

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИТАРАБИН АКОРД 100 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор
CYTARABIN ACCORD 100 mg/ml solution for injection or infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110629
Разрешение №	72751
Въвеждане	16-07-2026
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 100 mg цитарабин.

Всеки флакон от 1 ml съдържа 100 mg цитарабин (cytarabine).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 500 mg цитарабин (cytarabine).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 1 g цитарабин (cytarabine).

Всеки флакон от 20 ml съдържа 2 g цитарабин (cytarabine).

Всеки флакон от 40 ml съдържа 4 g цитарабин (cytarabine).

Всеки флакон от 50 ml съдържа 5 g цитарабин (cytarabine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор.

Лекарственият продукт е прозрачен, безцветен разтвор, в който няма видими частици.

pH: 7,0 – 9,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За предизвикване на ремисия при остра миелоидна левкемия при възрастни и при друга остра левкемия при деца и възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с цитарабин трябва да се започне от или да се провежда след консултации с лекар с дългогодишен опит в лечението с цитостатици. Могат да бъдат дадени само общи препоръки, тъй като остра левкемия се лекува почти изцяло с комбинации от цитостатици.

Препоръки за дозиране могат да бъдат направени съобразно телесното тегло (mg/ kg) или съобразно телесната повърхност (BSA) (mg/m²). Препоръките за дозиране могат да бъдат превърнати чрез номограми от такива, определени съобразно телесното тегло в такива, свързани с телесната повърхност.

1. Индукция на ремисия:

Дозирането и схемата при индукционна терапия варират в зависимост от използвания режим.

а) Продължително лечение:

За продължително лечение с цел индукция на ремисия са използвани следните режими на



дозирание.

i) Бързо инжектиране - 2 mg/kg/дневно е разумна начална доза. Прилага се в продължение на 10 дни. Всеки ден трябва да се изследва кръвна картина. Ако не е забелязан противолевкемичен ефект и няма очевидна токсичност, повишете на 4mg/kg/дневно и поддържайте, докато не се наблюдава терапевтичен отговор или токсичност. Почти всички пациенти могат да достигнат токсичност с тези дози.

ii) 0.5 - 1.0 mg/kg/дневно може да се прилагат с инфузия с продължителност до 24 часа. Резултатите от едночасови инфузии са били задоволителни при мнозинството от пациенти. След 10 дни тази първоначална дневна доза може да се увеличи до 2mg/kg/дневно според токсичността. Продължавайте, докато се появи токсичност или ремисия.

b) Интермитентно лечение:

За интермитентно лечение с цел индукция на ремисия е използван следният режим на дозирание.

i) 3-5 mg/kg/дневно се прилагат интравенозно пет последователни дни. След двудневен до деветдневен период се прилага следващият курс. Продължава се, докато се появи отговор или токсичност.

Съобщава се за поява на първо доказателство за подобрение на функцията на костния мозък между 7 и 64 дни (средно 28 дни) след началото на терапията.

Като цяло, ако пациентът не покаже нито токсичност, нито ремисия след задоволителен опит, има основание за предпазливо прилагане на по-големи дози. Като правило пациентите понасят по-високите дози, когато лекарството се прилага като бърза интравенозна инжекция в сравнение с бавната инфузия. Това явление е свързано с бързото разграждане на цитарабин и краткото излагане на високата доза.

ii) Цитарабин 100-200 mg/m²/24 часа, е бил използван като продължителна инфузия в продължение на 5-7 дни самостоятелно или в комбинация с други цитостатици, включваща например антрациклин. Допълнителни цикли могат да се прилагат на интервали от 2-4 седмици, докато се постигне ремисия или неприемлива токсичност.

2. Поддържаща терапия:

Дозирането и схемата при поддържаща терапия варират в зависимост от използвания режим.

