

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20050972

Разрешение №

BG/MMP-55-385

Содобрение №

27. 07. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алексан 50 mg/ml инжекционен разтвор
Alexan 50 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 50 mg цитарабин (*cytarabine*).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 500 mg цитарабин.
Всеки флакон от 20 ml съдържа 1000 mg цитарабин.
Всеки флакон от 40 ml съдържа 2000 mg цитарабин.

Помощни вещества: съдържа 2,7 mg/ml натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цитарабин може да се използва самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтици при възрастни и деца, при:

- остра миелоидна левкемия (AML);
- остра лимфобластна левкемия (ALL);
- хронична миелоидна левкемия (CML);
- неходжкинови лимфоми със средна и висока злокачественост (като лимфобластен неходжкинов лимфом и Burkitt-тип неходжкинов лимфом);
- профилактика и лечение на левкозни инфилтрати в централната нервна система. Цитарабин може да се прилага интратекално в комбинация с метотрексат и кортикостероиди.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Цитарабин трябва да се прилага само в специализирани клиники от лекари-специалисти в химиотерапията на злокачествени заболявания.

Приложен перорално, цитарабин е неактивен. Дозата и начина на приложение зависят от схемата на лечение.

Преди началото на химиотерапията лекарят трябва да се осведоми за възможните нежелани реакции, предпазните мерки при употреба и противопоказанията.

Цитарабин се прилага самостоятелно или в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти или в някои случаи с кортикостероиди.



Могат да се дадат само общи препоръки, тъй като при лечение на левкемия се използва комбинация от цитотоксични лекарствени продукти (2-5). Необходимо е да се направи справка със съответната литература по отношение на различните терапевтични схеми.

Цитарабин може се прилага както венозно (посредством инфузия или инжекция), така и подкожно. За приготвяне на инфузионен разтвор, цитарабин може да се прибави към 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5%-ен разтвор на глюкоза.

Бързата интравенозна инфузия на цитарабин се понася по-добре в сравнение с продължителна инфузия на същата доза. Това е свързано с бързата инактивация на лекарствения продукт и като резултат от бързото приложение, недостатъчното излагане на нормални и неопластични клетки на значителни количества от продукта.

Дозировка

Индукция на ремисия

Конвенционалните дози за индукция на ремисия са от 100 до 200 mg цитарабин/m² телесна повърхност дневно, приложени в повечето случаи като непрекъсната венозна инфузия или инфузия на бърза капка за период от 5 до 10 дни.

Продължителността на лечението зависи от клиничните и морфологичните резултати (костен мозък). Пациентът може да бъде лекуван или в продължение на 7 дни, с последващ интервал от 7-9 дни без лечение до настъпване на ремисия в костния мозък, след което лечебните цикли (често ограничени) могат да продължат до появата на ремисия или токсичност, или лечението може да бъде продължено до настъпване на хипоплазия на костния мозък, което трябва да се счита за ниво на поносимост.

Преди повтаряне на лечебните цикли (често пъти ограничени), трябва да се осигури интервал най-малко от 14 дни без лечение или още по-добре, време до възстановяване на костния мозък.

Поддържане на ремисия

Дозите за поддържане на ремисия обикновено са от 70 до 200 mg цитарабин/m² телесна повърхност дневно, като струйна венозна инжекция или подкожна инжекция веднъж дневно в продължение на 5 дни с интервал от 4 седмици, или веднъж седмично.

Терапия на неходжкинови лимфоми

Терапия при възрастни

При лечение на неходжкинови лимфоми се използват подходящи полихимиотерапевтични програми, например режима PROMACE-CYTABOM. Дозата цитарабин е 300 mg/m² телесна повърхност на 8-я ден от съответния терапевтичен цикъл.

Терапия при деца

Употребата на цитарабин при лечение на неходжкинови лимфоми при деца зависи от стадия на заболяването и хистологичния тип. Цитарабин се прилага в различни лечебни протоколи, съответно в различни дози. Следващите по-долу протоколи и дози са подбор от комбинирани терапии, които се считат за ефективни според настоящите научни данни. Подробности могат да се намерят в съответната медицинска литература.

150 mg цитарабин/m² телесна повърхност като едночасова венозна инфузия през 12 часа в дните 4 и 5 от терапевтичния сегмент, наименуван "част А" или "част АА" в протокола (общо 4 интравенозни инфузии); в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти в протоколи за В-клетъчни лимфоми в стадий II и III или стадий IV).



75 mg цитарабин/m² телесна повърхност в дните 31 до 34, 38 до 41, 45 до 48 и 52 до 55 от въвеждащата терапия; в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти (BFM протоколи за не-В-клетъчни лимфоми в стадий I и II).

