพิ่มระดับสูงขึ้นในเวลาสั้นๆ ประมาณในวันที่สิบสอง จำนวนเม็ดโลหิตขาวลดลงครั้งที่สองและลดลงจนถึงระดับต่ำสุดในวันที่ 15-24 จากนั้นระดับเม็ดโลหิตขาวสูงขึ้นอย่างรวดเร็วเหนือระดับพื้นฐานใน 10 วันต่อมา การลดจำนวนเกล็ดเลือดเห็นได้ชัดในวันที่ 5 และการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือดต่ำสุดเกิดขึ้นระหว่างวันที่ 12-15 หลังจากนั้นจำนวนเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเหนือระดับพื้นฐานใน 10 วันถัดมา

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต

การติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อรา พยาธิ หรือสิ่งมีชีวิตที่กินของเน่าของเปื้อย (saprophyte) ในร่างกาย อาจเกี่ยวข้องกับการใช้ cytarabine อย่างเดียวหรือร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆซึ่งมีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันทั้งชนิด cellular หรือ humoral การติดเชื้อเหล่านี้อาจไม่รุนแรง แต่บางครั้งอาจรุนแรงและเป็นอันตรายถึงตายได้

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันกลุ่มอาการ cytarabine (Cytarabine Syndrome)

Castleberry ได้อธิบาย Cytarabine syndrome ไว้ โดยมีลักษณะดังนี้ คือ ไข้ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก บางครั้งมีอาการเจ็บหน้าอก ผื่นชนิด masculopapular rash เยื่อตาขาวอักเสบ และรู้สึกไม่สบายกาย ปกติจะเกิดอาการภายใน 6-12 ชั่วโมงหลังการได้ยา; ยา corticosteroids สามารถใช้ในการรักษาหรือป้องกันกลุ่มอาการนี้ ถ้าพิจารณาแล้วว่าอาการของกลุ่มอาการนี้ควรได้รับการรักษา ยา cortocosteroid ควรได้รับการพิจารณาและให้อย่างต่อเนื่องรวมไปกับยา cytarabine

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รายงานไว้ถูกแสดงไว้ในรายการข้างล่างตามประเภทระบบอวัยวะใน MedDRA และตามความถี่ โดยมีคำจำกัดความดังนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 10\%$), พบบ่อย ($\geq 1\%$, $< 10\%$), พบน้อย ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), พบน้อยมาก ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), และ ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่)

ตารางแสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (การรักษาด้วยขนาดยามาตรฐานและขนาดยาสูง)

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต:

พบบ่อยมาก	ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ, ปอดบวม, การติดเชื้อ ^a
ไม่ทราบความถี่	เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบบริเวณที่ฉีดยา
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง:	
พบบ่อยมาก	ไขกระดูกล้มเหลว, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, โลหิตจาง, โลหิตจางที่เกิดจากการขาดวิตามินบี 12 และกรดโฟลิก, ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ, จำนวนเรติคูลโลไซท์ลดลง
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน:	
ไม่ทราบความถี่	ปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactic, บวมน้ำจากการแพ้
ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและโภชนาการ:	
ไม่ทราบความถี่	ความอยากอาหารลดลง
ความผิดปกติทางระบบประสาท:	
ไม่ทราบความถี่	ความเป็นพิษต่อประสาท, ปลายประสาทอักเสบ, วิงเวียน, ปวดศีรษะ
ความผิดปกติทางตา:	
ไม่ทราบความถี่	เยื่อบุตาอักเสบ ^b
ความผิดปกติทางหัวใจ:	
ไม่ทราบความถี่	ถุงหุ้มหัวใจอักเสบ หัวใจเต้นช้าผิดปกติจาก sinus node (sinus bradycardia)
ความผิดปกติของหลอดเลือด:	
ไม่ทราบความถี่	หลอดเลือดดำอุดตันและอักเสบ
ความผิดปกติที่ทางเดินหายใจ , ทรวงอกและช่องผนังคั่นระหว่างปอด:	
ไม่ทราบความถี่	หายใจลำบาก, เจ็บปวดคอกอหอยหลังช่องปาก
ความผิดปกติที่ระบบทางเดินอาหาร:	
พบบ่อยมาก	ปากอักเสบ, การมีแผลเปื่อยในปาก, แผลเปื่อยที่ทวารหนัก, ทวารหนักอักเสบ, ท้องเสีย, คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดท้อง
ไม่ทราบความถี่	ตับอ่อนอักเสบ, แผลเปื่อยในหลอดอาหาร, หลอดอาหารอักเสบ
ความผิดปกติที่ตับและทางเดินน้ำดี:	
พบบ่อยมาก	ตับทำงานผิดปกติ
ไม่ทราบความถี่	ดีซ่าน
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง:	
พบบ่อยมาก	ผมร่วง, ผื่น
พบบ่อย	แผลเปื่อยที่ผิวหนัง
ไม่ทราบความถี่	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, ลมพิษ, อาการคัน

