CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

l. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alexan, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg cytarabiny (*Cytarabinum*).
Każda fiolka 5 ml zawiera 100 mg cytarabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
1 ml roztworu zawiera 2,87 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Roztwór jest klarowny i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym:
- ostrych białaczek szpikowych,
- ostrych białaczek limfoblastycznych,
- nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym,
- złośliwych chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma).

Leczenie dużymi dawkami:
- opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma),
- opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych,
- opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych,
- przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: dożylna, podskórna i dokanałowa.

Cytarabina może być podawana wyłącznie w specjalistycznych klinikach, przez lekarzy z dużym doświadczeniem w chemioterapii, którzy mogą zapewnić odpowiednie leczenie wspomagające.

Cytarabina podana doustnie jest nieaktywna. Dawkowanie i metody podawania są uzależnione od schematu leczenia.

Przed rozpoczęciem chemioterapii lekarz powinien zapoznać się z fachową literaturą, działaniami niepożądanymi, środkami ostrożności, przeciwwskazaniami i ostrzeżeniami dotyczącymi produktów włączonych do programu leczenia.

Cytarabina może być stosowana w monoterapii lub jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi,

a czasami z kortykosteroidami.

Możliwe jest podanie wyłącznie ogólnych zaleceń odnośnie dawkowania, ponieważ białaczka jest często leczona równocześnie kilkoma (2-5) lekami cytotoksycznymi. W literaturze fachowej przedstawiono różne schematy leczenia.

Produkt Alexan może być podawany zarówno dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań), jak i podskórnie. W celu przygotowania roztworu do infuzji produkt Alexan należy dodać do 0,9% roztworu sodu chlorku lub 5% roztworu glukozy.

Podawanie cytarabiny w postaci szybkich infuzji dożylnych jest lepiej tolerowane przez pacjentów niż podawanie cytarabiny w tej samej dawce w postaci ciągłych infuzji dożylnych. Wskutek szybkiego podawania następuje szybka utrata aktywności leku oraz krótkie narażenie na działanie znaczących stężeń leku zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych.

Dawkowanie

Leczenie indukujące remisję

Zazwyczaj stosowaną dawką cytarabiny w leczeniu indukującym remisję jest 100 do 200 mg/m^2 pc. na dobę, w większości przypadków w ciągłej infuzji dożylnej lub w szybkiej infuzji podawanej przez 5 do 10 dni.

Czas trwania leczenia zależy od wyników badań klinicznych i morfologicznych (badań szpiku kostnego). Leczenie może trwać do 7 dni, po czym następuje 7-9 dniowa przerwa, aż do uzyskania remisji w szpiku kostnym; następnie cykle terapii (których liczba jest często ograniczona) mogą trwać do uzyskania remisji lub do wystąpienia działań toksycznych. Alternatywą jest kontynuacja leczenia aż do wystąpienia hipoplazji szpiku, co należy uznać za próg tolerancji.

Przed powtórzeniem cykli terapii (których liczba jest często ograniczona), należy zapewnić przerwę w leczeniu trwającą 14 dni, a najlepiej do chwili uzyskania normalizacji obrazu szpiku kostnego.

Leczenie podtrzymujące remisję

Dawka cytarabiny podtrzymująca remisję wynosi zwykle 70 do 200 mg/m^2 pc. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym podawanym przez 5 dni co 4 tygodnie lub raz na tydzień.

Leczenie chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma)

<u>Leczenie dorosłych</u>
Przypadki te są zwykle leczone z zastosowaniem chemioterapii skojarzonej według schematów, np. w schemacie PROMACE-CYTABOM cytarabina w dawce 300 mg/m^2 pc. na dobę jest stosowana 8. dnia cyklu leczenia.

<u>Leczenie dzieci</u>
Zastosowanie cytarabiny w chłoniaku nieziarniczym u dzieci zależy od stopnia zaawansowania choroby i jej typu histologicznego. Cytarabinę stosuje się w różnych protokołach leczenia i różnych dawkach. Poniżej przedstawiono dawkowanie w wybranych terapiach skojarzonych, które zgodnie z dzisiejszą wiedzą uważa się za skuteczne. Dokładne informacje można znaleźć we właściwym piśmiennictwie medycznym.