Терапия с високи дози

Терапия с високи дози се провежда обикновено с 1 до 3 g цитарабин/m² телесна повърхност като венозна инфузия с продължителност 1 до 3 часа на интервали от 12 часа в продължение на 4 до 6 дни.

Лечение на левкозни инфилтрати в централната нервна система

Инtrateкален начин на приложение

Обичайната доза варира от 5 до 75 mg цитарабин/m² телесна повърхност.

Дозата и дозовите интервали варират според съответната схема. Най-често се използва доза от 30 mg цитарабин/m² телесна повърхност веднъж на всеки 4 дни, докато церебро-спиналната течност не съдържа повече повишен брой злокачествени клетки.

При необходимост от разреждане на разтвора, при инtrateкално приложение трябва да се използва 0,9% разтвор на натриев хлорид без наличие на консерванти в него.

Не трябва да се използват разтворители, съдържащи консерванти, особено при инtrateкално приложение или при терапия с високи дози.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Използвайте това лекарство с повишено внимание и при необходимост в по-ниски дози при пациенти с отслабена чернодробна или бъбречна функция.

Пациенти в старческа възраст

Терапия с високи дози при пациенти над 60 годишна възраст трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението риск-полза.

4.3 Противопоказания

Цитарабин не трябва да прилага при пациенти, лекувани с лекарствен продукт, който може да индуцира потискане на костно-мозъчната функция освен ако по преценка на лекаря лечението с цитарабин не е жизненоважно.

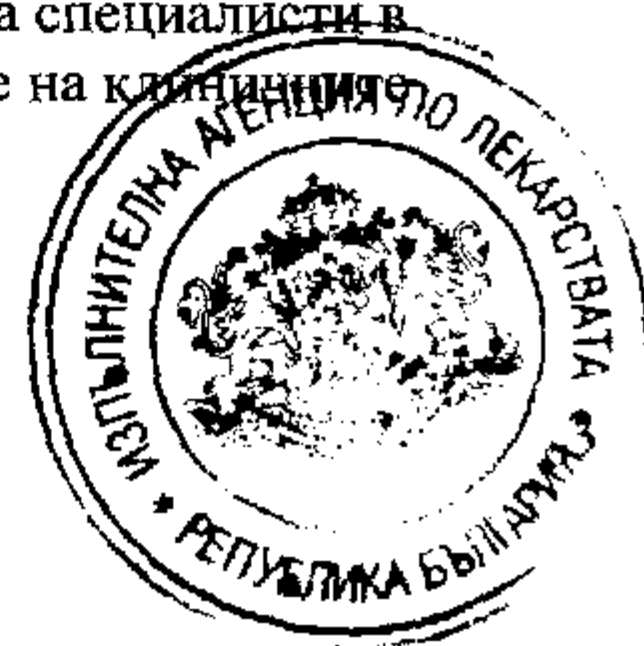
Свръхчувствителност към цитарабин или някоя от съставките на лекарствения продукт (изброени в точка 6.1).

Анемия, левкопения и тромбоцитопения с немалигнена етиология (напр. аплазия на костния мозък): освен ако лекарят не прецени, че тази терапия е най-подходящата алтернатива за пациента.

По време на бременност, цитарабин трябва да се прилага само при строга индикация, когато ползите за майката от лекарството трябва да се преценят спрямо евентуалните опасности за плода (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Цитарабин трябва да се прилага с повишено внимание под наблюдение на специалисти в областта на онкологията, разполагащи с условия за редовно проследяване на клиничните биохимични и хематологични ефекти по време и след приложението.



Цитарабин е цитотоксичен лекарствен продукт. Пациентите, лекувани с цитарабин, трябва да бъдат под лекарски контрол.

Цитарабин не трябва да се прилага при пациенти с остри и/или сериозни инфекции.

По време на и най-малко шест месеца след лечението с цитарабин трябва да се предприемат строги контрацептивни мерки както при мъжете, така и при жените.

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на излагане по време на работа с продукта. Възможно е незначително възпаление на очите. Повторен или продължителен контакт на продукта с кожата може да причини възпаление. При контакт с кожата участъкът трябва да се изплакне с обилно количество вода и сапун.

Особено внимание се изисква към пациенти с гастро-интестинални язви или пациенти, претърпели оперативна намеса, при появата на индикации за кръвоизлив. Ако е необходимо, трябва да се приложи трансфузия на тромбоцити.