Следните схеми на дозирание са били използвани за продължително лечение след индукция на ремисия.

i) Ремисии, които са били индуцирани с цитарабин или някакво друго лекарство, могат да се поддържат чрез интравенозна или подкожна инжекция от 1 mg/kg веднъж или два пъти седмично.

ii) Цитарабин също така се прилага в дози от 100-200 mg/m², като непрекъсната инфузия в продължение на 5 дни на месечни интервали като монотерапия или в комбинация с други цитостатици.

Високи дози:

Цитарабин, под стриктно медицинско наблюдение, се прилага като монотерапия, като комбинация с други цитостатици, в дози от 2-3 g/m², като интравенозна инфузия в продължение на 1-3 часа на всеки 12 часа за 2-6 дни. (Общо 12 дози на цикъл). Не трябва да бъде надвишавана обща лечебна доза от 36 g/m². Честотата на циклите на лечение зависи от отговора на лечението.



и хематологичната и нехематологична токсичност. Отнесете се също така към изискванията за предпазни мерки при спиране на лечението.

Педиатрични пациенти:

Безопасността при бебета не е установена.

Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане:

Пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция: Дозата трябва да бъде намалена.

Цитарабин може да се диализира. Следователно, Цитарабин не трябва да се прилага непосредствено преди или след диализа.

Пациенти в старческа възраст:

Терапия с висока доза при пациенти над 60 години трябва да се прилага само след внимателна оценка на ползата и риска.

Начин на приложение:

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Цитарабин е предназначен за интравенозна инфузия или инжекция, или подкожна инжекция.

Подкожното инжектиране обикновено се понася добре и се препоръчва, когато се използва като поддържаща терапия.

Цитарабин 100 mg/ml не трябва да се прилага интратекално.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към цитарабин или някое от помощните вещества на цитарабин инжекционен разтвор, изброени в точка 6.1.

Анемия, левкопения и тромбоцитопения с не-малигнена етиология (напр. аплазия на костния мозък); освен ако лекарят не прецени, че такова лечение предлага по-надеждна алтернатива за пациента.

Дегенеративни и токсични енцефалопатии, особено след използването на метотрексат или лечение с йонизиращо лъчение.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения:

Цитарабин трябва да се използва само с изключителна предпазливост при пациенти, които наскоро са били подложени на лъчетерапия или други цитотоксични средства.

Цитарабин трябва да се прилага само с повишено внимание под ръководството на специализирано онкологично звено, разполагащо с възможности за редовно наблюдение на клиничните, биохимични и хематологични ефекти по време и след приложение.

Цитарабин е силен супресант на костния мозък. Лечението трябва да започне внимателно при пациенти с данни за предхождаща лекарство-индуцирана миелосупресия. Пациентите, които получават това лекарство, трябва да са под строг лекарски контрол и по време на индукционната терапия трябва ежедневно да им се изследва броя на левкоцитите и тромбоцитите.



Изследванията на костния мозък трябва да се извършват често след като в периферната кръв не се установяват бластни клетки.

Трябва да са налице условия за лечение на усложненията от костномозъчната супресия, които могат да са и фатални (инфекции в резултат на гранулоцитопенията и намалените защитни сили на организма, както и кървене в резултат на тромбоцитопенията).

При лечение с цитарабин са възниквали анафилактични реакции. Съобщава се един случай на анафилаксия с последващо развитие на остър кардио-пулмонален арест и необходимост от ресусцитация. Това е станало веднага след интравенозно приложение на цитарабин.

При някои експериментални схеми на лечение с цитарабин се съобщава за тежка и понякога фатална токсичност на централната нервна система (ЦНС), гастро-интестиналният тракт и белия дроб (различна от наблюдаваната при използване на обичайните терапевтични схеми с цитарабин). Тези реакции включват: обратима корнеална токсичност, церебрална и церебеларна дисфункция, обикновено обратима; сомнолентност; конвулсии; тежка гастро-интестинална улцерация, включително кистична интестинална пневматоза (*pneumatosis cystoides intestinalis*), водеща до перитонит; сепсис и чернодробен абсцес; и белодробен оток.

