

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cytarabine Kabi, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 100 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 1 ml zawiera 100 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 500 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1 g cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 2 g cytarabiny.

Substancje pomocnicze:

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Roztwór jest klarowny i bezbarwny.

pH: 7,0 – 9,5

Osmolarność: 250 do 400 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cytarabina jest stosowana u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cytarabine Kabi może być podawany dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań) jak i podskórnie.

Wstrzyknięcie podskórne jest na ogół dobrze tolerowane i może być zalecane do stosowania w terapii podtrzymującej.

Produktu leczniczego Cytarabine Kabi, 100 mg/ml nie należy podawać dokanałowo.

Leczenie z zastosowaniem cytarabiny powinno zostać rozpoczęte przez lub po konsultacji z lekarzem posiadającym doświadczenie w stosowaniu cytostatycznych produktów leczniczych. Ponieważ ostra białaczka jest zazwyczaj leczona równocześnie kilkoma chemioterapeutykami, można podać wyłącznie ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Zalecenia dotyczące dawkowania mogą być wyliczone na podstawie masy ciała (mg/kg) lub powierzchni ciała (Body Surface Area, BSA mg/m²). Zalecone dawkowanie wyliczone na podstawie masy ciała może być przekształcane do wersji na powierzchnię ciała za pomocą nomogramów.

1) Indukcja remisji:

Wielkość dawki oraz schemat dawkowania indukcyjnego różnią się w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

a) Leczenie ciągłe:

W indukcji remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

i) Szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi **2 mg/kg m.c./dobę**. Należy codziennie sprawdzać liczbę komórek krwi. W przypadku braku działania przeciwbiałaczkowego oraz widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do **4 mg/kg/dobę** i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności. U niemal wszystkich pacjentów może wystąpić toksyczność po stosowaniu powyższej dawki cytarabiny.

ii) Dawka **0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę** może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. U większości pacjentów wyniki uzyskane po jednogodzinnym wlewie były zadowalające. Po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do **2 mg/kg m.c.** z zastrzeżeniem toksyczności. Leczenie z zastosowaniem powyższej dawki można kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.

b) Leczenie okresowe:

W indukcji remisji w leczeniu okresowym stosowano następujące schematy leczenia:

i) Dawkę **3-5 mg/kg m.c./dobę** podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.

Pierwsze objawy poprawy czynności szpiku kostnego zgłoszono 7-64 dnia (średnio 28 dnia) od rozpoczęcia leczenia.

Jeśli po zastosowaniu właściwej próby klinicznej u pacjenta nie wystąpiły objawy toksyczności ani remisji, na ogół uzasadnione jest ostrożne podawanie większej dawki. Stwierdzono, że pacjenci tolerują większe dawki, gdy cytarabina podawana jest w szybkim wstrzyknięciu dożylnym niż w powolnym wlewie. Różnica ta wynika z szybkiego metabolizmu cytarabiny i związanego z tym krótkiego czasu działania dużej dawki.

ii) Cytarabinę stosowano w postaci ciągłej infuzji, przez 5-7 dni, w dawce **100-200 mg/m²/dobę**, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi np. antracyklinami. Można zastosować dodatkowe cykle chemioterapii w odstępach 2-4 tygodniowych, do momentu osiągnięcia remisji lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

2) Leczenie podtrzymujące:

Wielkość dawki oraz schemat dawkowania podtrzymującego różnią się w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

Po osiągnięciu remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

i.) Remisje wywołane przez cytarabinę, lub inne produkty lecznicze mogą być podtrzymane przez stosowanie cytarabiny we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w dawce **1 mg/kg m.c.** raz lub dwa razy w tygodniu.

ii.) Cytarabina jest również podawana w dawkach **100-200 mg/m²**, w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Duże dawki

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w dawce od **2 do 3 g/m²** podawanej w infuzji dożylniej trwającej od 1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2-6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza, **36 g/m²**. Częstotliwość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Należy również zapoznać się z punktem “Środki ostrożności” (punkt 4.4) w zakresie wymagań dotyczących zaprzestania leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u niemowląt.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy zmniejszyć dawkę.