При приложение на високи дози цитарабин, токсичността на продукта може да бъде много по-висока в сравнение с токсичността му при използване на нормални дози и може да включва церебеларна и церебрална токсичност, конюнктивит (пациентът трябва да използва стероидни капки за очи по време на терапията), корнеален кератит, екзантема, хипербилирубинемия, чернодробни нарушения, гастро-интестинална перфорация, панкреатит, белодробен едем, перикардит и тампонада.

Хематологични ефекти

Цитарабин е мощен костно-мозъчен супресант. При пациенти с предшестваща лекарствено-индуцирана костно-мозъчна супресия терапията трябва да се започва с повишено внимание. Пациентите, приемащи това лекарство, трябва да бъдат под строго лекарско наблюдение, и по време на индукционната терапия е необходимо ежедневно определяне на броя на левкоцитите и тромбоцитите. Изследвания за костно-мозъчна супресия трябва да се извършват често след изчезването на бластните клетки в периферната кръв.

Необходимо е да има оборудване за лечение на усложнения, вероятно фатални, настъпили вследствие на костно-мозъчната супресия (инфекции, в резултат на гранулоцитопения и други нарушени защитни функции на тялото, вторични кръвоизливи вследствие на тромбоцитопения).

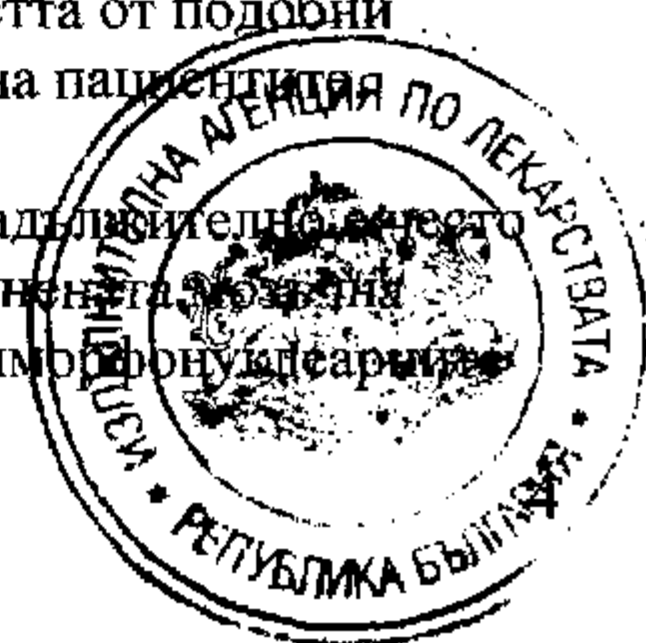
Съобщава се за един случай на анафилаксия довела до остър кардиопулмонарен арест, изискващ реанимация. Тази реакция е възникнала непосредствено след интравенозното приложение на цитарабин (вж. точка 4.8).

Схеми с прилагане на високи дози

След някои експериментални високо-дозови режими (2-3 g/m²) с цитарабин е докладвана тежка и понякога фатална токсичност за ЦНС, гастро-интестинална и белодробна токсичност (различна от тази, наблюдавана при конвенционалните терапевтични режими на цитарабин). Тези реакции включват обратима корнеална токсичност; церебрална и церебеларна дисфункция, обикновено обратима; сънливост; конвулсии; тежки гастро-интестинални улцерации, включително кистична интестинална пневматоза, водещо до перитонит; сепсис и чернодробен абсцес; белодробен едем (вж. точка 4.8).

Цитарабин е доказано мутагенен и карциногенен при животни. Възможността от подобни ефекти трябва да се има предвид, когато се планира дългосрочно лечение на пациенти.

Пациентите, приемащи цитарабин, трябва да бъдат наблюдавани строго. Задължително е често изследване на броя на левкоцити и тромбоцити. Когато лекарствено-причинената костно-мозъчна супресия е довела до спад на броя на тромбоцитите под 50 000 или на полиморфноядрени



левкоцити под $1000/\text{mm}^3$ терапията трябва да се прекъсне или да се промени. Броят на формените елементи в периферната кръв може да продължи да спада след прекратяване на приложението и да достигне най-ниските си стойности от 5 до 7 дни след прекратяване. При наличие на показания, започнете отново терапия, когато има признаци на мозъчно възстановяване (при следващи изследвания на костния мозък). Състоянието на пациенти, при които лекарството е спряно до "нормализиране" на периферната кръвна картина, може да излезе извън контрол.

След комбинация на високи дози цитарабин, даунорубицин и аспаригиназа при възрастни пациенти с остра нелимфобластна левкемия са се появили периферна моторна и сензорна невропатия. Пациентите лекувани с високи дози цитарабин трябва да се следят за невропатия, тъй като могат да се наложат промени в дозиловъчния режим, за да се избегне необратимо неврологично нарушение.

