

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cytarabina Accord, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg cytarabiny.

Każda fiolka 2 ml zawiera 40 mg cytarabiny.

Każda fiolka 5 ml zawiera 100 mg cytarabiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera mniej niż 1 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek.

pH: 7,0 do 9,5

Osmolarność: ok. 300 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Indukcja remisji ostrej białaczki szpikowej u dorosłych oraz w innych ostrych białaczkach u dorosłych i dzieci, w tym w profilaktyce i leczeniu zajęcia OUN (białaczka z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Cytarabina Accord, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji jest przeznaczony do podawania dożylnego, domięśniowego, podskórnego lub dooponowego.

Wstrzyknięcie podskórne jest ogólnie dobrze tolerowane i może być zalecane w przypadku leczenia podtrzymującego.

Produkt Cytarabina Accord, roztwór do wstrzykiwań/infuzji może być rozcieńczany jałową wodą do wstrzykiwań, roztworem glukozy do infuzji dożylny lub roztworem chlorku sodu do infuzji.

Leczenie cytarabiną powinno być rozpoczynane lub konsultowane z lekarzem o dużym doświadczeniu w stosowaniu cytostatyków. Można podać tylko ogólne zalecenia, ponieważ ostra białaczka jest prawie wyłącznie leczona za pomocą kombinacji cytostatyków.

Zalecenia dotyczące dawkowania można podawać w zależności od masy ciała (mg/kg mc.) lub według (Body Surface Area - BSA (mg/m² pc.). Zalecenia dotyczące dawkowania można przeliczać przy użyciu nomogramów z wartości uzyskanych w oparciu o masę ciała na wartości związane z powierzchnią ciała .

Indukcja remisji:

Leczenie ciągłe: Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu białaczki to 2 mg/kg mc. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, codziennie przez dziesięć dni. Jeśli po dziesięciu dniach nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna lub toksyczność, dawkę można zwiększyć do 4 mg/kg mc. na dobę, do momentu wystąpienia widocznej odpowiedzi terapeutycznej lub toksyczności. U niemal wszystkich pacjentów może wystąpić toksyczność po zastosowaniu powyższej dawki.

Dawkę 0,5 do 1 mg/kg mc. na dobę można podawać codziennie we wlewie trwającym 1-24 godzin, przez dziesięć dni, a następnie dawkę 2 mg/kg mc. na dobę aż do wystąpienia toksyczności. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności. U większości pacjentów wyniki uzyskane po jednogodzinnym wlewie były zadowalające.

Leczenie okresowe: Cytarabinę można podawać w okresowo postaci dawek dożylnych 3-5 mg/kg mc. na dobę, przez pięć kolejnych dni. Ten cykl leczenia można powtórzyć po 2 do 9 dniach okresu odpoczynku, a następnie powtarzać do momentu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej lub wystąpienia toksyczności.

Wykazano, że poprawa stanu szpiku kostnego następuje w ciągu 7-64 dni (średnio 28 dni) po rozpoczęciu leczenia.

Jeśli pacjent nie wykazuje remisji lub toksyczności po okresie próbnym, uzasadnione jest ostrożne podawanie większych dawek. Generalnie pacjenci lepiej tolerują większe dawki podawane w szybkim wstrzyknięciu dożylnym niż w powolnym wlewie. Ta różnica wynika z szybkiego metabolizmu cytarabiny i w rezultacie krótkiego czasu działania dużej dawki.

Cytarabinę podawano w dawkach 100-200 mg/m² pc./24 godziny w ciągłym wlewie przez 5-7 dni, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami, w tym z antracykliną. Dodatkowe cykle można podawać w odstępach 2-4 tygodni, do momentu uzyskania remisji lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Leczenie podtrzymujące: Aby utrzymać remisję, można podawać dożylnie lub podskórną dawkę 1 mg/kg mc. raz lub dwa razy w tygodniu.

Cytarabina jest również podawana w dawkach 100-200 mg/m² pc., w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami.

Leczenie dokanałowe

Podawane są dawki od 5 do 30 mg/m² pc.

W leczeniu białaczki z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych zazwyczaj podaje się dawkę 30 mg/m² pc. raz na 4 dni, do chwili normalizacji płynu mózgowo-rdzeniowego, a następnie jedną dodatkową dawkę. Wstrzyknięcie powinno przebiegać powoli. Patrz punkt 4.8.