	, ผื่น
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน:	
พบบ่อยมาก	cytarabine syndrome
ความผิดปกติทางไตและระบบปัสสาวะ:	
ไม่ทราบความถี่	ไตบกพร่อง, ปัสสาวะคั่ง
ความผิดปกติทั่วไปและลักษณะของบริเวณที่ให้ยา:	
พบบ่อยมาก	ไข้
ไม่ทราบความถี่	เจ็บหน้าอก, ปฏิิกิริยาที่บริเวณฉีดยา ^c
การตรวจวิเคราะห์:	
พบบ่อยมาก	ผลตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูกผิดปกติ ผลตรวจเสมียร์เลือดผิดปกติ
^a อาจมีอาการเพียงเล็กน้อยแต่บางครั้งอาจรุนแรงหรือถึงขั้นเสียชีวิตได้ ^b อาจเกิดพร้อมกับผื่นและอาจมีเลือดออกเมื่อได้รับยาในขนาดสูง ^c ความเจ็บปวดและการอักเสบที่บริเวณที่ฉีดยาใต้ผิวหนัง	

ปฏิิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานซึ่งสัมพันธ์กับการบำบัดด้วยขนาดยาสูง (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา) อยู่ในตารางต่อไปนี้

ตารางแสดงปฏิิกิริยาไม่พึงประสงค์ (การรักษาด้วยขนาดยาสูง)

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต:	
ไม่ทราบความถี่	ฝีที่ตับ
ความผิดปกติทางจิต:	
ไม่ทราบความถี่	บุคลิกภาพเปลี่ยนไป ^a
ความผิดปกติทางระบบประสาท:	
พบบ่อยมาก	ความผิดปกติของสมองส่วนซีรีบริม, ความผิดปกติของสมองส่วนซีรีเบลลัม, อาการง่วงซึม
ไม่ทราบความถี่	โคมา, การชัก, เส้นประสาทสั่งการส่วนปลายอักเสบ, เส้นประสาทรับความรู้สึกส่วนปลายอักเสบ
ความผิดปกติทางตา:	
พบบ่อยมาก	ความผิดปกติที่กระจกตา
ความผิดปกติทางหัวใจ:	
ไม่ทราบความถี่	โรคกล้ามเนื้อหัวใจ ^b
ความผิดปกติที่ทางเดินหายใจ, ทรวงอกและช่องผนังคั่นระหว่างปอด:	

พบบ่อยมาก	กลุ่มอาการโรคทางเดินหายใจเฉียบพลัน,ปอดบวมน้ำ
ความผิดปกติที่ระบบทางเดินอาหาร:	
พบบ่อย	Necrotizing colitis
ไม่ทราบความถี่	gastrointestinal necrosis,แผลเปื่อยที่ระบบทางเดินอาหาร, pneumatosis intestinalis, เยื่อช่องท้องอักเสบ
ความผิดปกติที่ตับและทางเดินน้ำดี:	
ไม่ทราบความถี่	ตับเสียหาย, ภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง:	
พบบ่อย	ผิวหนังลอกเป็นสะเก็ด

^aพบการเปลี่ยนแปลงบุคลิกเกิดคู่กับความผิดปกติของสมองส่วนซีรีรัมและซีรีเบลลัม

^bทำให้เสียชีวิตในภายหลัง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

มีรายงาน Diffuse interstitial pneumonitis โดยสาเหตุที่ชัดเจนไม่ได้ อาจสัมพันธ์กับการให้ยา cytarabine ในผู้ป่วยที่ได้ยา cytarabine ขนาดปานกลาง (1 กรัมต่อ ตร.ม.) โดยร่วมหรือไม่ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16)

มีรายงานกลุ่มอาการของการหายใจติดขัดทันทีทันใด (syndrome of sudden respiratory distress) และเป็นมากขึ้นจนกลายเป็น pulmonary edema และหัวใจโตจากการวินิจฉัยจากภาพถ่ายรังสีหลังการรักษาด้วย cytarabine ขนาดสูงเพื่อใช้รักษามะเร็งเม็ดโลหิตขาวที่กำลังกำเริบ ซึ่งมีรายงานว่าอันตรายถึงชีวิต