След експериментални високо-дозови режими на цитарабин се наблюдават тежка и понякога фатална белодробна токсичност, синдром на внезапна респираторна недостатъчност и белодробен едем.

Когато интравенозни дози се прилагат бързо пациентите често усещат гадене и може да повръщат в продължение на няколко часа след това. Този проблем става по-лек, когато лекарството се прилага като инфузия.

Конвенционална дозова схема

При пациенти, лекувани с конвенционални дози цитарабин в комбинация с други лекарства, са докладвани коремна чувствителност (перитонит) и колит с положителна гваякова проба със съпътстваща неутропения и тромбоцитопения. Пациентите са били повлияни с неоперативно лекарствено лечение.

След интратекално и интравенозно приложение на цитарабин в нормални дози в комбинация с други лекарства при деца с AML е докладвана отложена прогресивна възходяща парализа, водеща до смърт.

Чернодробна и/или бъбречна функция:

Човешкият черен дроб детоксикира значителна част от прилаганата доза цитарабин. Пациенти с увреждане на бъбречната или чернодробната функция могат да имат по-голяма вероятност от токсичност на ЦНС след лечение с високи дози с цитарабин. Използвайте лекарството с повишено внимание и в намалена доза при пациенти, чиято функция на черния дроб е нарушена.

При пациенти, приемащи цитарабин, трябва да се извършват периодични изследвания на костния мозък, чернодробната и бъбречната функция.

Синдром на туморния лизис

Подобно на другите цитостатични лекарства, цитарабин може да предизвика вторична хиперурикемия вследствие на бързото лизиране на неопластични клетки. Лекарят трябва да следи нивото на пикочна киселина в кръвта на пациента и да бъде подготвен да приложи съответните поддържащи и фармакологични мерки, необходими за контролирането за този проблем.

Високи дози

Рискът от нежелани реакции на ЦНС е по-висок при пациенти, които са били подложени на предшествваща терапия на ЦНС, като интратекална химиотерапия или лъчева терапия.

Имуносупресивен ефект/Повишена податливост на инфекции



Приложението на живи или живи-атенюирани ваксини при пациенти, с отслабена имунна система от химиотерапевтични лекарства, включително цитарабин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции.

При пациенти, лекувани с цитарабин, трябва да се избягват ваксинации с живи ваксини. Умъртвени или инактивирани ваксини могат да се прилагат; все пак отговорът към тези ваксини може да бъде по-слаб.

След експериментална високо-дозова терапия с цитарабин в комбинация с други циклофосфамиди при подготовка на трансплантация на костен мозък са докладвани случаи на кардиомиопатия и последваща смърт.

Панкреатит

Съобщавани са случаи на панкреатит с индуцирането на цитарабин.

Неврологични ефекти

Съобщавани са случаи на тежки неврологични нежелани реакции, вариращи от главоболие до парализа, кома и епизоди, подобни на инсулт, най-вече при подрастващи и юноши, лекувани интравенозно с цитарабин, в комбинация с метотрексат, приложен интратекално.

Педиатрична популация

Безопасността при кърмачета не е установена.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 350 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

5-флуороцитозин:

5-флуороцитозин не трябва да се приема заедно с цитарабин, тъй като ефикасността на 5-флуороцитозин изчезва по време на такава терапия. Ограничени данни могат да предполагат, че цитарабин може да антагонизира противоположното действие на флуцитозин, вероятно чрез конкурентно инхибиране.

Сърдечни гликозиди:

Стомашно-чревната абсорбция на перорални таблетки дигоксин може да бъде значително намалена при пациенти, получаващи комбинирани схеми на химиотерапия (включително схеми, съдържащи цитарабин), вероятно в резултат на временно увреждане на чревната лигавица, причинено от цитотоксичните агенти.

При пациенти, лекувани с бета-ацетилдигоксин и химиотерапевтични режими, включващи циклофосфамид, винкристин и преднизон, със или без цитарабин и прокарбазин, се наблюдава обратимо намаляване на равновесните плазмени концентрации на дигоксин и бъбречна екскреция на гликозиди.

Ограничените данни предполагат, че степента на стомашно-чревна абсорбция на дигитоксин не се повлиява съществено от едновременното приложение на комбинирани схеми на химиотерапия, за които е известно, че намаляват абсорбцията на дигоксин. Поради тази причина, при пациенти, подложени на подобни химиотерапевтични режими, е показан мониторинг на плазмените нива на дигоксин. Използването на дигоксин при такива пациенти може да се счита за алтернатива.