Dawka 150 mg cytarabiny/m^2 pc. podawane w 1-godzinnej infuzji dożylnej co 12 godzin w 4. i 5. dniu terapii, zwanej w protokole „częścią A" lub „częścią AA" (w sumie 4 infuzje dożylne), w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (protokoły BMF dla chłoniaka z komórek B w stadium II i III lub w stadium IV).

Dawka 75 mg cytarabiny/m^2 pc. w dniach od 31. do 34., od 38. do 41., od 45. do 48. oraz od 52. do

55. terapii indukcyjnej, w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (protokół BMF dla chłoniaków nie-B-komórkowych w stadium I i II).

Leczenie dużymi dawkami

W leczeniu dużymi dawkami stosuje się zwykle 1 g do 3 g cytarabiny/m^2 pc. w infuzji dożylnej trwającej od 1 do 3 godzin, podawanej co 12 godzin przez 4 do 6 dni.

Należy stosować wyłącznie rozcieńczalniki niezawierające konserwantów, zwłaszcza w przypadku leczenia dokanałowego lub stosowania dużych dawek.

Leczenie białaczek zlokalizowanych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Leczenie dokanałowe
Dokanałowo zaleca się podawanie produktu Alexan w stężeniu 20 mg/ml.
Zwykle stosowana dawka cytarabiny wynosi od 5 do 30 mg/m^2 pc., co 2 do 7 dni.

Częstość podawania i dawkowanie różni się w zależności od zastosowanego sposobu leczenia. Najczęściej podaje się 30 mg/m^2 pc. raz na cztery dni, do czasu stwierdzenia, że płyn mózgowo-rdzeniowy nie zawiera zwiększonej liczby komórek złośliwych.

Jeśli roztwór do wstrzykiwań do podawania dokanałowego musi być rozcieńczony, należy zastosować wyłącznie 0,9% roztwór sodu chlorku bez konserwantów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy zachować ostrożność i, jeśli to możliwe, podawać produkt leczniczy w możliwie najmniejszej dawce.

Cytarabinę można usunąć z organizmu metodą hemodializy, dlatego nie należy jej podawać bezpośrednio przed lub po dializie.

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjentom w wieku powyżej 60 lat można podawać duże dawki produktu leczniczego wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość o etiologii innej niż nowotworowa (np. aplazja szpiku kostnego), chyba że w opinii lekarza klinicysty terapia ma istotne znaczenie dla pacjenta.

Podczas ciąży cytarabinę należy podawać wyłącznie ze ścisłych wskazań, po rozważeniu korzyści ze stosowania cytarabiny dla matki względem możliwych zagrożeń dla płodu (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alexan należy podawać z zachowaniem ostrożności, tylko pod nadzorem personelu specjalizującego się w onkologii, wyposażonego w narzędzia do regularnego kontrolowania biochemicznej i hematologicznej skuteczności klinicznej podczas i po zakończeniu podawania cytarabiny.

Działania hematologiczne
Cytarabina jest lekiem silnie hamującym czynność szpiku kostnego. Leczenie należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku wywołanym wcześniejszym leczeniem. Każde leczenie pacjentów z ciężką białaczką powoduje z przyczyn obiektywnych bardziej lub mniej ciężkie (ale tymczasowe) zahamowanie czynności szpiku kostnego. U pacjentów otrzymujących

cytarabinę konieczny jest ścisły nadzór lekarski i codzienna kontrola liczby leukocytów i płytek krwi w okresie terapii indukcyjnej. Kontrolowanie liczby płytek i granulocytów we krwi ma na celu ustalenie, czy konieczne jest zastosowanie leczenia wspomagającego. Skuteczność leczenia określa się przez oznaczenie liczby białaczkowych komórek blastycznych we krwi i szpiku kostnym. Po stwierdzeniu, że komórki blastyczne nie są już obecne we krwi obwodowej, należy często badać szpik kostny.

Konieczne jest zapewnienie dostępu do sprzętu umożliwiającego leczenie zagrażających życiu powikłań zahamowania czynności szpiku kostnego (zakażeń na skutek granulocytopenii i osłabionej odporności organizmu, a także krwotoków na skutek małopłytkowości).

Podczas leczenia cytarabiną odnotowano jeden przypadek anafilaksji, która prowadziła do nagłego zatrzymania krążenia, wymagającego resuscytacji. Wystąpiła ona bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny (patrz punkt 4.8).

Duże dawki
Toksyczne działanie dużych dawek cytarabiny może być cięższe niż toksyczne działanie dawek mniejszych.