Доказано е, че цитарабин е мутагенен и канцерогенен при животни. Вероятността от подобен ефект трябва да се има предвид, когато се планира дългосрочно лечение на пациента.

Пациентите на лечение с цитарабин трябва да бъдат стриктно мониторирани. Честите изследвания на левкоцитния и тромбоцитния брой са задължителни. Лечението трябва да бъде прекратено или модифицирано, когато в резултат на лекарствено индуцираната костно-мозъчна супресия тромбоцитният брой спадне под 50 000 или полиморфонуклеарните гранулоцити са под 1 000/mm³. Броят на формените елементи в периферната кръв може да продължи да спада след спиране на лекарството и да достигне най-ниските стойности след интервал от 5 до 7 дни след прекъсване на лечението. При наличие на показания, лечението може да бъде възобновено при установяване на категорични признаци за костно-мозъчно възстановяване (след последователни костно-мозъчни изследвания). При пациенти, при които прилагането на лекарството е спряно до "нормализиране" на периферната кръвна картина, патологичните изменения могат да станат неконтролируеми.

При възрастни пациенти с остра нелимфоцитна левкемия след лечение с високи дози цитарабин, даунорубицин и аспарагиназа, са възниквали периферни моторни и сензорни невропатии. Пациенти, лекувани с високи дози цитарабин трябва да бъдат наблюдавани за невропатия, тъй като може да се наложат промени в схемата на дозиране, за да се избегнат необратими неврологични нарушения.

Тежка и понякога фатална белодробна токсичност, респираторен дистрес синдром при възрастни и белодробен оток са възниквали след прилагане на схеми с високи дози при лечение с цитарабин.

Когато се прилагат бързо големи интравенозни дози, пациентите често имат гадене и може да повръщат в продължение на няколко часа след инжекцията. Този проблем не е толкова тежък, когато лекарството се прилага като интравенозна инфузия.

Болезненост на корема (перитонит) и колит с позитивна проба за кръв в изпражненията със съпътстваща неутропения и тромбоцитопения са били докладвани при пациенти, лекувани с обичайни дози цитарабин в комбинация с други лекарства. Пациентите са реагирали на неоперативно медицинско лечение.

Забавена прогресираща възходяща парализа, приключила със смърт, е била докладвана при пациенти с остра миелоидна левкемия (AML), след интратекално и интравенозно приложение на цитарабин при обичайни дози в комбинация с други лекарства.



Пациенти с предшестващо чернодробно увреждане

По време на лечение с цитарабин трябва да се наблюдават както чернодробната така и бъбречната функция. При пациенти с предшестващо чернодробно увреждане, цитарабин трябва да се прилага само с изключително внимание.

При пациенти на лечение с цитарабин трябва да се провеждат периодични изследвания на функциите на костния мозък, черния дроб и бъбреците.

Както и другите цитостатици, цитарабин може да предизвика вторична хиперурикемия в резултат на бързото лизиране на злокачествени клетки. Лекарят трябва да мониторира кръвните нива на пикочната киселина на пациентите и да има готовност да прилага поддържащи и фармакологични мерки, необходими за контролиране на този проблем.

Ефекти на имуносупресорите/Повишена чувствителност към инфекции

Прилагането на живи или атенюирани ваксини при пациенти, чиято имунната система е потисната от химиотерапевтични агенти, включително цитарабин, може да приключи със сериозни или фатални инфекции. Ваксинацията с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, които получават цитарабин. Убити или инактивирани ваксини може да се прилагат, обаче реакцията към такива ваксини може да бъде отслабена.

Лечение с високи дози

Рискът от нежелани реакции от страна на ЦНС е по-висок при пациенти, които предварително са провеждали лечение на ЦНС като интратекална химиотерапия или радиационна терапия.

Успоредното провеждане на трансфузия на левкоцити трябва да се избягва, тъй като са съобщавани случаи на тежка дихателна недостатъчност.