Duże dawki

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi cytostatykami w dawce **2-3 g/m²** podawanej we wlewie dożylnym trwającym od 1 do 3 godzin, podawanym co 12 godzin przez 2-6 dni (łącznie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza **36 g/m²**. Częstość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Należy również zapoznać się z punktem „Środki ostrożności” (4.4) odnośnie wymagań dotyczących zaprzestania leczenia.

Dzieci i młodzież: Dzieci wydają się tolerować większe dawki niż osoby dorosłe; przy podawaniu przedziału dawek stosowanych, dzieci powinny otrzymywać większą dawkę, a osoby dorosłe - mniejszą.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawkę.

Cytarabina ulega dializie. Dlatego też cytarabiny nie należy podawać bezpośrednio przed lub po dializoterapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie dużymi dawkami u pacjentów w wieku powyżej 60 lat należy stosować wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka. Brak jest danych sugerujących, że zmiana dawkowania jest uzasadniona u osób w podeszłym wieku. Niemniej jednak, pacjenci w podeszłym wieku nie tolerują toksyczności leku, podobnie jak młodszy pacjenci, a zatem należy zwrócić szczególną uwagę na wywołaną przez lek leukopenię, małopłytkowość i niedokrwistość, z uwzględnieniem wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego, gdy jest to wskazane.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość o niezłśliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego), o ile korzyści nie przeważają nad ryzykiem.

Zwrodniowienie i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

Podczas ciąży cytarabinę należy podawać wyłącznie ze ścisłych wskazań, po rozważeniu korzyści dla matki względem potencjalnego zagrożenia dla płodu (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Tylko lekarze doświadczeni w chemioterapii nowotworów powinni stosować cytarabinę.

Ostrzeżenia

Cytarabina jest silnym supresorem szpiku kostnego, a stopień nasilenia tego działania zależy od dawki produktu leczniczego i schematu podawania. Leczenie należy ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z wcześniejszą supresją szpiku kostnego wywołaną przez leki. Pacjenci otrzymujący ten produkt leczniczy muszą być pod ścisłym nadzorem lekarza, a podczas terapii indukcyjnej powinni mieć codziennie oznaczaną liczbę leukocytów i płytek krwi. Po zniknięciu blastów z krwi obwodowej należy wykonywać często okresowe badania szpiku kostnego.

Głównym toksycznym działaniem cytarabiny jest supresja szpiku kostnego z leukopenią, trombocytopenią, niedokrwistością, megaloblastozą i zmniejszoną liczbą retikulocytów. Mniej ciężkie działania toksyczne obejmują nudności, wymioty, biegunkę i bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej i zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Po 5-dniowych stałych wlewach lub wstrzyknięciach dawek od 50 mg/m² pc. do 600 mg/m² pc., depresja białych krwinek przebiega dwufazowo. Niezależnie od początkowej liczby, wielkości dawki lub schematu leczenia, początkowy spadek zaczyna się w ciągu pierwszych 24 godzin, z najmniejszą wartością uzyskiwaną w dniach 7-9. Następnie pojawia się krótki wzrost, który osiąga wartość maksymalną około dwunastego dnia. Drugi, większy spadek osiąga maksymalną wartość w dniach 15-24, po czym następuje gwałtowne zwiększenie powyżej wartości wyjściowych w ciągu kolejnych 10 dni. Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po 5 dniach, a maksymalne zmniejszenie występuje pomiędzy 12-15 dniem. W związku z tym szybkie zwiększenie powyżej wartości wyjściowych występuje w ciągu kolejnych 10 dni.

Należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu podczas leczenia mogących zagrażać życiu powikłań zahamowania czynności szpiku (zakażeń związanych z granulocytopenią i innego rodzaju zmniejszenia zdolności obronnych organizmu, a także krwotoków będących skutkiem trombocytopenii).

Podczas leczenia cytarabiną stwierdzono występowanie reakcji anafilaktycznych. Zgłoszono wstrząs anafilaktyczny, który doprowadził do zatrzymania czynności serca oraz czynności oddechowej i spowodował konieczność zastosowania resuscytacji. Wstrząs wystąpił bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny.

