

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALEXAN®, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 20,0 mg cytarabiny

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

Cytarabina może być podawana wyłącznie w specjalistycznych klinikach, przez lekarzy z dużym doświadczeniem w chemioterapii, którzy mogą zaproponować 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 podawana jako lek pojedynczy lub równocześnie 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. Różne schematy leczenia są podane w literaturze fachowej.

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 chlorku sodu i 5% roztworu glukozy.

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

Dawkowanie

Leczenie indukujące remisję

Zazwyczaj stosowaną dawką w leczeniu indukującym remisję jest 100 do 200 mg cytarabiny/m² pc. ciała na dobę, w większości przypadków w ciągłym wlewie dożylnym lub w szybkim wlewie 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

Dawką podtrzymującą remisję jest zwykle 70 do 200 mg cytarabiny/m² pc. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym przez 5 dni, podawane co 4 tygodnie lub raz na tydzień.

Leczenie chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma)

Leczenie dorosłych:

Przypadki te są zwykle leczone z zastosowaniem chemioterapii skojarzonej według schematów; i tak np. w schemacie PROMACE-CYTABOM cytarabina w dawce 300 mg/ m² pc. na dobę jest stosowana 8. dnia cyklu leczenia.

Leczenie dzieci:

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.

150 mg cytarabiny/m² pc., podane w 1-godzinny wlewie dożylnym, co 12 godzin w 4. i 5. dniu terapii, zwanej w protokole „częścią A” lub „częścią AA” (w sumie 4 wlewy dożylne); w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (protokoły BMF dla chłoniaka z komórek B w stadium II i III lub w stadium IV).

75 mg cytarabiny/m² 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 do 3 g cytarabiny/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 1 do 3 godzin, podawanym, co 12 godzin przez 4 do 6 dni.

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 wynosi od 5 do 30 mg cytarabiny/m² pc., co 2 do 7 dni.

Częstość podawania i dawkowanie różni się w zależności od zastosowanego sposobu leczenia. Najczęściej podaje się 30 mg/m² raz na cztery dni, do czasu aż płyn mózgowo-rdzeniowy nie zawiera podwyższonej liczby komórek złośliwych.

W sytuacji, gdy roztwór do wstrzykiwań do podawania dokanałowego musi być rozcieńczony należy zastosować 0,9% roztwór chlorku sodu **bez** konserwantów.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cytarabinę lub na którykolwiek składnik produktu.

Produktem Alexan nie należy leczyć pacjentów, którzy już otrzymali lek wywołujący supresję szpiku kostnego, chyba, że lekarz klinicysta zdecyduje, że terapia ma istotne znaczenie dla pacjenta.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Alexan należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty doświadczonego w chemioterapii nowotworów złośliwych.

Produkt Alexan jest cytotoksyczny, dlatego pacjenci poddawani terapii wymagają ścisłej obserwacji.

Podawanie leku w postaci szybkich wstrzyknięć dożylnych powoduje mniej działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit niż podawanie leku w tych samych dawkach w postaci powolnych wlewów dożylnych.

W związku z faktem, że produkt w dużym stopniu ulega rozpadowi w wątrobie, lek należy podawać z największą ostrożnością i w małych dawkach pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby.

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

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

Nie stwierdzono żadnych działań w wyniku ekspozycji na lek podczas jego przygotowania. 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.

Każde leczenie pacjentów z ciężką białaczką, z przyczyn obiektywnych, spowoduje bardziej lub mniej ciężkie – ale tymczasowe – zahamowanie czynności szpiku kostnego. Kontrolowanie liczby płytek i granulocytów we krwi ma na celu ustalenie czy konieczne jest leczenie wspomagające. Skuteczność leczenia określa się przez oznaczenie liczby białaczkowych komórek blastycznych we krwi i szpiku kostnym.

Konieczne jest regularne monitorowanie czynności wątroby i nerek.

Stosowanie cytarabiny może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi, w wyniku rozpadu komórek neoplastycznych. Dlatego zaleca się regularne monitorowanie stężenia kwasu moczowego we krwi. W razie potrzeby można zastosować środki wspomagające i leczenie farmakologiczne w celu kontroli hiperurykემii. U pacjentów z dużą liczbą komórek blastycznych lub dużą masą guza (chłoniaki nieziarnicze) konieczna jest profilaktyka hiperurykემii.

Oprócz przewidywalnych toksycznych działań hematologicznych, w niektórych przypadkach mogą wystąpić ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane na OUN, układ pokarmowy lub płuca.

Pacjenci z chorobą wrzodową przewodu pokarmowego, oraz pacjenci, którzy w ostatnim czasie przebyli zabieg chirurgiczny powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w celu wykluczenia objawów sugerujących krwotok, a w razie potrzeby konieczności przetoczenia płytek krwi.