Антиинфекционни средства

In vitro проучване за взаимодействието между гентамицин и цитарабин показва свързан с цитарабин антагонизъм по отношение на чувствителността на щамове на *K. pneumoniae* при пациенти, приемащи цитарабин, които се лекуват с гентамицин за инфекция с *K. pneumoniae*.



липсата на бърз терапевтичен отговор може да показва нужда от преоценка на антибактериалната терапия.

Цитарабин не трябва да се прилага с метотрексат и 5-флуороурацил.

Метотрексат

Интравенозното приложение на цитарабин, съвместно с интратекален метотрексат може да повиши риска от тежки неврологични нежелани реакции, като главоболие, парализа, кома и епизоди, подобни на инсулт (виж точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Известно е, че цитарабин е тератогенен при някои животински видове. Употребата на цитарабин при жени, които са бременни или могат да забременеят трябва да се извършва само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове.

Поради потенциала за аномалии с цитотоксична терапия, особено през първия триместър, пациентка, която е или която може да забременее, докато е на лечение с цитарабин, трябва да бъде запозната с потенциалния риск за плода и целесъобразността от продължаване на бременността.

Цитарабин може да се прилага по време на бременност само при стриктни показания и в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск от лечението. При използване на лекарствения продукт по време на бременност трябва да се прецени потенциалния риск спрямо плода. Проучвания при животни са показали, че цитарабин притежава тератогенен и ембриотоксичен ефект (виж точка 5.3).

Има определен, но значително намален риск, ако терапията се започне през втория или третия триместър. Въпреки че са се раждали нормални бебета от пациентки, лекувани през трите триместъра на бременността, проследяването на такива бебета е препоръчително.

По време на и най-малко шест месеца след лечението с цитарабин трябва да се взимат строги контрацептивни мерки както при мъжете, така и при жените.

Кърмене

Не е установено дали цитарабин преминава в майчиното мляко. Подобно на други лекарствени продукти, които се отделят с майчиното мляко, цитарабин може да причини сериозни нежелани реакции у кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с цитарабин.

Този продукт не трябва да се прилага при бременни или кърмещи жени.

Фертилитет

Проучвания за фертилитета относно оценка на репродуктивната токсичност на цитарабин не са провеждани. При пациенти, приемащи цитарабин, особено в комбинация с други алкилиращи лекарства, може да се появи гонадна супресия, водеща до аменорея и азооспермия. В общи линии тези ефекти са свързани с дозата и продължителността на лечението и могат да бъдат необратими (вж. точка 4.8.). Като се има предвид, че цитарабин притежава мутагенен потенциал, който може да предизвика хромозомно увреждане в човешките сперматозоиди, пациентите от мъжки пол, подложени на терапия с цитарабин, и техните партньорки, трябва да бъдат посъветвани да използват сигурен метод на контрацепция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цитарабин не оказва въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това при пациенти, подложени на химиотерапия, се наблюдава намалена способност за шофиране и работа с машини и те трябва да бъдат предупредени за тази възможност. Препоръчва се пациентите да избягват този тип дейности, ако са засегнати по този начин.



При пациенти, при които са наблюдавани повръщане, виене на свят и очни смущения не се препоръчва да шофират и работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за следните нежелани реакции във връзка с лечението с цитарабин:

Оценката на нежеланите реакции се основава на следната информация за честотата:

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:	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нежеланите лекарствени реакции на цитарабин са дозо-зависими. Най-често се наблюдават гастро-интестинални смущения и миелосупресия. Цитарабин е токсичен за костния мозък и причинява хематологични нежелани реакции.

Инфекции и инфестации

Много чести: сепсис (имуносупресия), пневмония, инфекции

Нечести: целулит на мястото на приложение, абсцес на черния дроб.

Вирусни, бактериални, гъбични, паразитни или сапрофитни инфекции по цялото тяло могат да се появят при използването на цитарабин самостоятелно или в комбинация с други имunosупресивни лекарства след имunosупресивни дози, които засягат клетъчния или хуморалния имунитет. Тези инфекции могат да бъдат леки, но също могат да бъдат и тежки и понякога фатални.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: миелосупресия, ретикулоцитопения

Чести: тромбоцитопения, анемия, мегалобластоза, левкопения

Тъй като цитарабин е супресант на костния мозък, като резултат на прилагането му могат да се очакват анемия, левкопения, тромбоцитопения, мегалобластоза и намалени ретикулоцити. Тежестта на тези реакции зависи от дозата и схемата на прилагане. Могат да се очакват също клетъчни промени в натривките от костен мозък и периферни тъкани.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия, вторична хиперурикемия вследствие на лизиране на неопластични клетки.