Po zastosowaniu eksperymentalnych schematów dawkowania cytarabiny z użyciem dużych dawek (2-3 g/m² pc.) zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkich, a czasem zakończonych zgonem działań toksycznych na ośrodkowy układ nerwowy, przewód pokarmowy i płuca (działania te różniły się od obserwowanych podczas stosowania konwencjonalnych schematów dawkowania cytarabiny). Reakcje te obejmowały: odwracalne toksyczne uszkodzenie rogówki, zwykle odwracalne zaburzenia czynności mózgu lub mózdzku, senność, drgawki, ciężkie owrzodzenie żołądka i jelit, w tym rozedmę pęcherzykową jelit prowadzącą do zapalenia otrzewnej, posocznice, ropień wątroby i obrzęk płuc.

Wykazano, że cytarabina ma działanie mutagenne i rakotwórcze u zwierząt. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia podobnych działań u ludzi podczas długotrwałego leczenia cytarabiną.

Środki ostrożności

Pacjenci otrzymujący cytarabinę muszą być ściśle monitorowani. Częste oznaczanie liczby płytek krwi i leukocytów jest obowiązkowe. Należy wstrzymać lub zmodyfikować terapię, gdy wywołana lekiem depresja szpiku spowodowała spadek liczby płytek krwi poniżej 50 000 lub liczby granulocytów poniżej 1000/mm³. Liczba morfotycznych elementów krwi obwodowej może się nadal zmniejszać po przerwaniu leczenia, osiągając najmniejszą wartość po 12-24 dniach od zakończenia podawania produktu leczniczego. Jeżeli są wskazania, należy ponownie wdrożyć leczenie po wystąpieniu wyraźnych objawów poprawy czynności szpiku (wyniki kolejnych badań szpiku kostnego). Pacjenci, u których stosowanie produktu leczniczego zostało wstrzymane do momentu osiągnięcia przez nich „prawidłowych” wartości morfologii krwi obwodowej mogą nie być wystarczająco kontrolowani.

U dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nieлимfatyczną, po zastosowaniu terapii łączącej duże dawki cytarabiny, daunorubicyny oraz asparaginazy, występowały obwodowe neuropatie ruchowe i czuciowe.

Pacjentów leczonych dużymi dawkami cytarabiny należy obserwować w celu wykrycia objawów neuropatii, ponieważ może być konieczna modyfikacja schematu leczenia w celu uniknięcia nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych.

Po zastosowaniu dużych dawek cytarabiny występowały przypadki ciężkiego, niekiedy zakończonego zgonem toksycznego działania na płuca, zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych oraz obrzęku płuc.

Stwierdzono przypadki kardiomiopatii prowadzącej do zgonu po zastosowaniu eksperymentalnej terapii dużymi dawkami cytarabiny skojarzonej z cyklofosfamidem w ramach przygotowywania pacjentów do przeszczepu szpiku kostnego. Działanie to może być zależne od schematu leczenia. Po zastosowaniu szybkich wstrzyknięć dożylnych, u pacjentów często występują nudności i wymioty, które mogą się utrzymywać do kilku godzin. Dolegliwości te na ogół są mniej nasilone, gdy produkt leczniczy jest podawany we wlewie.

U pacjentów leczonych konwencjonalnymi dawkami cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami zgłaszano tkliwość brzuszną (zapalenie otrzewnej) oraz zapalenie okrężnicy z dodatnim wynikiem próby gwałakowej, z towarzyszącą neutropenią i małopłytkowością. Pacjenci reagowali na leczenie zachowawcze (nieoperacyjne).

U dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) po dokanałowym i dożylnym podaniu konwencjonalnych dawek cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami obserwowano rozwój opóźnionego, postępującego, wstępującego porażenia zakończonego zgonem.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Ludzka wątroba usuwa znaczną część podanej dawki cytarabiny. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby istnieje większe prawdopodobieństwo toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy po leczeniu dużymi dawkami cytarabiny. Lek należy stosować ostrożnie i w zmniejszonej dawce u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby.

U pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, cytarabinę należy stosować z zachowaniem nadzwyczajnej ostrożności.

U pacjentów otrzymujących cytarabinę należy okresowo badać czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u niemowląt.

Tak jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, stosowanie cytarabiny może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi w wyniku rozpadu komórek nowotworowych. Lekarz powinien kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi pacjenta i zastosować środki wspomagające oraz farmakologiczne w celu opanowania tego problemu.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia

Stosowanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów z odpornością obniżoną przez stosowanie chemioterapeutyków (w tym cytarabiny) może prowadzić do rozwoju ciężkich lub prowadzących do zgonu zakażeń. Należy unikać podawania żywych szczepionek pacjentom otrzymującym cytarabinę. Można podawać zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepionki może być zmniejszona.