Cytarabina ulega dializie. Dlatego też produktu leczniczego Cytarabine Kabi nie należy podawać bezpośrednio przed lub po dializie.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczenie z zastosowaniem dużych dawek należy stosować wyłącznie po starannej ocenie stosunku ryzyka do skuteczności.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Cytarabine Kabi.
- Niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłośliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego) i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczną alternatywę dla pacjenta.
- Zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Cytarabina silnie hamuje czynność szpiku kostnego. Leczenie należy rozpoczynać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wcześniejszą polekową supresją szpiku. Jeśli z obrazu krwi obwodowej znikną komórki blastyczne, należy często przeprowadzać badania szpiku kostnego.

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, jak też krwotoków będących skutkiem trombocytopenii).

Podczas leczenia z zastosowaniem cytarabiny stwierdzono występowanie reakcji anafilaktycznych. Zgłoszono wstrząs anafilaktyczny, który doprowadził do ostrego zatrzymania czynności serca oraz

czynności oddechowej i powodował konieczność zastosowania resuscytacji. Wstrząs wystąpił bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny.

Po zastosowaniu eksperymentalnych schematów dawkowania cytarabiny zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkich i czasem śmiertelnych działań toksycznych na [ośrodkowy układ nerwowy](#), przewód pokarmowy i płuca (działania te różniły się od obserwowanych w trakcie podawania produktu leczniczego w konwencjonalnych schematach dawkowania). Wymienione działania niepożądane obejmowały: przemijające toksyczne uszkodzenie rogówki, zwykle przemijające zaburzenia czynności mózgu lub mózdzku w tym: drgawki, nadmierną senność, ciężkie owrzodzenia żołądka i jelit, w tym odnę śródścienną jelit prowadzącą do zapalenia otrzewnej, posocznice, ropień wątroby, obrzęk płuc.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że cytarabina ma działanie rakotwórcze. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia podobnych działań u ludzi, dobierając strategię długotrwałego leczenia pacjenta.

Środki ostrożności:

Należy rozważyć przerwanie lub dostosowanie leczenia, gdy w wyniku polekowego zahamowania czynności szpiku liczba płytek krwi zmniejszy się do wartości poniżej 50 000 lub liczba granulocytów zmniejszy się poniżej 1000/mm³. Liczba morfotycznych elementów krwi obwodowej może się nadal zmniejszać po przerwaniu leczenia, osiągając najmniejszą wartość po 5-7 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 morfotycznych elementów 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 oraz czuciowe.

Pacjentów leczonych dużymi dawkami cytarabiny, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy neuropatii, gdyż konieczne mogą okazać się zmiany schematu leczenia, aby uniknąć nieprzemijających zaburzeń neurologicznych.

Po zastosowaniu dużych dawek cytarabiny występowały ciężkie, niekiedy zakończone zgonem przypadki toksycznego wpływu produktu leczniczego na płuca, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych oraz obrzęk płuc.

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 produktami leczniczymi, zgłaszano tkliwość brzuszną (zapalenie otrzewnej) oraz zapalenie okrężnicy z dodatnim wynikiem próby gwałakowej, z towarzyszącą neutropenią i małopłytkowością. Pacjenci dobrze reagowali na leczenie zachowawcze (nieoperacyjne).

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

W trakcie leczenia z zastosowaniem cytarabiny należy badać czynności wątroby i nerek. U pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem nadzwyczajnej ostrożności.

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

Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, stosowanie cytarabiny może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi w wyniku rozpadu komórek neoplastycznych. Lekarz będzie regularnie monitorował stężenia kwasu moczowego we krwi. W razie potrzeby można zastosować środki wspomagające leczenie i farmakologiczne w celu kontroli hiperurykემii.

Działanie immunosupresyjne i zwiększona podatność na zakażenia:

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością na skutek stosowania chemioterapii, w tym cytarabiny, może prowadzić do ciężkich zakażeń, a nawet zgonu. Pacjenci otrzymujący cytarabinę nie powinni być szczepieni żywymi szczepionkami. Można podawać martwe lub inaktywowane szczepionki, pamiętając, że odpowiedź immunologiczna na takie szczepionki może być osłabiona.

Duże dawki: Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony OUN wzrasta u pacjentów, którym wcześniej poddano leczenie OUN takie jak: chemioterapia podawana dokanałowo, radioterapia.