Нарушения на нервната система

Смущения от страна на централната нервна система се наблюдават при интратекално приложение на цитарабин; при интратекално приложение на високи дози цитарабин; при комбинирано приложение на цитарабин с лъчелечение или интратекално приложение на метотрексат; при интратекално приложение на лекарствения продукт през кратки интервали, или при приложение на дози над 30 mg/m^2 .

Чести: невротоксичност, неврит, замаяност, главоболие



Нарушения на очите

Много често: конюнктивит (терапия с високи дози)

Често: обратим хеморагичен конюнктивит (светлочувствителност, парене, нарушено зрение, интензивно сълзене), кератит.

Много рядки: описан е случай на ослепяване след интратекално приложение на цитарабин.

Сърдечно-съдови нарушения

Нечесто: перикардит, болка в гърдите.

Много рядки: аритмия.

С неизвестна честота: синусова брадикардия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечесто: диспнея, орофарингеална болка

Стомашно-чревни нарушения

Често: мукозит, стоматит, анорексия, дисфагия, стомашни болки, гадене, повръщане, диария, орално/анално възпаление или язви.

Нечесто: езофагит, езофагиална улцерация, пневматозис, кистична интестинална пневматоза, некротизиращ колит, перитонит, гастро-интестинална перфорация, гадене, повръщане след интратекално приложение.

Много рядки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Често: чернодробни нарушения с увеличение на ензимните стойности.

Нечесто: жълтеница.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много често: обрив

Често: обратими нежелани реакции на кожата, като еритема, булозен дерматит, уртикария, васкулит, алопеция.

Нечесто: лентиго, целулит на мястото на инжектиране, кожни язви, пруритус, пареща болка по дланите на ръцете и стъпалата.

Много рядки: неутрофилен екринен хидраденит.

С неизвестна честота: синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечесто: миалгия, артралгия.

Много рядки: описана е рабдомиолиза.

Бил е описан цитарабинов синдром. Той се характеризира с треска, миалгия, болки в костите, понякога болки в гърдите, макуло-папулозен обрив, конюнктивит и общо неразположение. Обикновено настъпва 6-12 часа след приложението.

Кортикостероидите са удачен избор за лечение и превенция на този синдром. Ако симптомите на този синдром са сериозни и изискват лечение, трябва да се обмисли лечението с кортикостероиди, както и дали терпията с цитарабин да продължи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Често: бъбречни нарушения, задържане на урина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Често: повишена температура, тромбофлебит на мястото на приложение.

Нечесто: повишена температура след интратекално приложение.

Нежелани реакции, дължащи се на лечение с високи дози цитарабин, различни от тези наблюдавани при конвенционалните дози:



Нарушения на кръвта и лимфната система (хематологична токсичност):

Тежка панцитопения, която може да продължи до 15-25 дни, съпътствана от аплазия на костния мозък в по-тежка форма от тази наблюдавана при конвенционалните дози.

Нарушения на нервната система:

След лечение с високи дози цитарабин, при 3-37% от лекуваните пациенти се появяват симптоми на церебрално или церебеларно влияние като личностни промени, засегната бдителност, дизартрия, атаксия, тремор, нистагъм, главоболие, обърканост, сънливост, замаяност, кома, конвулсии и др. Честотата при пациенти в старческа възраст (> 55 години) може да бъде дори по-висока. Други предразполагащи фактори са увредена чернодробна и бъбречна функция, предишно лечение на ЦНС (например лъчетерапия) и злоупотреба с алкохол. Нарушенията на ЦНС в повечето случаи са обратими.

Рискът от токсичност на ЦНС се увеличава, ако цитарабин се прилага в големи дози интравенозно в комбинация с други токсични за ЦНС лечения, като лъчетерапия или високи дози.

Нарушения на очите (токсичност на роговицата и конюнктивата)

Описани са обратими лезии на роговицата и хеморагичен конюнктивит. Тези явления могат да бъдат предотвратени или намалени с кортикостероидни капки за очи.

Стомашно-чревни нарушения

Особено при по-високи дози цитарабин могат да се появят по-тежки реакции в допълнение към честите реакции. Съобщавани са чревна перфорация, некроза с илеус и перитонит.

При терапия с високи дози са наблюдавани чернодробни абсцеси, синдром на *Budd-Chiari* (чернодробна венозна тромбоза) и панкреатит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Могат да се появят признаци на белодробен едем/може да се развие ARDS, особено при терапия с високи дози. Тези реакции вероятно се причиняват от алвеоларно капилярно увреждане. Трудно е да се направи оценка на честотата на поява (посочена като 10-26 % в различни публикации), тъй като пациентите обикновено са били в рецидив, при което други фактори могат да допринесат за появата на тези реакции.