Duże dawki

Ryzyko toksyczności OUN wzrasta, jeśli cytarabina w wysokich dawkach jest podawana w skojarzeniu z innym leczeniem o działaniu toksycznym na ośrodkowy układ nerwowy, takim jak radioterapia, lub u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie OUN takie jak chemioterapia podawana dokanałowo.

W przypadku zgłoszenia wystąpienia ciężkiej niewydolności oddechowej należy unikać jednoczesnego stosowania transfuzji granulocytów.

Stwierdzono przypadki kardiomiopatii prowadzącej do zgonu po zastosowaniu eksperymentalnej terapii dużymi dawkami cytarabiny skojarzonej z cyklofosfamidem w ramach przygotowywania pacjentów do przeszczepu szpiku kostnego.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 5 ml, czyli zasadniczo jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna

Obserwowano odwracalne zmniejszenie stężenia digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym i wydalania nerkowego glikozydu u pacjentów otrzymujących beta-acetylodigoksynę i chemioterapię zawierającą cyklofosfamid, winkrystynę i prednizolon, zarówno z, jak i bez dodatku cytarabiny lub prokarbazyny. Ograniczone dane sugerują, że stopień wchłaniania digoksyny z przewodu pokarmowego nie ulega istotnej zmianie w przypadku jednoczesnego stosowania skojarzonych schematów chemioterapii, o których wiadomo, że zmniejszają wchłanianie digoksyny. Monitorowanie

stężenia digoksyny w osoczu może być wskazane u pacjentów otrzymujących chemioterapię o podobnym składzie. Alternatywnie można zastosować u tych pacjentów digitoksynę.

Gentamycyna

Badania *in vitro* wskazują, że cytarabina może antagonizować działanie gentamycyny wobec *Klebsiella pneumoniae*. U pacjentów leczonych cytarabiną i gentamycyną z powodu zakażenia *K.pneumoniae* brak szybkiej odpowiedzi terapeutycznej może wskazywać na potrzebę ponownej oceny leczenia przeciwbakteryjnego.

5- fluorocytozyna

5-fluorocytozyny nie należy podawać z cytarabiną, ponieważ wykazano, że skuteczność terapeutyczna 5-fluororocytozy zostaje zniesiona podczas takiej terapii.

Stosowanie cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi

Ze względu na immunosupresyjne działanie cytarabiny, zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze lub saprofityczne w dowolnym miejscu w organizmie mogą być związane z zastosowaniem cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, w dawkach wpływających na odporność komórkową lub humoralną. Zakażenia mogą być łagodne, ciężkie, a czasami powodujące zgon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 6 miesięcy po leczeniu. Biorąc pod uwagę, że cytarabina ma działanie mutagenne i może indukować uszkodzenie chromosomów w ludzkich plemnikach, mężczyźni poddawani leczeniu cytarabiną i ich partnerki powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania niezawodnej metody antykoncepcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Wykazano, że cytarabina ma działanie teratogenne u niektórych gatunków zwierząt. Leczenie cytarabiną u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, należy rozpoczynać wyłącznie gdy spodziewane korzyści ze stosowania produktu leczniczego przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń.

Ze względu na możliwość wystąpienia anomalii podczas terapii cytotoksycznej, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, pacjentka, która jest w ciąży lub może zajść w ciążę podczas leczenia cytarabiną, powinna być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu i celowości kontynuacji ciąży. Istnieje określone, ale znacznie mniejsze ryzyko w przypadku rozpoczęcia leczenia w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Chociaż pacjentki leczone we wszystkich trzech trymestrach ciąży rodzą zdrowe dzieci, wskazana jest obserwacja tych niemowląt.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy przenika do mleka kobiet. W związku z tym, że wiele leków przenika do mleka kobiecego i ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych cytarabiny u niemowląt karmionych piersią, należy podjąć decyzję odnośnie przerwania karmienia lub przerwania stosowania produktu leczniczego, biorąc pod uwagę znaczenie produktu leczniczego dla matki.

Produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet w ciąży lub matek karmiących piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu cytarabiny na reprodukcję. U pacjentów leczonych cytarabiną, szczególnie w skojarzeniu z alkilującymi produktami leczniczymi, może wystąpić hamowanie funkcji gruczołów płciowych, powodujące brak miesiączki lub azoospermie. Na ogół występowanie tych działań niepożądanych związane jest z wielkością dawki i długością leczenia. Działania te mogą być nieodwracalne (patrz punkt 4.8).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cytarabina nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci otrzymujący chemioterapię mają ograniczoną zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, o czym należy ich poinformować i odradzić podejmowanie tego typu zajęć.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane były zgłaszane w związku z leczeniem cytarabiną. Zastosowano następujące kryteria częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Najczęstsze działania niepożądane obejmują nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, wysypkę, jadłowstręt, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej i odbytu oraz zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: Cytarabina jest hamuje czynność szpiku kostnego, toteż w wyniku jej podawania można oczekiwać niedokrwistości, leukopenii, trombocytopenii, megaloblastozy i zmniejszenia liczby retikulocytów. Nasilenie tych reakcji zależy od dawki i schematu leczenia. Można oczekiwać zmian komórkowych w morfologii szpiku kostnego i rozmazów krwi obwodowej.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Niezbyt często</u> Posocznica (immunosupresja), zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia <u>Częstość nieznana</u> Zapalenie płuc, ropień wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Częstość nieznana</u> Anafilaksja, obrzęk alergiczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Lentigo (plama soczewicowata)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Często</u> Małopłytkowość, niedokrwistość, megaloblastoza, leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często</u> Jadłowstręt, hiperurykemia
Zaburzenia układ nerwowy	<u>Często</u> Podczas stosowania dużych dawek - wpływ na mózg lub mózdzek z obniżeniem świadomości, dyzartrią, oczopląsem <u>Niezbyt często</u> Ból głowy, neuropatia obwodowa i paraplegia przy podaniu dokanałowym <u>Częstość nieznana</u> Zawroty głowy, zapalenie nerwów, toksyczny wpływ na układ nerwowy
Zaburzenia oka	<u>Często</u> Odwracalne krwotoczne zapalenie spojówek (światłowstręt, pieczenie, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie), zapalenie rogówki, zapalenie spojówek (może wystąpić z wysypką)
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u>

	Zapalenie osierdzia <u>Częstość nieznana</u> Bradykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	<u>Częstość nieznana</u> Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> Duszność, ból gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> Dysfagia, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej i odbytu <u>Niezbyt często</u> Zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku, rozedma pęcherzykowa jelit, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie otrzewnej. <u>Częstość nieznana</u> Zapalenie trzustki, martwica żołądka i jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Odwracalne działanie na wątrobę ze zwiększeniem aktywności enzymów <u>Częstość nieznana</u> Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Odwracalne działania niepożądane obejmujące skórę, takie jak rumień, zmiany pęcherzowe, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie <u>Niezbyt często</u> Owrzodzenie skóry, świąd <u>Bardzo rzadko</u> Neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych <u>Częstość nieznana</u> Powstawanie piegów, wysypka, zespół erytrodysesezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Niezbyt często</u> Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Często</u> Gorączka, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia <u>Częstość nieznana</u> Ból w klatce piersiowej i reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia podskórnego)
Badania diagnostyczne	<u>Częstość nieznana</u> Zmniejszenie liczby retikulocytów, zmiany komórkowe w morfologii szpiku kostnego i rozmazie krwi obwodowej

Zespół cytarabinowy (działanie immunoalergiczne)

Gorączka, bóle mięśni, bóle kości, sporadyczne bóle w klatce piersiowej, wysypka, zapalenie spojówek i nudności mogą pojawić się 6-12 godzin od rozpoczęcia leczenia. Kortykosteroidy można stosować w profilaktyce i leczeniu. Jeśli leczenie kortykosteroidami jest skuteczne, można kontynuować leczenie z zastosowaniem cytarabiny.

Po zastosowaniu dokanałowym

Zaburzenia układu nerwowego

Ryzyko toksycznego wpływu na OUN wzrasta, jeśli podaje się dożylnie lub dokanałowo duże dawki cytarabiny, w połączeniu z innym leczeniem o toksycznym działaniu na OUN, takim jak radioterapia, metotreksat podawany w dużych dawkach lub dokanałowo, lub przy podawaniu dokanałowym w krótkich odstępach czasu lub w dawkach większych niż 30 mg/m² pc.