Dane z badań z eksperymentalnym zastosowaniem dużych dawek cytarabiny (2-3 g/m^2) wskazują na występowanie ciężkich i niekiedy zakończonych zgonem działań toksycznych na ośrodkowy układ nerwowy, układ pokarmowy i płuca (innych niż notowane podczas stosowania cytarabiny w standardowych schematach dawkowania). Należą do nich: odwracalne toksyczne uszkodzenie rogówki, zwykle przemijające zaburzenia czynności mózgu i móżdżku, senność, drgawki, ciężkie owrzodzenia żołądka i jelit, w tym odma śródścienna jelit prowadząca do zapalenia otrzewnej, posocznica, ropień wątroby, obrzęk płuc (patrz punkt 4.8).

U pacjentów otrzymujących duże dawki cytarabiny występowały ciężkie, niekiedy prowadzące do zgonu działania toksyczne na płuca, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych oraz obrzęk płuc.

Ryzyko działań niepożądanych na OUN jest większe u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie wpływające na czynność OUN, takie jak chemioterapia podawana dokanałowo lub radioterapia.

Cytarabina w dużych dawkach może wywoływać zapalenie spojówek (należy upewnić się, że podczas terapii cytarabiną pacjent otrzymuje steroidowe krople do oczu), wysypkę, hiperbilirubinemię, uszkodzenie wątroby, perforację przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, odmę płuc, zapalenie osierdzia i tamponadę.

Odnotowano przypadki kardiomiopatii prowadzącej do zgonu wśród pacjentów przygotowywanych do przeszczepienia szpiku kostnego po zastosowaniu eksperymentalnej terapii skojarzonej dużymi dawkami cytarabiny z cyklofosfamidem.

W badaniach na zwierzętach wykazano mutagenne i rakotwórcze działanie cytarabiny. Możliwość podobnego działania u ludzi należy brać pod uwagę planując długotrwałe leczenie pacjenta.

Produkt Alexan jest cytotoksyczny, dlatego pacjenci poddawani terapii wymagają ścisłej obserwacji. Obowiązkowo należy często kontrolować liczbę płytek krwi i leukocytów. Należy przerwać lub zmodyfikować leczenie, jeśli na skutek polekowego zahamowania czynności szpiku liczba płytek krwi będzie mniejsza niż 50 000 lub liczba komórek polimorfonuklearnych będzie mniejsza niż 1000/mm^3. Liczba elementów morfotycznych we krwi obwodowej może jeszcze zmniejszać się po odstawieniu cytarabiny i osiągnąć najmniejsze wartości po upływie 5 do 7 dni od zakończenia podawania leku. Jeśli dalsze leczenie jest wskazane, można je wznowić po stwierdzeniu w kolejnych badaniach poprawy wskaźników czynności szpiku kostnego. Pacjenci, u których wstrzymano podawanie produktu leczniczego do czasu uzyskania „prawidłowych” wyników morfologii krwi, mogą nie być wystarczająco kontrolowani.

U dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nielimfatyczną terapia konsolidacyjna dużymi dawkami cytarabiny, daunorubicyny i asparaginazy powodowała obwodowe neuropatie ruchowe i czuciowe. Pacjentów leczonych dużymi dawkami cytarabiny należy obserwować, czy nie występują u nich objawy neuropatii, gdyż może być konieczna zmiana schematu dawkowania w celu uniknięcia nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych.

Podawanie cytarabiny w szybkich wstrzyknięciach dożylnych często wywołuje u pacjentów nudności i wymioty, które mogą utrzymywać się przez kilka godzin. Dolegliwości te są mniej nasilone, gdy cytarabinę podaje się w infuzji.

Leczenie standardowymi dawkami
U pacjentów leczonych standardowymi dawkami cytarabiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi notowano tkliwość uciskową brzucha (zapalenie otrzewnej) i zapalenie jelita grubego z dodatnim wynikiem testu gwajakowego, z jednoczesną neutropenią i małopłytkowością. Zastosowane u tych pacjentów nieoperacyjne (zachowawcze) metody leczenia były skuteczne.

U dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) dokanałowe i dożylne podanie cytarabiny w standardowych dawkach w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodowało opóźnione, postępujące porażenie wstępujące zakończone zgonem.