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

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

Zawartość sodu

Jedna dawka produktu leczniczego zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), tj. może być uważany za produkt leczniczy, który nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że jednoczesne stosowanie cytarabiny z 5-fluorocytozyną może prowadzić do zmniejszenia skuteczności 5-fluorocytozyny, dlatego nie należy podawać cytarabiny z 5-fluorocytozyną.

Obserwowano odwracalne zmniejszenie stacjonarnego stężenia digoksyny w osoczu i wydalania nerkowego glikozydów u pacjentów otrzymujących beta-acetyldigoksynę i chemioterapię zawierającą cyklofosfamid, winkrystynę i prednizolon zarówno z jak i bez dodatku cytarabiny lub prokarbazyny. Stacjonarne stężenie digoksyny w osoczu nie ulegało zmianie. Monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu może być wskazane u pacjentów otrzymujących chemioterapię o podobnym składzie. Alternatywnie można zastosować u tych pacjentów digoksynę.

Badanie interakcji *in vitro* między gentamycyną i cytarabiną wykazało związany z cytarabiną antagonizm wrażliwości szczepów *Klebsiella pneumoniae*. Badanie to wskazuje, że brak szybkiej skuteczności terapeutycznej u pacjentów zakażonych *K. pneumoniae* przyjmujących cytarabinę i jednocześnie leczonych gentamycyną może stanowić wskazanie do zmiany leczenia przeciwbakteryjnego.

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, czasami powodujące zgon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wiadomo, że cytarabina wykazuje działanie teratogenne u niektórych gatunków zwierząt. Cytarabinę należy stosować u kobiet w ciąży lub kobiet, które mogą zajść w ciążę, jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści ze stosowania produktu leczniczego przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn leczonych cytarabiną.

Karmienie piersią

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 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 niepożądane mogą być nieprzemijające (patrz punkt 4.8). Cytarabina wykazuje działanie mutagenne, co może powodować uszkodzenia chromosomów w komórkach rozrodczych człowieka, dlatego zarówno mężczyźni jak i kobiety poddanych leczeniu z zastosowaniem cytarabiny należy pouczyć by stosowali skuteczne metody antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cytarabine Kabi 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

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w związku z leczeniem z zastosowaniem cytarabiny.

Zastosowano następujące kryteria częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane cytarabiny zależą od dawki. Do najczęstszych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego. Cytarabina wywiera także toksyczne działanie na szpik kostny oraz powoduje zaburzenia hematologiczne.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstości występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Posocznica (immunosupresja), zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Plama barwnikowa (soczewicowata).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstości występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, megaloblastoza, leukopenia, trombocytopenia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja, hiperurykemia.
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Podczas stosowania dużych dawek - działania na mózg lub mózdzek z obniżeniem świadomości, dyzartria, oczopląsem.
	Niezbyt często	Ból głowy, neuropatia obwodowa.
Zaburzenia oka	Często	Przemijające krwotoczne zapalenie spojówek (światłowstręt, parzący ból, zaburzenia widzenia, wzmożone łzawienie), zapalenie rogówki.
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zapalenie osierdza.
	Bardzo rzadko	Arytmia.
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Zapalenie płuc, duszność, ból gardła.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dysfagia, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej i (lub) odbytu.
	Niezbyt często	Zapalenie przełyku, owrzodzenia przełyku, odma pęcherzykowa jelit, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie otrzewnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Przemijające działania na wątrobę ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Przemijające działania niepożądane na skórę takie jak rumień, zmiany pęcherzowe, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie.
	Niezbyt często	Owrzodzenie skóry, świąd, piekący ból dłoni i podeszew stóp.
	Bardzo rzadko	Neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle mięśniowe, bóle 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.

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 zapobieganiu i leczeniu. Jeśli leczenie kortykosteroidami jest skuteczne, można kontynuować leczenie z zastosowaniem cytarabiny.