การฉีดยาเข้าน้ำไขสันหลัง

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานหลังการฉีดยาเข้าน้ำไขสันหลังที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และไข้ อาการเหล่านี้เป็นเพียงเล็กน้อยและหายเองได้ มีรายงานการเกิดอัมพาตท่อนล่าง มีรายงานการเกิด necrotizing leukoencephalopathy อาจมีหรือไม่มีอาการชักร่วมด้วย ในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดยา cytarabine ร่วมกับ methotrexate เข้าไขสันหลังและ/หรือ hydrocortisone ซึ่งใกล้เคียงกับการได้รับรังสีรักษาบริเวณระบบประสาทส่วนกลาง มีรายงานพิษต่อระบบประสาทอย่างเฉียบพลัน มีตาบอดเกิดในผู้ป่วยสองรายที่โรคมะเร็งสงบด้วยแผนการรักษาด้วยหลายแบบร่วมกันประกอบด้วย การใช้ยาเคมีรักษาร่วม, การใช้รังสีรักษาบริเวณระบบประสาทส่วนกลางเพื่อป้องกันโรค และการใช้ยา cytarabine ฉีดเข้าน้ำไขสันหลัง

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่มียาต้านพิษสำหรับ cytarabine ที่ได้รับเกินขนาด การใช้ยา cytarabine ขนาดยา 4.5 กรัมต่อ ตร.ม. ที่หยดให้ทางหลอดเลือดดำภายใน 1 ชั่วโมงทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 12 ครั้ง ทำให้เกิดการเป็นพิษของระบบประสาทส่วนกลางที่ไม่กลับเป็นปกติและเสียชีวิตได้

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

cytarabine (เป็น pyrimidine nucleoside analogue ชนิดหนึ่ง) เป็นยาต้านมะเร็งชนิดหนึ่งซึ่งยับยั้งการสังเคราะห์ deoxyribonucleic acid มีคุณสมบัติต้านเชื้อไวรัสและก่อกวนมีคัมกัน การศึกษารายละเอียดถึงกลไกของพิษต่อเซลล์ในหลอดทดลองชี้ว่าการออกฤทธิ์หลักของ cytarabine คือการยับยั้งการสังเคราะห์ deoxycytidine แม้ว่าการยับยั้ง cytidylic kinases และการรวมตัวของสารประกอบเข้าไปในกรดนิวคลีอิกอาจเป็นกลไกสำคัญในการออกฤทธิ์หยุดการทำงานของเซลล์และฆ่าเซลล์

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

cytarabine ถูกเอาหมู่อามีน ออก (deaminate) ไปเป็น arabinofuranosyl uracil ในตับและไต หลังการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในมนุษย์ มีเพียง 5.8% ของขนาดยาที่ฉีดถูกขับในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะภายใน 12-24 ชั่วโมง และ 90% ของขนาดยาถูกขับออกในรูปแบบที่เอาหมู่อามีน ออก (deaminated) cytarabine ถูกเมตาบอลิซึมอย่างรวดเร็วในตับเป็นหลักและบางครั้งในไต หลังการฉีดขนาดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงครั้งเดียวระดับยาในเลือดลดลงจนไม่สามารถวัดระดับได้ภายในเวลา 15 นาทีในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยบางรายตรวจไม่พบยาในกระแสโลหิตตั้งแต่ 5 นาทีแรกหลังฉีด

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก

พิษที่มีผลต่อการใช้ขนาดสูงของ cytarabine ได้มาจากการทดสอบในสัตว์ทดลองหลายสายพันธุ์ คือภาวะกดไขกระดูก (myelosuppression) เม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ (megaloblastosis) เรติคูลอไซโตต่ำ (reticulocytopenia) เม็ดโลหิตขาวต่ำ (leukopenia) และ เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) รวมถึงอวัยวะเป้าหมายอื่น อันได้แก่ ตับ ไต และสมอง พบว่า cytarabine สามารถทำลายโครโมโซมอย่างกว้างขวางรวมทั้งการแตกของโครโมตอยด์ (chromatoid) และมีรายงานการเปลี่ยนรูปของเซลล์สัตว์ฟันแทะ (rodent cells) ที่เพาะเลี้ยงเป็นเซลล์มะเร็ง cytarabine เป็นพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์ เกิดรูปวิปริตของตัวอ่อน และทำให้เกิดพิษระหว่างคลอดและหลังคลอดในสัตว์ทดลองหลายสายพันธุ์ ไม่มีรายงานการศึกษาในภาวะเจริญพันธุ์อย่างเป็นทางการ อย่างไรก็ตามพบความผิดปกติบริเวณส่วนหัวของสเปิร์มในหนู (mice) หลังจากให้ cytarabine