Czynność wątroby i (lub) nerek
Wydaje się, że wątroba usuwa znaczną część podanej dawki cytarabiny. W szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może występować zwiększone prawdopodobieństwo toksycznego działania na OUN po leczeniu dużymi dawkami cytarabiny. Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością i w zmniejszonej dawce u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów otrzymujących cytarabinę należy okresowo badać szpik kostny, czynności wątroby i nerek.

Zespół rozpadu guza
Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, cytarabina może spowodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemię) w wyniku rozpadu komórek neoblastycznych. Lekarz powinien kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi pacjenta, aby w razie konieczności wdrożyć postępowanie wspomagające i leczenie. U pacjentów z dużą liczbą komórek blastycznych lub dużą masą guza (chłoniaki nieziarnicze) konieczna jest profilaktyka hiperurykemii.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia
Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z odpornością osłabioną przez chemioterapię (np. leczenie cytarabiną) może prowadzić do ciężkich zakażeń lub zakażeń prowadzących do śmierci. U pacjentów otrzymujących cytarabinę należy unikać szczepień żywymi szczepionkami. Można podawać martwe lub inaktywowane szczepionki, chociaż odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Zapalenie trzustki
Podczas leczenia indukcyjnego cytarabiną obserwowano przypadki zapalenia trzustki.

Działania neurologiczne
Zgłaszano przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar, głównie u młodzieży otrzymującej dożylnie cytarabinę w skojarzeniu z podawanym dokanałowo metotreksatem.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u niemowląt.

Cytarabiny nie należy podawać pacjentom z ostrymi i (lub) ciężkimi zakażeniami.

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem Alexan i przez sześć miesięcy po zakończeniu terapii.

Podczas przygotowywania produktu leczniczego możliwe jest niewielkie podrażnienie oczu. Powtarzany lub stały kontakt ze skórą może prowadzić do podrażnienia. Po przypadkowym kontakcie z produktem powierzchnię skóry należy zmyć obficie wodą z mydłem.

Pacjenci z chorobą wrzodową oraz pacjenci, którzy w ostatnim czasie przebyli zabieg chirurgiczny, powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w celu wykluczenia objawów krwotoku i konieczności przetoczenia płytek krwi.

Produkt Alexan zawiera sód
Produkt leczniczy zawiera 14,35 mg sodu w fiolce 5 ml, co odpowiada 0,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu leczniczego. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu leczniczego, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu Alexan z innymi produktami onkolitycznymi, mielosupresyjnymi lub z radioterapią może niekiedy zmniejszyć ich działanie immunosupresyjne. Może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania. Cytarabina jest często stosowana równocześnie z innymi lekami.

5-fluorocytozyna
Nie należy stosować jednocześnie cytarabiny z 5-fluorocytozyną, gdyż może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności 5-fluorocytozyny. Ograniczone dane mogą sugerować, że cytarabina może antagonizować przeciwgrzybicze działanie flucytozyny, prawdopodobnie w wyniku konkurencyjnego hamowania wychwytu flucytozyny przez grzyby.

Glikozydy nasercowe
Wchłanianie w przewodzie pokarmowym po doustnym podaniu digoksyny w postaci tabletek może być znacząco zmniejszone u pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii skojarzonej (w tym schematy zawierające cytarabinę), prawdopodobnie w wyniku przejściowego uszkodzenia błony śluzowej jelit, wywołanego środkami cytotoksycznymi.
U pacjentów otrzymujących beta-acetylodigoksynę i chemioterapię zawierającą cyklofosfamid, winkrystynę i prednizolon (zarówno z dodatkiem cytarabiny lub prokarbazyny, jak i bez nich) obserwowano odwracalne zmniejszenie stężenia digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym, a także nerkowego wydalania glikozydu. Ograniczone dane sugerują, że stopień wchłaniania digoksyny nie jest znacząco zmieniony w wyniku jednoczesnego podawania schematów chemioterapii skojarzonej, o których wiadomo, że zmniejszają wchłanianie digoksyny. Dlatego kontrolowanie stężenia digoksyny w osoczu może być wskazane u pacjentów otrzymujących chemioterapię o podobnym składzie. Można zastosować u tych pacjentów digitoksynę.