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny, inne niż po zastosowaniu standardowych dawek:***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 otrzymujących duże dawki cytarabiny, odnotowano objawy ze strony mózgu lub mózdzku takie jak: zmiany osobowości, zaburzenia koncentracji, dyzartria, ataksja, drżenie, oczopląs, ból głowy, splątanie, senność, zawroty głowy, śpiączka, drgawki. U pacjentów w podeszłym wieku (>55 lat) częstość występowania działań niepożądanych może być wyższa. Innymi czynnikami predysponującymi są: zaburzenia wątroby i nerek, wcześniejsze terapia ośrodkowego układu nerwowego (OUN np. radioterapia) i nadużywanie alkoholu. Zaburzenia OUN są w większości przypadków przemijające.

Ryzyko toksycznych działań na OUN wzrasta, jeśli podaje się dożylnie duże dawki cytarabiny, w połączeniu z innymi rodzajami terapii o toksycznym działaniu na OUN takimi jak radioterapia lub leczenie dużymi dawkami.

Reakcje toksyczne spojówki i rogówki

Opisano przemijające uszkodzenie rogówki i krwiotoczne zapalenie spojówek. Można zapobiec wystąpieniu tych objawów lub zmniejszyć ich nasilenie stosując krople do oczu zawierające kortykosteroidy.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Oprócz typowych działań niepożądanych mogą wystąpić cięższe reakcje, zwłaszcza w trakcie leczenia dużymi dawkami cytarabiny. Zgłoszono przypadki perforacji jelit lub martwicy jelit z niedrożnością oraz zapalenie otrzewnej.

Po leczeniu dużymi dawkami cytarabiny obserwowano: ropnie wątroby, powiększenie wątroby, zespół Budd-Chiari'ego (zakrzepica żył wątrobowych) i zapalenie trzustki.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Mogą wystąpić objawy kliniczne, takie jak podczas obrzęku płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome), zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek. Reakcja ta jest prawdopodobnie spowodowana uszkodzeniem bariery pęcherzykowo-włośniczkowej. Ciężko oszacować częstotliwość (w różnych publikacjach określona na poziomie 10-26%), ponieważ pacjenci zwykle byli w nawrocie choroby, gdzie inne czynniki mogły przyczynić się do tej wystąpienia reakcji.

Inne

Po leczeniu z zastosowaniem cytarabiny zgłaszano przypadki kardiomiopatii i rabdomiolizy. Odnotowano jeden przypadek anafilaksji, która doprowadziła do zatrzymania krążenia wymagającego resuscytacji. Działanie wystąpiło bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny.

Występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego jest ograniczone, jeśli cytarabina jest podawana w postaci infuzji. Jako zapobieganie krwotocznemu zapaleniu spojówek zalecane jest miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów. Brak miesiączki i azoospermia (patrz punkt 4.6)

4.9 Przedawkowanie

Nie ma antidotum na Cytarabine Kabi. W przypadku przedawkowania należy przerwać terapię, a następnie zastosować leczenie zahamowania czynności szpiku, w tym przetoczenie krwi lub płytek krwi i podanie antybiotyków, jeśli zajdzie taka potrzeba. Dwanaście dawek po 4,5 g/m² podanych dożylnie w ciągu jednej godziny co 12 godzin, powoduje nieprzemijającą i powodującą zgon toksyczność ośrodkowego układu nerwowego.

Cytarabinę można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L 01 BC 01.

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 działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez 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 wysokich dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych.

Za odporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów:

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cytarabina ulega dezaminacji do arabinofuranozyLOURACYLU w wątrobie i w nerkach. Po dożylnym podaniu u ludzi jedynie 5,8% dawki ulega wydaleniowi w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 12-24 godzin; 90% dawki wydalane jest w postaci nieczynnego produktu dezaminacji - arabinofuranozyLOURACYLU (ARA-U). Cytarabina jest metabolizowana szybko, głównie w wątrobie i być może w nerkach. Po podaniu pojedynczych dużych dawek dożylnych, u większości pacjentów w ciągu 15 minut stężenie we krwi zmniejsza się do niemierzalnych poziomów. 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 mniejszy w przypadku stosowania dużych dawek w porównaniu z stosowaniem dawek konwencjonalnych. Stężenie cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) po dożylnym podaniu cytarabiny w dużej dawce 1-3g/m², wynosi około 100-300 nanogramów/ml.