Други

След терапия с цитарабин са докладвани кардиомиопатия и рабдомиолиза. Съобщен е един случай на анафилаксия, която е довела до кардио-пулмонален арест и е изисквала реанимация. Това се е случило веднага след интравенозно приложение на цитарабин.

Стомашно-чревните нежелани реакции намаляват, ако цитарабин се прилага като инфузия. За профилактика на хеморагичния конюнктивит се препоръчват локални глюкокортикоиди.

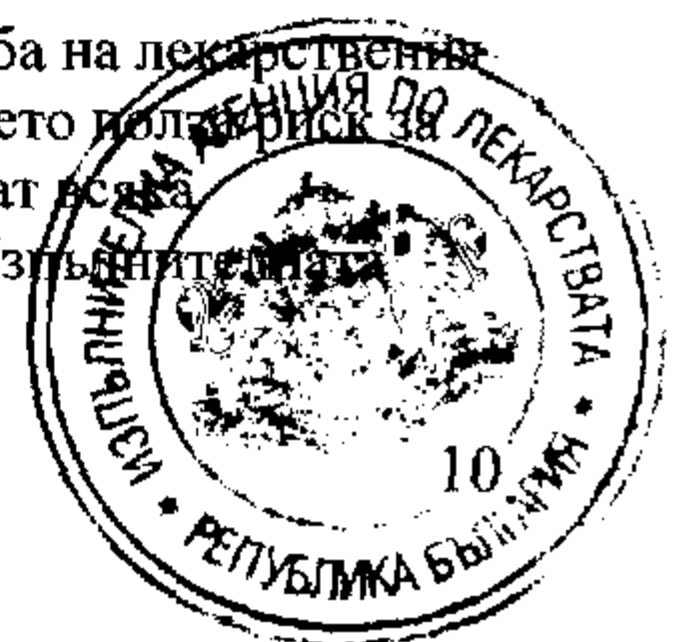
Аменорея и азооспермия (вж. точка 4.6).

Следните нежелани реакции са докладвани при интратекално приложение:

Очаквани системни реакции: потискане на костния мозък, гадене, повръщане. Понякога са докладвани тежка токсичност на гръбначния мозък, която дори води до квадриплегия и парализа, некротизираща енцефалопатия, слепота и други изолирани невротоксични реакции.

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 полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителния



агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт:
www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот.

В случай на предозиране терапията трябва незабавно да се прекрати и да се проведе лечение на последващата костно-мозъчна депресия, включително цялостно кръвопреливане или преливане на тромбоцити и антибиотично лечение. Дванадесет дози от $4,5 \text{ g/m}^2$, приложени като интравенозна инфузия с продължителност 1 час на всеки 12 часа предизвикват необратима и фатална токсичност на нервната система.

В случай на предозиране при интратекално приложение, незабавно трябва да се започне подмяна на церебро-спиналната течност с изотоничен физиологичен разтвор.

Цитарабин може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

АТС код: L01B C 01- Антинеопластични и имуномодулиращи средства; Цитостатици;
Антиметаболити; Пиримидинов аналози

Активната съставка на Алексан е цитарабин, който е антиметаболит от групата на пиримидиновите антагонисти.

Механизъм на действие

Все още не е изяснен точният механизъм на действие, но е доказано, че ага-СТР преди всичко потиска ДНК-полимеразата.

Фармакодинамични ефекти

Цитарабин е клетъчно специфичен антинеопластичен агент, действащ на клетките по време на S-фазата на клетъчното деление. В клетките цитарабин се превръща в активния метаболит цитарабин-5' трифосфат (ага-СТР). Инкорпорирането на цитарабин в ДНК и РНК също допринася за цитарабиновата цитотоксичност. Цитарабин е цитотоксичен в култура към голям брой пролифериращи клетки от бозайници.

Педиатрична популация

За повече информация относно употребата на цитарабин при педиатрична популация моля вижте точка 4.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложен перорално цитарабин е неефективен поради бързия му метаболизъм. По-малко от 20% от приложената орална доза се абсорбира в гастро-интестиналния тракт.

При непрекъснато интравенозно приложение се достигат постоянни плазмени нива.

При подкожно или интрамускулно приложение на цитарабин пиковите плазмени нива се достигат приблизително от 20 до 60 минути след приложението, които обаче са значително по-ниски от тези при интравенозно приложение.