Gentamcyna
Badanie interakcji *in vitro* między gentamycyną i cytarabiną wykazało związany z cytarabiną antagonizm wrażliwości szczepów *Klebsiella pneumoniae* i zniesienie przez nią działania gentamycyny na *K. pneumoniae*. Brak szybkiej odpowiedzi terapeutycznej u pacjentów otrzymujących cytarabinę i leczonych gentamycyną z powodu zakażenia *K. pneumoniae* może wskazywać na konieczność zmiany leczenia przeciwbakteryjnego.

Metotreksat
Cytarabina podawana dożylnie razem z metotreksatem podawanym dokanałowo może zwiększyć ryzyko ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, takich jak ból głowy, porażenie, śpiączka i zdarzenia przypominające udar (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie cytarabiny z innymi produktami cytotoksycznymi może prowadzić do nasilenia toksyczności, a w szczególności toksycznego działania na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Wiadomo, że cytarabina ma działanie rakotwórcze u niektórych gatunków zwierząt, Cytarabinę można stosować u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, wyłącznie wtedy, gdy korzyści dla matki wynikające z zastosowania leku przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.
Ze względu na możliwość wystąpienia wad rozwojowych wywołanych leczeniem cytotoksycznym, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, pacjentkę będącą w ciąży lub mogącą zajść w ciążę, podczas stosowania cytarabiny, należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku dla płodu oraz zasadności utrzymania ciąży. Jeżeli leczenie rozpocznie się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, istnieje określone ryzyko uszkodzeń płodu, jednak jest ono znacznie mniejsze. Chociaż kobiety, leczone cytarabiną przez wszystkie trzy trymestry ciąży, rodziły zdrowe niemowlęta, zaleca się prowadzenie obserwacji tych dzieci.
Podczas terapii oraz przez sześć miesięcy po jej zakończeniu konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn leczonych cytarabiną.

Karmienie piersią
Nie jest jasne, czy cytarabina przenika do mleka kobiecego. Ponieważ cytarabina może powodować poważne działania niepożądane u noworodków karmionych piersią, podczas stosowania produktu leczniczego Alexan karmienie naturalne należy przerwać.

Z reguły produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Płodność
Nie przeprowadzono badań wpływu cytarabiny na płodność. U pacjentów leczonych cytarabiną, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami alkilującymi, możliwe jest zahamowanie czynności gonad, prowadzące do braku miesiączki lub braku plemników w nasieniu. Wydaje się, że działania takie mają związek z dawką i długością terapii, i mogą być odwracalne (patrz punkt 4.8).
Ze względu na mutagenne działanie cytarabiny, które może prowadzić do uszkodzenia chromosomów w plemnikach, mężczyznom poddawanym leczeniu cytarabiną i ich partnerkom należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Cytarabina nie ma wpływu na sprawność psychoruchową. Jednak pacjenci otrzymujący chemioterapię mogą mieć ograniczoną zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, o czym należy ich poinformować i odradzić podejmowanie tego typu zajęć.

Pacjentów, u których występują takie działania niepożądane, jak wymioty, zawroty głowy czy zaburzenia widzenia, należy poinformować, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane cytarabiny są zależne od dawki. Do najczęstszych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego, cytarabina wywiera także toksyczne działanie na szpik kostny (mielosupresja) oraz powoduje zaburzenia hematologiczne.

Częstość działań niepożądanych określono następująco:
bardzo często (≥1/10)

często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Stosowanie cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w dawkach wpływających na odporność komórkową lub humoralną, może wiązać się z rozwojem zakażeń wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych lub saprofitycznych w obrębie każdej części organizmu, o nasileniu od lekkiego do ciężkiego i niekiedy prowadzących do zgonu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Cytarabina hamuje czynność szpiku kostnego, dlatego może powodować niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, megaloblastozę i zmniejszenie liczby retykulocytów. Nasilenie tych reakcji zależy od zastosowanej dawki i schematu leczenia. Możliwe są również zmiany w morfologii komórek szpiku i krwi obwodowej.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Opisano zespół cytarabinowy (Ara-C), który charakteryzuje się takimi objawami, jak: gorączka, bóle mięśniowe, ból kości, incydentalne bóle w klatce piersiowej, wysypka, zapalenie spojówek oraz złe samopoczucie. Zespół występuje zwykle w ciągu 6 do 12 godzin od podania produktu leczniczego. Wykazano korzystne działanie profilaktyczne i lecznicze kortykosteroidów. Jeśli ze względu na nasilenie objawów zespołu konieczne jest leczenie, należy rozważyć podawanie kortykosteroidów, a także przerwanie leczenia cytarabiną.