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 สารประกอบอื่นในตำรับยา (Excipients)

ผงยา:

Sodium hydroxide, Hydrochloric acid

ตัวทำละลาย:

Water for injection

6.2 ความไม่เข้ากันกับยาอื่น (Incompatibilities)

เป็นที่รู้กันว่า cytarabine เข้ากันไม่ได้ทางกายภาพกับ heparin, insulin, 5-fluorouracil, ยากลุ่ม penicillins เช่น oxacillin และ pen-G และ methylprednisolone sodium succinate

ไม่ควรให้ cytarabine ร่วมกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่น ยกเว้นสิ่งที่กล่าวในหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา ต้องแน่ใจเรื่องความเข้ากันของยาก่อนที่จะผสมยา cytarabine กับสารอื่น

6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

ความคงตัวในสารละลายที่หยดทางหลอดเลือด

การศึกษาความคงตัวทางเคมีและกายภาพของ cytarabine พบว่า cytarabine คงตัวเป็นเวลาเจ็ดวันที่อุณหภูมิห้องเมื่อผสมในขวดแก้วและถุงพลาสติกเพื่อการให้ยาทางหลอดเลือดดำที่ 0.5 มก./มล. ด้วยน้ำกลั่นเพื่อฉีด; ใน 5% เด็กซ์โทสสำหรับฉีด และในสารละลายเพื่อฉีด 0.9% โซเดียมคลอไรด์ เช่นเดียวกันเมื่อผสมเข้ากันที่ 8-32 มก./มล. ในขวดแก้วและถุงพลาสติกเพื่อให้ทางหลอดเลือดดำ cytarabine คงตัวเป็นเวลาเจ็ดวันที่อุณหภูมิห้อง, -20°C และ 4°C ในสารละลาย 5% เด็กซ์โทสสำหรับฉีด; ใน 5% เด็กซ์โทสใน 0.2% โซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีด และใน 0.9% โซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีด

cytarabine สามารถคงตัวที่อุณหภูมิห้องที่ความเข้มข้น 2 มก./มล. ที่มีปริมาณ KCl เท่ากับ 50 meq ต่อ 500 มล. ใน 5% เด็กซ์โทสในน้ำและใน 0.9% โซเดียมคลอไรด์ได้เป็นเวลานานถึงแปดวัน

cytarabine สามารถคงตัวที่อุณหภูมิห้องเช่นกันและที่อุณหภูมิในตู้เย็น (8°C) ที่ความเข้มข้น 0.2-1.0 มก./มล. ในที่มีโซเดียมไบคาร์บอเนตเท่ากับ 50 meq ต่อลิตร ใน 5% เด็กซ์โทสในน้ำหรือใน 5% เด็กซ์โทสใน 0.2% โซเดียมคลอไรด์ได้เป็นเวลานานถึงเจ็ดวันใน Travenol glass bottles หรือ Viaflex bags

LPD Title: Cytarabine

LPD Revision No.: 9.0

LPD Date: June 27, 2022

Country: Thailand

Reference CDS ver: 12.0 date: April 11, 2022

cytarabine สำหรับฉีดและเพื่อหยุดทางหลอดเลือดดำไม่มียาต้านจุลชีพเป็นส่วนประกอบ ดังนั้นแนะนำให้เจือจางทันทีก่อนการใช้และเริ่มต้นหยุดเข้าทางหลอดเลือดทันทีที่กระทำได้หลังการเตรียมส่วนผสม การหยุดเข้าทางหลอดเลือดควรเสร็จสมบูรณ์ภายใน 24 ชั่วโมงของการเตรียมยาและยาที่เหลือให้ทิ้งไป

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิ 15°C-25°C และไม่ให้อุณหภูมิสูงเกินไป

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

CYTOSAR CS (20 mg/mL) Reg. No. 1C 209/47

CYTOSAR CS (100 mg/mL) Reg. No. 1C 2/50

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

27 สิงหาคม 2547, 12 มกราคม 2550

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

27 มิถุนายน 2565

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

LPD Revision No.: 9.0

LPD Date: June 27, 2022

Country Thailand