Докладвани са случаи на кардиомиопатия с последваща смърт след на експериментални високи дози цитарабин в комбинация с циклофосфамид, в хода на подготовка за костно-мозъчна трансплантация.

Педиатрични пациенти

Безопасността при бебета не е установена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

5-Флуороцитозин

5-Флуороцитозин не трябва да се прилага заедно с цитарабин, тъй като е доказано, че терапевтичната ефикасност на 5-флуороцитозин се унищожава при такава терапия.

Дигоксин

Обратими понижения при стационарната плазмена концентрация на дигоксин и бъбречната екскреция на гликозида са били наблюдавани при пациенти, които получават бета-ацетилдигоксин и схеми на химиотерапия, които съдържат циклофосфамид, винкристин и преднизон с или без цитарабин или прокарбазин. Стационарните плазмени концентрации на дигитоксин изглежда не се променят. Следователно контролирането на плазмените нива на дигоксин може да се наложи при пациенти, които получават подобна комбинирана химиотерапевтична схема. Използването на дигитоксин при такива пациенти може да се счита за алтернатива.



Гентамицин

In vitro изследване на взаимодействието между гентамицин и цитарабин е показало антагонизъм, свързан с цитарабин по отношение на чувствителността на *Klebsiella pneumoniae*. При пациенти на цитарабин, които са лекувани с гентамицин за инфекция, предизвикана от *Klebsiella pneumoniae*, липсата на бърз терапевтичен отговор може да наложи повторна оценка на антибактериалната терапия.

Употреба на цитарабин самостоятелно или в комбинация с други имуносупресори

Поради имуносупресивното действие на цитарабин - вирусни, бактериални, гъбични, паразитни или сапрофитни инфекции, с всякаква локализация в организма, могат да бъдат свързани с използването на цитарабин самостоятелно или в комбинация с други имуносупресивни агенти след имуносупресивни дози, които засягат клетъчния или хуморалния имунитет. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат тежки и понякога с летален изход.

Цитотоксични антибиотици:

В клинични проучвания, описани в литературата, може да се наблюдава повишена токсичност след едновременно използване на цитарабин/идарубицин в сравнение с цитарабин/даунорубицин. Въпреки това, цитарабин/идарубицин не е сравняван с цитарабин или идарубицин самостоятелно за докладваните токсичности.

Метотрексат:

Има доказателства за фармакодинамично взаимодействие между метотрексат и цитарабин, водещо до енцефалопатия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да избягват забременяване, докато приемат Цитарабин Акорд. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато те или техният партньор се лекуват. Мъже със сексуални партньори с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза Цитарабин Акорд. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза Цитарабин Акорд.

Бременност

Данните за употребата на цитарабин при бременни жени са ограничени. Проучвания върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Цитарабин Акорд не трябва да се използва, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с цитарабин.

Кърмене

Не е известно дали цитарабин/метаболитите се екскретират в кърмата. Риск за кърмачето не може да се изключи. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/въздържи терапията с Цитарабин Акорд, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета за оценка на репродуктивната токсичност на



цитарабин. Гонадно потискане, изразяващо се в аменорея или азооспермия, може да се появи при лечение с цитарабин, особено в комбинация с алкилиращи агенти. Като цяло, тези ефекти изглеждат са свързани с дозата и продължителността на лечението и могат да бъдат необратими. Като се има предвид, че цитарабин има мутагенен потенциал, който може да предизвика хромозомни увреждания в човешките сперматозоиди, мъже, подложени на лечение с цитарабин и техните партньорки трябва да бъдат посъветвани да използват надежден метод на контрацепция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цитарабин не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациенти, които са на химиотерапия може да имат нарушена способност за шофиране или работа с машини и трябва да се предупреждават за такава вероятност и да се съветват да избягват такива дейности, ако са засегнати.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани събития са били докладвани по време на лечение с цитарабин:

Честотите са определени като е използвана конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$)

С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Нежеланите реакции от цитарабин зависят от дозата. Най-чести са гастро-интестиналните нежелани реакции. Цитарабин е токсичен за костния мозък и причинява хематологични нежелани реакции.