Zaburzenia układu nerwowego
Ryzyko toksycznych działań na OUN wzrasta, jeśli
- cytarabinę podaje się dokanałowo,
- dokanałowe leczenie cytarabiną jest połączone z innymi rodzajami terapii o toksycznym działaniu na OUN, takimi jak radioterapia, leczenie dużymi dawkami innych leków lub dokanałowe podanie metotreksatu,
- cytarabinę podaje się dokanałowo z zachowaniem niewielkich przerw lub w dawkach większych niż 30 mg/m^2 pc.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Bardzo często: posocznica, zapalenie płuc, zakażenie
Częstość nieznana: zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania, ropień wątroby
Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku, retikulocytopenia.
Często: małopłytkowość, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, leukopenia..

Zaburzenia układu immunologicznego
Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: jadłowstręt, hiperurykemia wtórna do rozpadu komórek nowotworowych.

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: neuropatia obwodowa.
Częstość nieznana: neurotoksyczność, zapalenie nerwów, zawroty głowy, ból głowy.

Zaburzenia oka
Bardzo często: zapalenie spojówek (leczenie dużymi dawkami).

Często: odwracalne krwotoczne zapalenie spojówek (światłowstręt, odczucie pieczenia, zaburzenia widzenia, wzmożone łzawienie), zapalenie rogówki.

Zaburzenia serca
Niezbyt często: zapalenie osierdzia, ból w klatce piersiowej.
Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca.
Częstość nieznana: bradykardia zatokowa

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: duszność, ból gardła, zespół nagłych zaburzeń oddechowych prowadzących do odmy płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: zaburzenia połykania, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) odbytu, zapalenie błon śluzowych.
Niezbyt często: zapalenie przełyku, owrzodzenia przełyku, odma pęcherzykowa jelit, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie otrzewnej, perforacja w obrębie przewodu pokarmowego.
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo często: nieprawidłowa czynność wątroby.
Częstość nieznana: żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo często: wysypka.
Często: odwracalne działania niepożądane na skórę, takie jak rumień, zmiany pęcherzowe, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie.
Niezbyt często: zmiana soczewicowata, piegi, owrzodzenia skóry, świąd, piekący ból dłoni i podeszew stóp.
Bardzo rzadko: neutrofilowe zapalenie ekrynowych gruczołów potowych.
Częstość nieznana: zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Często: zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: gorączka, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania.
Niezbyt często: gorączka po podaniu dokanałowym.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem dużych dawek cytarabiny, różne od działań obserwowanych podczas stosowania dawek konwencjonalnych

Toksyczność hematologiczna
Znacząca pancytopenia, która może utrzymywać się przez 15-25 dni, z cięższą aplazją szpiku kostnego niż obserwowana po zastosowaniu konwencjonalnych dawek.

Zaburzenia układu nerwowego
Duże dawki cytarabiny wywoływały u 3-37% pacjentów zaburzenia czynności mózgu lub móżdżku, obejmujące zmiany osobowości, zaburzenia uwagi, dyzartrię, ataksję, drżenie, oczopląs, ból głowy, splątanie, senność, zawroty głowy, śpiączkę, drgawki itd. Częstość takich działań u pacjentów w podeszłym wieku (>55 lat) może być większa. Innymi sprzyjającymi czynnikami są zaburzenia czynności wątroby i nerek, wcześniejsze leczenie wpływające na czynność OUN (np. radioterapia) i nadużywanie alkoholu. Zaburzenia czynności OUN są w większości przypadków odwracalne.

Ryzyko toksycznego działania na OUN zwiększa się, jeśli dożylne podawanie cytarabiny w dużej dawce skojarzone jest z innym leczeniem toksycznym dla OUN, tj. radioterapia.

Działanie toksyczne na rogówkę i spojówki
Opisywano odwracalne uszkodzenie rogówki i krwotoczne zapalenie spojówek. Można im zapobiec lub złagodzić przebieg podając krople do oczu z glikokortykosteroidami.

Zaburzenia żołądka i jelit
Poza opisanymi wyżej działaniami możliwe jest wystąpienie cięższych reakcji, zwłaszcza po zastosowaniu cytarabiny w dużych dawkach. Opisywano perforację lub martwicę z niedrożnością jelit i zapaleniem otrzewnej.