При приложение на идентични дози серумните плазмени нива на цитарабин варират значително при различните пациенти. Някои проучвания сочат, че тази вариативност може да се свърже с клиничния отговор: високите серумни нива гарантират най-добрата възможност за хематологични ремисии.

Разпределение

Цитарабин притежава разпределителен обем от 0,7 l/kg. За профилактика и лечение на левкозни инфилтрати в централната нервна система цитарабин трябва да се прилага интратекално поради факта, че при интравенозно приложение ограничено количество от продукта преминава през кръвно-мозъчната бариера. Интратекалното приложение на цитарабин завършва с изключително ниски плазмени нива.

Биотрансформация

Цитарабин се фосфорилира от дезоксицитидинкиназа и други нуклеотидази до активната си форма цитарабин-5' трифосфат в левкемичните бластни клетки и здравите костно-мозъчни клетки. Метаболизмът на цитарабин посредством цитидиндеаминаза до неактивното съединение урациларабинозид (1-бета-D-арабинофуранозилурацил) се осъществява основно в черния дроб и в по-малка степен в други органи и кръвта.

Приема се, че балансът между киназните и деаминазните нива може да формира важен фактор в определянето на това дали клетката е чувствителна или резистентна към цитарабин.

Свързване с протеини

Свързването с плазмените протеини е ниско (13,3%), с концентрации от 0,005-1 mg/l.

Елиминиране

При бърза интравенозна инфузия се наблюдава бифазно елиминиране от кръвта с първоначален полуживот около 10 минути, последван от втора фаза на по-бавно елиминиране с полуживот 1-3 часа.

През първите 24 часа приблизително 80% от приложения цитарабин се открива в урината като 90% от него е под форма на неактивен метаболит и 10% като непроменен цитарабин.

Поради минималната дезаминазна активност в церебро-спиналната течност цитарабин има полуживот в ЦНС 3-3,5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания при бременни бозайници по време на органогенезиса показват, че цитарабин е генотоксичен (*in vivo* и *in vitro*), както също ембриотоксичен и тератогенен.

Докладвано е също, че цитарабин причинява увреждания на развиващия се мозък при новородени бозайници (период еквивалентен на третото тримесечие при хора), както също повишава честотата на абнормалната сперматоза при мишки (*in vivo*).

Цитарабин е канцерогенен при животни.

Трябва да се вземе под внимание възможността от поява на подобни нежелани реакции при хора при определяне перспективите на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Натриев лактат
Млечна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Цитарабин е несъвместим с хепарин, инсулин, метотрексат, 5-флуороурацил, нафцилин, оксацилин, бензилпеницилин и метилпреднизолон натриев сукцинат.

6.3 Срок на годност

2 години.

Доказана е химическа и физическа стабилност след разреждане с 0,9% разтвор на натриев хлорид и 5%-ен разтвор на глюкоза в продължение на 4 дни при температура 2-8°C и за 24 часа при температура по-ниска от 25°C.

В случай, че разреждането не е извършено при валидирани асептични условия, съхранението на продукта трябва да бъде ограничено до 24 часа при 2-8°C или максимум до 12 часа при температура по-ниска от 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Оригинална опаковка, съдържаща 10 ml, 20 ml, 40 ml.

Флаконите са със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При приготвяне на инфузионен разтвор, цитарабин трябва да се разреди с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5%-ен разтвор на глюкоза.

Съвместимостта на цитарабин с 0,9% разтвор на натриев хлорид и 5%-ен разтвор на глюкоза е проучвана при концентрации от 0,2-3,2 mg/ml с PVC инфузия, PE инфузионни флакони и перфузионни помпи.

При интратекално приложение трябва да се използва за разреждане 0,9% разтвор на натриев хлорид без консерванти.

При контакт на цитарабин с кожата засегнатият участък трябва да се измие с обилно количество вода и сапун. При контакт на цитарабин с очите следва изключително внимателно изплакване с обилно количество вода и незабавно да се потърси консултация с лекар-специалист.

Бременни не трябва да боравят с цитарабин.



Всички материали, използвани за приложение на лекарствения продукт или за почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат унищожени в съгласие с правилата за работа със цитотоксични лекарствени продукти.

При разливане или изтичане на разтвор върху работни плотове повърхността трябва да бъде третирана с 5% разтвор на натриев хипохлорид.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

Цитарабин е тератогенно и мутагенно вещество. Всякакъв контакт с кожата или лигавиците, особено в областта на очите, трябва да се избягва.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20050472

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

Дата на първо разрешаване: 04.10.2005
Дата на последно подновяване: 03.09.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021