Инфекции и инфестации:

Нечести: Сепсис (имуносупресия), целулитис на мястото на инжектиране.

С неизвестна честота: Пневмония, абсцес на черния дроб

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Нечести: Лентиго.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Чести: Анемия, мегалобластоза, левкопения, тромбоцитопения.

С неизвестна честота: Намаляване броя на ретикулоцитите

Тежестта на тези реакции зависи от дозата и схемата. Може да се очакват клетъчни промени в морфологията на костния мозък и в натривките от периферна кръв.

Нарушения на имунната система:

Нечести: Анафилаксия.

С неизвестна честота: Алергичен оток.



Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: Анорексия, хиперурикемия.

Нарушения на нервната система:

Чести: При високи дози, церебеларно или церебрално въздействие с влошаване на нивото на съзнание, дизартрия, нистагъм.

Нечести: Главоболіе, периферна невропатия

С неизвестна честота: Неврологична токсичност, неврит, световъртеж

Нарушения на очите:

Чести: Обратим хеморагичен конюнктивит (фотофобия, парене, зрителни смущения, интензивно сълзене), кератит.

С неизвестна честота: Конюнктивит (може да се появи с обрив)

Сърдечни нарушения:

Нечести: Перикардит

Много редки: Аритмия.

С неизвестна честота: Синусова брадикардия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Пневмония, диспнея, възпалено гърло.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Дисфагия, стомашни болки, гадене, повръщане, диария, орално/анално възпаление или разязвяване.

Нечести: Езофагит, езофагеална улцерация, кистична интестинална пневматоза, некротизиращ колит, перитонит.

С неизвестна честота: Панкреатит

Хепато-билиарни нарушения:

Чести: Обратими ефекти върху черния дроб с повишени ензимни нива.

Нечести: Жълтеница.

С неизвестна честота: Чернодробна дисфункция.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обратими нежелани реакции на кожата като еритем, булозен дерматит, уртикария, васкулит, алоpecia (при лечение с високи дози).

Нечести: Кожни язви, пруритус.



С неизвестна честота: Петниста пигментация, обрив, синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия, неутрофилен екринен хидраденит, аурикуларен еритем (Ara-C ears)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: Миалгия, артралгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: Бъбречно увреждане, задържане на урина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: Втрисане, тромбофлебит на мястото на приложение.

Нечести: Болка в гърдите.

Цитарабинов синдром (Ara-C) (Имуноалергичен ефект):

Описан е цитарабинов синдром. Той се характеризира с втрисане, миалгия, болки в костите, понякога с болка в гръдния кош, макулопапулозен обрив, конюнктивит и неразположение. Обикновено се появява 6 до 12 часа след прилагане на лекарството. Кортикостероидите могат да се използват профилактично или за лечение на този синдром. Ако симптомите на цитарабиновия синдром са достатъчно тежки, за да оправдаят приложението на кортикостероиди, трябва да се помисли за съответно лечение, както и да се прецени необходимостта от продължаване на лечението с цитарабин.

Нежеланите реакции, дължащи се на лечение с високи дози цитарабин, различни от тези, наблюдавани при конвенционални дози, включват:

Нарушения на кръвната и лимфната система:

Изявява се като тежка панцитопения, която може да продължи 15-25 дни, придружена от по-тежка костно-мозъчна аплазия, в сравнение с наблюдаваната в конвенционални дози.

Инфекции и инфестации: Сепсис, абсцес на черния дроб.