Po zastosowaniu dużych dawek cytarabiny notowano ropnie wątroby, zespół Budda-Chiari'ego (zakrzepica żył wątrobowych) i zapalenie trzustki.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Mogą rozwinąć się kliniczne objawy obrzęku płuc i (lub) ostrej niewydolności oddechowej (zwłaszcza po zastosowaniu dużych dawek), prawdopodobnie na skutek uszkodzenia błony pęcherzykowo-włośniczkowej. Trudno ocenić częstość tego działania (wg danych literaturowych 10-26%), ponieważ pacjenci zwykle byli w nawrocie choroby, gdzie inne czynniki mogły przyczynić się do wystąpienia tej reakcji.

Inne
Po zastosowaniu cytarabiny notowano kardiomiopatię i rabdomiolizę. Opisano jeden przypadek anafilaksji, która wystąpiła bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny i spowodowała zatrzymanie czynności serca i płuc wymagające zastosowania resuscytacji. Zdarzenie to miało miejsce bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny.

Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane można zmniejszyć, podając cytarabinę w infuzji.

W profilaktyce krwotocznego zapalenia spojówek zaleca się miejscowe podanie glikokortykosteroidów.

Brak miesiączki i brak plemników (patrz punkt 4.6).

Po podaniu dokanałowym zgłaszano następujące działania niepożądane: zahamowanie czynności szpiku kostnego, nudności, wymioty, sporadycznie ciężkie działanie toksyczne na rdzeń kręgowy, prowadzące nawet do porażenia czterokończynowego i paraliżu, encefalopatia prowadząca do martwicy, utrata wzroku i inne pojedyncze objawy neurotoksyczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/ strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznej odtrutki.

W przypadku przedawkowania należy przerwać terapię, a następnie zastosować leczenie podtrzymujące, w tym przetoczenie pełnej krwi lub płytek krwi oraz podanie antybiotyków w razie konieczności. Dwanaście dawek cytarabiny po 4,5 g/m^2 pc. podawanych w infuzji dożylnej przez

godzinę co 12 godzin powoduje nieodwracalne i zakończone zgonem działanie toksyczne na OUN.

W przypadku przedawkowania leku podawanego dokanałowo należy natychmiast zastąpić płyn mózgowo-rdzeniowy izotonicznym roztworem soli.

Cytarabinę można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kategoria farmakoterapeutyczna: antymetabolity (analogi pirymidyn).
Kod ATC: L01BC01

Substancją czynną produktu Alexan jest cytarabina – antymetabolit z grupy antagonistów pirymidyny.

Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Cytarabina jest szybko metabolizowana, a po podaniu doustnym nie jest skuteczna. Mniej niż 20% dawki podanej doustnie wchłania się z przewodu pokarmowego.

W przypadku dożylnego podawania cytarabiny w ciągłej infuzji uzyskuje się praktycznie stałe stężenia leku w osoczu.

Po podskórnym lub domięśniowym podaniu cytarabiny maksymalne stężenia w osoczu uzyskiwane są po upływie około 20-60 minut od podania i są one znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po podaniu dożylnym.

Stężenia cytarabiny w surowicy krwi mogą znacznie różnić się u poszczególnych pacjentów otrzymujących identyczną dawkę leku. W niektórych badaniach wykazano, że różnice te mają związek z odpowiedzią kliniczną: duże stężenia leku w surowicy dają większe szanse na remisję hematologiczną.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji cytarabiny wynosi 0,7 l/kg. W profilaktyce i leczeniu białaczki ze zmianami w OUN cytarabinę należy podawać dokanałowo, ponieważ tylko niewielkie ilości cytarabiny podanej dożylnie przenikają przez barierę krew-mózg. Po podaniu dokanałowym cytarabina osiąga bardzo małe stężenie w osoczu.

Metabolizm
Cytarabina zostaje szybko przekształcona przez kinazę dezoksycytydyny i inne nukleotydazy w swoją postać aktywną (5'-cytarabiny trifosforan) w drodze fosforylacji w białaczkowych komórkach blastycznych oraz w zdrowych komórkach szpiku kostnego. Przekształcenie cytarabiny w związek nieaktywny, arabinozyd urydyny (1-beta-D-arabinofuranozylouracyl) przez deaminazę cytydyny ma miejsce głównie w wątrobie, a w mniejszym stopniu także w innych tkankach i we krwi.