Po podaniu dokanałowym obserwowano martwiczą leukoencefalopatię, zahamowanie czynności szpiku kostnego, mielopatię powodującą paraplegię lub tetraplegię, porażenie i inne izolowane objawy neurotoksyczności.

Zaburzenia oka

Ślepota

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból głowy, gorączka i/lub inne objawy zapalenia pajęczynówki

Działania niepożądane związane z leczeniem przy użyciu dużych dawek cytarabiny, inne niż obserwowane po zastosowaniu standardowych dawek

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Posocznica, ropień wątroby

Toksyczność hematologiczna

Może objawiać się jako głęboka pancytopenia trwająca 15-25 dni wraz z cięższą niż obserwowana po zastosowaniu standardowych dawek aplazją szpiku kostnego.

Zaburzenia układu nerwowego

U 8-37% pacjentów po zastosowaniu dużych dawek cytarabiny występują objawy wpływu na mózg lub mózdzek, takie jak zmiany osobowości, zaburzenia koncentracji, dyzartria, ataksja, drżenie, oczopląs, ból głowy, splątanie, senność, zawroty głowy, śpiączka, drgawki, obwodowe neuropatie ruchowe i czuciowe. U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 55 lat) częstość występowania działań niepożądanych może być wyższa. Innymi czynnikami predysponującymi są zaburzenia wątroby i nerek, wcześniejsze leczenie ośrodkowego układu nerwowego (np. radioterapia) i nadużywanie alkoholu. Zaburzenia OUN są w większości przypadków odwracalne.

Ryzyko toksycznego działania na OUN wzrasta, jeśli leczenie cytarabiną - podawaną dożylnie w dużych dawkach - jest połączone z innym leczeniem o toksycznym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy, takim jak radioterapia lub leki cytotoksyczne w dużych dawkach.

Reakcje toksyczne spojówek i rogówki

Opisano odwracalne zmiany rogówki i krwotoczne zapalenie spojówek. Można zapobiec wystąpieniu tych objawów lub zmniejszyć ich nasilenie przy użyciu kropli do oczu zawierających kortykosteroidy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Mogą wystąpić objawy kliniczne, takie jak podczas obrzęku płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek. Reakcja ta jest prawdopodobnie spowodowana uszkodzeniem bariery pęcherzykowo-

włośniczkowej. Trudno oszacować częstotliwość (w różnych publikacjach określona na poziomie 10-26%), ponieważ pacjenci zwykle byli w fazie nawrotu choroby, kiedy inne czynniki mogły przyczynić się do wystąpienia tej reakcji.

Rozlane śródmiąższowe zapalenie płuc bez wyraźnej przyczyny, które mogło być związane z cytarabiną, zgłaszano u pacjentów leczonych eksperymentalnymi średnimi dawkami cytarabiny (1 g/m² pc.) z innymi środkami chemioterapeutycznymi i bez nich (meta-AMSA, daunorubicyna, VP-16).

W wyniku eksperymentalnej terapii wysokimi dawkami cytarabiny stosowanej w leczeniu nawracającej białaczki zgłoszono zespół nagłej niewydolności oddechowej, szybko przechodzącej w obrzęk płuc i radiologicznie widoczną kardiomegalię, ze skutkiem śmiertelnym.

Zaburzenia żołądka i jelit

Martwica żołądka i jelit, martwicze zapalenie okrężnicy, owrzodzenie żołądka i jelit (w tym rozedma pęcherzykowa jelit prowadząca do zapalenia otrzewnej).

Szczególnie w przypadku leczenia dużymi dawkami cytarabiny, oprócz częstych objawów mogą pojawić się bardziej nasilone reakcje. Zgłaszano perforację lub martwicę jelit z niedrożnością jelit i zapaleniem otrzewnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po leczeniu dużymi dawkami obserwowano uszkodzenie wątroby z nasiloną hiperbilirubinemią i hepatomegalią, zespół Budda-Chiariego (zakrzepica żył wątrobowych) i zapalenie trzustki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka skórna prowadząca do złuszczenia, łysienie.

Inne

Po leczeniu cytarabiną zgłaszano kardiomiopatię z następującą po niej śmiercią oraz rabdomiolizę. Zgłoszono jeden przypadek anafilaksji, która spowodowała zatrzymanie krążenia i konieczność resuscytacji. Nastąpiło to natychmiast po dożylnym podaniu cytarabiny.