Нарушения на нервната система:

При прилагане на високи дози цитарабин, при 8-37% от лекуваните пациенти се наблюдават симптоми на церебрална или цереберална токсичност, като промени в личността, нарушена бдителност, дизартрия, атаксия, тремор, нистагъм, главоболие, объркване, сънливост, замаяване, кома, конвулсии, др. Периферни моторни и сензорни невропатии също са били съобщавани при лечение с висока доза. Честотата при пациенти в старческа възраст (>55 години) може да е още по-висока. Други предразполагащи фактори са увредена чернодробна и бъбречна функция, предхождащо лечение на централната нервна система (ЦНС) (например лъчетерапия) и злоупотреба с алкохол. Нарушенията на ЦНС в повечето случаи са обратими.

Рискът от токсичност на ЦНС се повишава, ако цитарабин се прилага интравенозно във висока доза в комбинация с друго ЦНС-токсично лечение, напр. лъчетерапия или лечение с висока на цитотоксичния продукт.

Нарушения на очите:

Описани са обратимо увреждане на роговицата и хеморагични конюнктивити. Тези нарушения могат да бъдат предотвратени или намалени чрез употреба на кортикостероидни капки за очи.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Кожен обрив, който води до десквамация, алоpecia.

Появата на вирусни, бактериални, гъбични, паразитни или сапрофитни инфекции с различна локализация в организма, може да бъде свързана с използването на цитарабин самостоятелно или с комбинация с други имуносупресивни средства, след имуносупресивни дози, които влияят на клетъчния или хуморален имунитет. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат и тежки.

Стомашно-чревни нарушения:

Особено при лечение с високи дози цитарабин, може да се появят по-тежки реакции освен обичайните симптоми. Докладвани са интестинална перфорация или некроза с илеус и перитонит.

Хепатобилиарни нарушения

Чернодробни абсцеси, хепатомегалия, синдром на Budd-Chiari (тромбоза на големите чернодробни вени) и панкреатит са били наблюдавани при терапия с висока доза.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Може да се развият клинични признаци, каквито се наблюдават при белодробен оток/ARDS, особено при лечение с висока доза. Реакцията вероятно е причинена от увреждане на алвеоларните капиляри. Трудно е да се оценят честотите (посочени като 10-26% в различни публикации), тъй като обикновено пациентите са били с рецидив, при който и други фактори са могли да допринесат за тази реакция.

Други:

След терапията с цитарабин са съобщени кардиомиопатия и рабдомиолиза. Съобщен е един случай на анафилаксия, която е довела до кардио-пулмонален арест и необходимост от реанимация. Това състояние се е появило непосредствено след интравенозно прилагане на цитарабин.

Стомашно-чревните нежелани реакции намаляват, ако цитарабин се прилага като инфузия. Като профилактика на хеморагичен конюнктивит се препоръчват глюкокортикостероиди за локално приложение.

Аменорея и азооспермия (вж. точка 4.6)

Цитарабин не се препоръчва за интратекално приложение. Въпреки това, при този път на въвеждане са били съобщени някои нежелани реакции. Очаквани системни реакции: потискане на костния мозък, гадене, повръщане. Понякога се наблюдава тежка токсичност на гръбначния мозък, водеща до квадриплегия и парализа, некротизираща енцефалопатия, слепота и други изолирани невротоксикози.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението доза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот. Препоръките при предозиране включват: Прекратяване на терапията, мерки за преодоляване на последваща депресия на костния мозък, включително кръвопреливане или трансфузия на тромбоцитна маса и антибиотици, ако е необходимо.

Прилагането на дванадесет дози от 4,5 g/m² чрез i.v. инфузия в продължение на един час, на всеки 12 часа, предизвиква необратима и фатална токсичност на централната нервна система.

Цитарабин може да се отстрани с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналог на пиримидина.
АТС код: L01BC01

Цитарабин, аналог на пиримидиновия нуклеозид, е антинеопластичен агент, който потиска синтеза на дезоксирибонуклеинова киселина специфично в S-фазата на клетъчния цикъл. Притежава също и антивирусни и имunosупресорни свойства. Подробни проучвания върху механизма на цитотоксичност *in vitro* установяват, че основното действие на цитарабин е потискането на синтеза на дезоксицитидин и неговия активен метаболит арабинофуранозил цитозин трифосфат (ARA-CTP), въпреки че инхибирането на цитидин киназите и инкорпорирането на съединението в нуклеиновите киселини може също да играе роля за неговото цитотоксично и цитоцидно действие.