Uważa się, że równowaga między aktywnością kinazy i deaminazy może stanowić ważny czynnik określający wrażliwość lub oporność komórek na cytarabinę.

Wiązanie z białkami osocza
Wiązanie z białkami osocza jest małe (13,3%) w stężeniach 0,005-1 mg/l.

W podanym zakresie odsetek związanego leku był niezależny od stężenia.

Wydalanie
Po szybkiej infuzji dożylnej wydalanie cytarabiny z krwi przebiega dwufazowo. Po pierwszej fazie dystrybucji o okresie półtrwania wynoszącym około 10 minut następuje faza eliminacji z okresem półtrwania trwającym od 1 do 3 godzin.

Po 24 godzinach około 80% podanej cytarabiny jest wykrywane w moczu, z czego 90% zostaje wydalone w postaci nieaktywnego metabolitu, a 10% w postaci niezmienionej.

Ze względu na małą aktywność deaminazy cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, okres półtrwania cytarabiny w OUN w fazie eliminacji wynosi 3 do 3,5 godziny.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania wykazały, że cytarabina w dawkach istotnych klinicznie podawana ciężarnym samicom ssaków w okresie organogenezy ma działanie genotoksyczne (*in vivo* i *in vitro*), embriotoksyczne i teratogenne.

Istnieją także doniesienia, że cytarabina powoduje uszkodzenia rozwijającego się mózgu, jeśli jest podawana nowonarodzonym ssakom (w okresie odpowiadającym trzeciemu trymestrowi ciąży u człowieka), a w badaniach *in vivo* u myszy zwiększała częstość wytwarzania nieprawidłowych plemników.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że cytarabina ma działanie rakotwórcze. Ryzyko podobnych działań u ludzi należy wziąć pod uwagę przy doborze strategii długotrwałego leczenia danego pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
60% roztwór mleczanu sodu
Kwas mlekowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.
Cytarabina wykazuje fizyczną niezgodność z heparyną, insuliną, metotreksatem, 5-fluorouracylem, nafcyliną, oksacyliną, benzylopenicyliną i solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu.

6.3 Okres ważności

- Fiolka przed otwarciem
  2 lata

- Otwarta fiolka
  Roztwór pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, w przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas

przechowywania pozostałego w fiolce roztworu ponosi użytkownik. Pozostałego w fiolce roztworu po pierwszym pobraniu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wówczas roztwór przechowywany w lodówce lub w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła, zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

- Rozcieńczony roztwór do wstrzykiwań
  Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu ponosi użytkownik. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu w stężeniu 0,1 mg/ml rozcieńczonego 0,9% NaCl, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku. Fiolki mogą być umieszczone w opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleeving).
1 fiolka po 5 ml zawierająca 100 mg cytarabiny
10 fiolek po 5 ml zawierających po 100 mg cytarabiny

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produkt Alexan należy rozcieńczyć 0,9% roztworem sodu chlorku lub 5% roztworem glukozy.

Zgodność produktu Alexan z 0,9% roztworem sodu chlorku i 5% roztworem glukozy badano w zakresie stężeń 0,2 - 3,2 mg/ml w workach infuzyjnych wykonanych z PCW, polietylenowych fiolkach infuzyjnych i strzykawkach perfuzyjnych.

W przypadku podania dokanałowego rozcieńczalnikiem musi być 0,9% roztwór sodu chlorku niezawierający substancji konserwujących.

Cytarabina jest substancją o działaniu teratogennym i mutagennym. Należy unikać jej kontaktu ze skórą i błoną śluzową, zwłaszcza w okolicy oczu.
Jeśli dojdzie do kontaktu cytarabiny ze skórą, miejsce na skórze należy obficie spłukać wodą, a następnie dokładnie umyć wodą z mydłem. Jeśli roztwór dostanie się do oczu, należy bardzo dokładnie przepłukać oczy dużą ilością wody, a następnie bezzwłocznie skontaktować się z okulistą.

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z tym lekiem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Butelki i materiały używane podczas infuzji, w tym rękawiczki ochronne, należy po użyciu usunąć zgodnie z zasadami obowiązującymi dla leków cytotoksycznych.

W razie rozlania lub wycieku roztworu można go zneutralizować 5% roztworem sodu podchlorynu.

Wszystkie materiały używane w tym celu należy następnie usunąć, jak wspomniano wyżej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6640

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.06.2021