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są mniejsze, jeśli cytarabina jest podawana we wlewie. Miejscowe glukokortykoidy są zalecane w profilaktyce krwotocznego zapalenia spojówek.

Brak miesiączki i azoospermia (patrz punkt 4.6).

Zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze lub saprofityczne w dowolnym miejscu w organizmie mogą być związane ze stosowaniem cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, w dawkach wpływających na odporność komórkową lub humoralną. Zakażenia mogą być łagodne, ciężkie, a czasami powodujące zgon.

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie cytarabiny. W przypadku przedawkowania należy przerwać terapię, a następnie zastosować leczenie zahamowania czynności szpiku, w tym przetoczenie krwi pełnej lub płytek krwi i podanie antybiotyków, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Dwanaście dawek po 4,5 g/m² pc., podanych dożylnie w ciągu jednej godziny co 12 godzin, powoduje nieodwracalną i powodującą zgon toksyczność ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku przedawkowania dokanałowego, roztwór należy natychmiast zastąpić roztworem izotonicznym.

Cytarabinę można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn
Kod ATC: L01 BC01

Mechanizm działania

Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym mechanizmem działania cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny przez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych.

Schemat dawkowania z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny jest w stanie przełamać oporność komórek białaczkowych nieodpowiadających na leczenie z zastosowaniem konwencjonalnych dawek. Za oporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów:

- zwiększenie ilości substratu,
- zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli ARA-CTP, ponieważ istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wewnątrzkomórkową retencją ARA-CTP, a odsetkiem komórek w fazie S.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylne

Metabolizm

Cytarabina ulega dezaminacji do arabinofuranozylouracylu w wątrobie i w nerkach. Cytarabina jest metabolizowana szybko, głównie w wątrobie i być może w nerkach.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym u ludzi jedynie 5,8% podanej dawki ulega wydaleniu moczu w postaci niezmienionej w ciągu 12-24 godzin, 90% dawki jest wydalone jako nieaktywny produkt dezaminowany, arabinofuranozylouracyl (ARA-U). Po podaniu pojedynczych, dużych dawek dożylnych, u większości pacjentów w ciągu 15 minut stężenie we krwi zmniejsza się do wartości nieoznaczalnych. U niektórych pacjentów produktu leczniczego nie wykrywa się już po 5 minutach od wstrzyknięcia. Okres półtrwania produktu leczniczego wynosi 10 minut.

Maksymalne stężenie cytarabiny w surowicy podczas stosowania dużych dawek jest 200 razy większe w porównaniu ze stężeniem podczas stosowania dawek konwencjonalnych. Najwyższe stężenie nieaktywnego metabolitu ARA-U podczas stosowania dużych dawek obserwuje się już po 15 minutach. Klirens nerkowy cytarabiny jest wolniejszy w przypadku stosowania dużych dawek

w porównaniu z stosowaniem dawek konwencjonalnych. Stężenie cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) po dożylnym wlewie cytarabiny w dużej dawce 1-3g/m² pc., wynosi około 100-300 nanogramów/ml.

Podanie podskórne

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu cytarabiny, maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest po około 20-60 minutach od podania. Przy porównywalnych dawkach jest ono znacznie niższe niż wartości w osoczu osiągane po podaniu dożylnym.

Podanie dokanałowe

Wchłanianie

Cytarabinę należy podawać dokanałowo w ramach profilaktyki i podczas leczenia białaczki z zajęciem OUN, ponieważ cytarabina podawana drogą dożylną przenika przez barierę krew-mózg tylko w ograniczonym zakresie. Dokanałowe podanie cytarabiny powoduje bardzo małe stężenie w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cytarabina wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne po podaniu klinicznie istotnych dawek gryzoniom w okresie organogenezy. Zgłaszano, że cytarabina powoduje toksyczność rozwojową, w tym uszkodzenie rozwijającego się mózgu, podczas podawania w okresie okołoporodowym. Nie zgłoszono żadnych formalnych badań płodności, jednak po leczeniu cytarabiną u myszy obserwowano anomalie dotyczące nasienia.