Po podskórnym podaniu cytarabiny, maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest po około 20-60 minutach od podania, i jest one znacznie mniejsze niż analogiczne stężenia uzyskane po podaniu dożylnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych nieklinicznych uzupełniających dane podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego posiadających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny (do ustalenia pH)

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wykazano niezgodność farmaceutyczną roztworu Cytarabine Kabi z różnymi produktami leczniczymi np. solą sodową karbenicyliny, solą sodową cefalotyny, fluorouracyłem, siarczanem gentamycyny, solą sodową heparyny, solą sodowej bursztynianu hydrokortyzonu, roztworem insuliny neutralnej, solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, solą sodową nafcyliny, solą sodową oksacyliny, solą sodową penicyliny G (benzylopenicyliną), metotreksatem, bursztynianem prednizolonu.

Niezgodność zależy od kilku czynników (np. stężenia produktu leczniczego, zastosowanego rozcieńczalnika, pH, temperatury). W celu uzyskania szczegółowe informacje dotyczących zgodności, należy zasięgnąć specjalistycznej konsultacji.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu:

Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

Okres trwałości po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu, wykazano fizyko-chemiczną stabilność przez 8 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu odpowiedzialna jest użytkownik. Czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczanie produktu leczniczego miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 1 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiolce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i zielonym aluminiowym zrywalnym kapslem.

Fiolka 5 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiolce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i niebieskim aluminiowym zrywalnym kapslem.

Fiolka 10 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiolce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i czerwonym aluminiowym zrywalnym kapslem.

Fiolka 20 ml:

Roztwór do wstrzykiwań znajduje się w bezbarwnej szklanej fiolce typu I zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej i żółtym aluminiowym zrywalnym kapslem.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę o pojemności odpowiednio 1 ml, 5 ml, 10 ml i 20 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Do jednorazowego użytku.

Cytarabina jest przeznaczona wyłącznie do stosowania dożylnego lub podskórnego.

Rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny oraz nie powinien zawierać widocznych cząstek.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń (cząsteczek stałych) lub nie są przebarwione.

Roztwór należy zniszczyć, jeżeli zawiera cząstki stałe lub zmienił zabarwienie.

Cytarabinę do wstrzykiwań można rozcieńczyć wodą do wstrzykiwań, glukozą do infuzji dożylną (5%) lub roztworem chlorku sodu do infuzji dożylną (0,9%).

Badanie zgodności roztworu przeprowadzono w poliolefinowych workach infuzyjnych.

Stężenie w którym wykazano fizyko-chemiczną stabilność cytarabiny wynosi 0,04 - 4 mg/ml.

Przed użyciem fiolki zawierające Cytarabine Kabi, 100 mg/ml należy podgrzać (30 minut), odpowiednio przy tym potrząsając, do temperatury 55°C, a następnie pozostawić do ostygnięcia w temperaturze pokojowej.

Zawartość fiolki należy zużyć niezwłocznie po pierwszym otwarciu. Nie należy przechowywać otwartych fiolek.

Płyny infuzyjne zawierające cytarabinę należy zużyć natychmiast.

Informacje dotyczące obchodzenia się z cytotoksycznymi produktami leczniczymi

Podawanie:

Produkt leczniczy powinien być podawany przez lub pod ścisłym nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w zakresie stosowania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przygotowanie (wytyczne):

- 1 Chemioterapeutyczne produkty lecznicze 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 strzykawkę powinny odbyć się wyłącznie w miejscu do tego wyznaczonym.
- 3 Personel wykonujący te czynności powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne, rękawiczki oraz osłonę oczu.
- 4 Kobietom w ciąży zaleca się, aby unikały kontaktu z chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi.

Skażenie:

- a. W razie 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 niedrażniący krem. Jeżeli roztwór dostał się do oczu, konieczne jest zasięgnięcie 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, a wszelkie roztwory i gąbki należy umieścić w worku i szczelnie go zamknąć.

Usuwanie:

Strzykawki, pojemniki, materiały chłonne, roztwór oraz jakiegokolwiek inne skażone materiały należy umieścić w grubym plastikowym worku lub innym nieprzepuszczalnym pojemniku, po czym 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

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer:

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**