Прилагането на цитарабин в схеми с високи дози може да преодолее резистентността на левкемични клетки, които не отговарят на лечение с конвенционални дози. Няколко различни механизми изглеждат са отговорни за тази резистентност:

Увеличение в количеството на субстрата

Увеличаване на вътреклетъчния пул на ARA-CTP, тъй като е налице положителна корелация между вътреклетъчното задържане на ARA-CTP и процента на клетки в S-фаза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Цитарабин се дезаминира до арабинофуранозил урацил в черния дроб и бъбреците. След интравенозно прилагане при хора, само 5,8% от приложената доза се екскретира непроменена в урината в рамките на 12-24 часа, 90% от дозата се екскретира като дезаминиран продукт, арабинофуранозил урацил (ARA-U). Цитарабин се метаболизира бързо, основно от черния дроб и вероятно от бъбрека. След еднократни високи интравенозни дози, кръвните нива се понижават до неизмерими нива в рамките на 15 минути при повечето пациенти. Някои пациенти имат неподлежащо на измерване ниво на лекарството в циркулацията още на 5-та минута след инжектиране. Полуживотът на лекарството е 10 минути.

При схеми с високи дози, цитарабин достига пикови плазмени нива 200 пъти по-високи от тези, наблюдавани при конвенционален режим на дозиране. Пикът на неактивен метаболит ARA-U, при режим с висока доза, се наблюдава след само 15 минути. Бъбречният клирънс е по-бавен



при висока доза цитарабин, отколкото с конвенционална доза цитарабин. Нивата цитарабин в гръбначно-мозъчната течност (CSF), постигнати след висока доза 1-3 g/m² цитарабин интравенозна инфузия, са около 100-300 нанограма/ml.

Максимални плазмени нива се достигат около 20-60 минути след подкожно приложение. При съпоставими дози, те са значително по-ниски от плазмените нива, постигнати след интравенозно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Цитарабин индуцирал пери- и постнатална токсичност при няколко вида изследвани животни. Цитарабин е ембриотоксичен и тератогенен, когато се прилага на бременни мишки и плъхове в клинично значими дози. Цитарабинът има тератогенен ефект върху мозъка на опитни животни и причинява апоптоза на нервните клетки *in vitro* и *in vivo*. Не са съобщени официални проучвания за фертилитет, въпреки че са наблюдавани аномалии на главите на сперматозоидите след лечение с цитарабин при мишки.

Цитарабин е бил мутагенен и кластогенен, както и канцерогенен в неклинични проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макрогол 400
Трометамол (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Несъвместимости с: карбеницилин натрий, цефалотин натрий, гентамицин сулфат, хепарин натрий, хидрокортизон натриев сукцинат, бързодействащ инсулин, метотрексат, 5-флуороурацил, нафцилин натрий, оксацилин натрий, пеницилин G натрий (бензилпеницилин), метилпреднизолон натриев сукцинат и преднизолон сукцинат.

Въпреки това, несъвместимостта зависи от различни фактори (например, концентрацията на лекарството, използване на специфични разтворители, резултатно pH, температура). Необходимо е консултиране със специализирани позовавания за специфична информация за съвместимост.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

Стабилност при употреба: Доказана е химическа и физическа стабилност при употреба до 24 часа при температура под 25° C и до 72 часа при температура от 2 до 8° C, в натриев хлорид инжекционен разтвор (0.9 % w/v) и декстроза инжекционен разтвор (5 % w/v).

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2 до 8° C, освен в случаите, когато разреждането е извършено при контролирани и валидирани условия.