Cytarabina wykazuje działanie mutagenne i klastogenne oraz powoduje złośliwą transformację komórek gryzoni *in vitro*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory cytarabiny wykazują niezgodność z różnymi lekami: sól sodowa karbenicyliny, sól sodowa cefalotyny, fluorouracyl, siarczan gentamycyny, sól sodowa heparyny, sól sodowa bursztynianu hydrokortyzonu, insulina neutralna, sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu, sól sodowa nafacyliny, sól sodowa oksacyliny, sól sodowa penicyliny G (benzylopenicylina), metotreksat, bursztynian prednizolonu.

Niezgodności zależą od szeregu czynników (np. stężenie leku, użycie specyficznych rozcieńczalników, uzyskane pH, temperatura). Aby uzyskać szczegółowe informacje na temat zgodności, należy zapoznać się z referencjami specjalistycznymi.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu: Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano dla stężeń 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml i 4,0 mg/ml. Produkt jest stabilny przez 8 dni w temperaturze poniżej 25° C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25° C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 ml: fiolka z bezbarwnego szkła z gumowym korkiem z gumy butylowej i niebieskim aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

5 ml: fiolka z bezbarwnego szkła zamknięta korkiem z gumy butylowej i czerwonym aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Szklana fiolka jest otoczona powierzchnią osłoną z tworzywa sztucznego i podłożem typu non-PVC.

Wielkość opakowań:

2 ml: 1 fiolka, 5 fiolek i 25 fiolek

5 ml: 1 fiolka, 5 fiolek i 25 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Produkt Cytarabine 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji jest przeznaczony do podawania dożylnego, domięśniowego, podskórnego lub dokanałowego.

Rozcieńczony roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i pozbawiony widocznych cząstek. Leki stosowane pozajelitowo należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek stałych i zmiany barwy, o ile pozwala na to roztwór i pojemnik.

Jeśli roztwór wydaje się przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki, należy go wyrzucić. Produkt Cytarabine 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji może być rozcieńczany jałową wodą do wstrzykiwań, 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

W przypadku kontaktu cytarabiny ze skórą, skażony obszar należy spłukać dużą ilością wody, a następnie dokładnie umyć wodą z mydłem. Jeśli roztwór dostanie się do oczu, należy przepłukać je bardzo ostrożnie dużą ilością wody, po czym należy natychmiast skonsultować się z okulistą.

Kobiety w ciąży nie powinny pracować z tym produktem leczniczym.

Informacje dotyczące postępowania z lekami cytotoksycznymi

Podawanie

Produkt leczniczy powinien być podawany przez lub pod bezpośrednim nadzorem wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków.

Przygotowanie (wytyczne)

1. Chemioterapeutyki powinny być przygotowywane do podania wyłącznie przez osoby, które zostały przeszkolone w zakresie bezpiecznego przygotowywania produktu leczniczego
2. Zabiegi, takie jak rozpuszczanie oraz przeniesienie do strzykawek powinny odbywać się wyłącznie w miejscu do tego wyznaczonym.
3. Personel wykonujący te czynności powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne, rękawice oraz osłonę oczu.
4. Kobietom w ciąży zaleca się, aby unikały kontaktu z chemioterapeutykami.

Skażenie

- (a) W przypadku kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami, skażone miejsce należy przemyć obficie dużą ilością wody lub roztworem soli fizjologicznej. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować łagodny krem. Jeśli roztwór dostał się do oczu, należy zasięgnąć porady medycznej.
- (b) W przypadku rozlania, osoby przygotowujące produkt leczniczy powinny nałożyć rękawiczki i zetrzeć rozlany płyn za pomocą gąbki, która powinna znajdować się w miejscu do tego przeznaczonym. Powierzchnię należy przemyć dwukrotnie wodą. Wszelkie roztwory i gąbki należy umieścić w worku i szczelnie go zamknąć.

Usuwanie

W celu zniszczenia, odpady należy umieścić w worku przeznaczonym na odpady (cytotoksyczne) wysokiego ryzyka i spalić w temperaturze 1100° C. W przypadku rozlania należy ograniczyć dostęp do skażonego miejsca i stosować odpowiednią ochronę, w tym rękawice i okulary ochronne. Należy zapobiec rozprzestrzenianiu się rozlanego płynu i zetrzeć go za pomocą chłonnego papieru lub materiału. Rozlany roztwór można również potraktować 5% podchlorynem sodu. Powierzchnię należy przemyć dużą ilością wody. Skażony materiał należy umieścić w szczelnym worku przeznaczonym na odpady cytotoksyczne i spalić w temperaturze 1100° C.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24910

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2022