6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

За предпазни мерки при съхранение на разрежения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

За 1 ml

Инжекционният разтвор се пълни в тип - I стъклен прозрачен флакон 2 ml, затворен със сива гумена запушалка 13 mm и алуминиева обкатка 13 mm с прозрачно синьо чупещо се капаче/ алуминиева обкатка 13 mm с кралско синьо чупещо се капаче.

За 5 ml

Инжекционният разтвор се пълни в тип - I прозрачен флакон от тръбно стъкло 5 ml, затворен със сива гумена запушалка 20 mm и алуминиева обкатка 20 mm с прозрачно синьо чупещо се капаче/ алуминиева обкатка 20 mm с кралско синьо чупещо се капаче.

За 10 ml

Инжекционният разтвор се пълни в тип - I прозрачен флакон от тръбно стъкло 10 ml, затворен със сива гумена запушалка 20 mm и алуминиева обкатка 20 mm с прозрачно синьо чупещо се капаче/ алуминиева обкатка 20 mm с кралско синьо чупещо се капаче.

За 20 ml

Инжекционният разтвор се пълни в тип - I прозрачен флакон от тръбно стъкло 20 ml, затворен със сива гумена запушалка 20 mm и алуминиева обкатка 20 mm с кралско синьо чупещо се капаче.

За 40 ml

Инжекционният разтвор се пълни в тип - I прозрачен флакон от формовано стъкло 50 ml, затворен със сива гумена запушалка 20 mm и алуминиева обкатка 20 mm с кралско синьо чупещо се капаче.

За 50 ml

Инжекционният разтвор се пълни в тип - I прозрачен флакон от формовано стъкло 50 ml, затворен със сива гумена запушалка 20 mm и алуминиева обкатка 20 mm с виолетово чупещо се капаче.

Видове опаковки:

Флакони 1 x 1 ml, 5 x 1 ml

Флакони 1 x 5 ml, 5 x 5 ml

Флакон 1 x 10 ml

Флакон 1 x 20 ml

Флакон 1 x 40 ml

Флакон 1 x 50 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Ако разтворът е с променен цвят или съдържа видими частици, трябва да се изхвърли.



След отваряне съдържанието на всеки флакон трябва незабавно да се използва. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

Вода за инжекции, 0,9% физиологичен разтвор или 5% декстроза са обикновено използваните инфузионни течности за цитарабин (виж точка 6.3). Цитарабин не бива да се смесва с какъвто и да е друг лекарствен продукт, с изключение на посочените в точка 6.6.

Указания за работа с цитотоксични продукти

Приложение:

Лекарственият продукт трябва да се прилага от или под прекия контрол на квалифициран лекар с опит в използването на противоракови химиотерапевтични агенти.

Приготвяне:

- Химиотерапевтични средства трябва да бъдат подготвяни за приложение само от професионалисти, предварително обучени за безопасно използване на лекарствения продукт безопасно.
- Дейностите като разреждане и пълнене на спринцовките трябва да се извършват само в определена за целта зона.
- Служителите, извършващи тези процедури трябва да бъдат адекватно защитени с облекло, ръкавици и защитни очила.
- Препоръчва се бременните лица от персонала да не работят с химиотерапевтични агенти.

Унищожаване на отпадъците и действия при замърсяване:

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За да унищожаване, поставете в опаковка за изхвърляне на високорискови опасни отпадъци (за цитотоксични продукти) и изгорете при 1100°C.

При разлив, ограничете достъпа до засегнатата зона и носете подходящи защитни средства, включително ръкавици и защитни очила. Ограничете разпространението и почистете зоната с абсорбираща хартия/материал. Разливите може да се третират с 5% разтвор на натриев хипохлорит. Зоната на разлив трябва да се почисти с обилно количество вода. Поставете замърсения материал в непропусклива опаковка за отпадъци за цитотоксични вещества и изгорете при 1100°C.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20110629

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.10.2011 г.
Дата на последно подновяване: 05.09.2018 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2026 г.