Toksyczne działanie dużych dawek cytarabiny

Toksyczne działanie dużych dawek cytarabiny może być cięższe niż toksyczne działanie dawek mniejszych. Cytarabina w dużych dawkach może wywoływać toksyczne działanie na mózdzek i mózg, zapalenie spojówek (należy upewnić się, że podczas terapii cytarabiną pacjent otrzymuje steroidowe krople do oczu), zapalenie rogówki, wysypkę, hiperbilirubinemię, uszkodzenie wątroby, perforację przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, odmę płuć, zapalenie osierdzia i tamponadę.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu Alexan z innymi środkami onkologicznymi, mielosupresyjnymi lub z radioterapią może niekiedy zmniejszyć immunosupresyjne

działanie tych leków. Może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania. Cytarabina jest często stosowana równocześnie z innymi lekami.

Wchłanianie digoksyny może być zmniejszone podczas jednoczesnego podawania z chemioterapeutykami (włącznie z cytarabiną). Jest to prawdopodobnie związane z tymczasowym uszkodzeniem błony śluzowej. W związku z tym należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy krwi.

Z badań *in vitro* wynika, że cytarabina może znosić działanie gentamycyny przeciwko *Klebsiella pneumoniae*.

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

Jednoczesne stosowanie cytarabiny z fluorocytozyną może prowadzić do zmniejszenia skuteczności fluorocytozyny.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Podczas ciąży cytarabinę można podawać wyłącznie, jeśli istnieją ściśle wskazania, w których korzyści dla matki wynikające z zastosowania leku przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Z badań na zwierzętach wynika, że cytarabina wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3).

Podczas terapii oraz przez sześć miesięcy po jej zakończeniu konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn leczonych cytarabiną.

Laktacja

Nie jest jasne, czy cytarabina jest wydzielana z mlekiem kobiecym. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiet karmiących, a cytarabina może powodować poważne działania niepożądane u noworodków karmionych piersią, podczas leczenia produktem Alexan karmienie naturalne należy przerwać.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

Pacjentów, u których występują działania niepożądane, takie jak wymioty, zawroty głowy czy dolegliwości oczne, należy poinformować, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

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.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często > 1% - < 10%

Niedokrwistość, megaloblastoza, leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, krwawienie.

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Posocznica, immunosupresja.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo często > 10%

Zespół cytarabinowy (Ara-C): gorączka, bóle mięśniowe, bóle kości, incydentalne bóle w klatce piersiowej, wysypka, zapalenie spojówek oraz nudności mogą wystąpić w ciągu 6 do 12 godzin od rozpoczęcia leczenia. Profilaktycznie i leczniczo można podać steroidy. Jeśli okażą się one skuteczne terapię cytarabiną można kontynuować. Działanie mielosupresyjne może być nasilone i długotrwałe.

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Obrzęk alergiczny, anafilaksja. Znane jest jedno doniesienie o anafilaksji, która spowodowała zatrzymanie pracy serca i płuc wymagające resuscytacji. Objawy te wystąpiły bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny.

Zaburzenia układu nerwowego

Ryzyko toksycznych działań na OUN wzrasta, jeśli cytarabinę podaje się dokanałowo, gdy dokanałowe leczenie cytarabiną jest połączone z innymi rodzajami terapii o toksycznym działaniu na OUN takimi jak radioterapia, leczenie wysokimi dawkami innych leków lub dokanałowe podanie metotreksatu, lub jeśli cytarabinę podaje się dokanałowo z zachowaniem niewielkich przerw lub w dawkach przekraczających 30 mg/m².

Często > 1% - < 10%

U pacjentów otrzymujących duże dawki, działania toksyczne na mózg lub mózdzek z obniżeniem świadomości, dyzartria, oczopląs, drgawki (po podaniu dokanałowym), bóle głowy, zawroty głowy, zapalenie nerwów.

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Paraplegia po podaniu dokanałowym.

Bardzo rzadko < 0,01%

Po podaniu dokanałowym donoszono o przypadkach leukoencefalopatii prowadzącej do martwicy, paraplegii lub porażenia czterokończynowego.

Zaburzenia oka

Często > 1% - < 10%

Odwracalne krwotoczne zapalenie spojówek (światłowstręt, parzący ból, zaburzenia widzenia, wzmożone łzawienie), zapalenie rogówki. Zaleca się miejscowe podanie glikokortykosteroidów w profilaktyce krwotocznego zapalenia spojówek.

Bardzo rzadko < 0,01%

Po podaniu dokanałowym donoszono o przypadkach ślepoty.

Zaburzenia serca

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Zapalenie osierdzia, ból w klatce piersiowej.

Bardzo rzadko < 0,01%

Arytmia, po leczeniu cytarabiną donoszono o przypadkach kardiomiopatii.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Zapalenie płuc, duszność, ból gardła, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół nagłych zaburzeń oddechowych prowadzących do odmy płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Działania niepożądane na układ pokarmowy można ograniczyć podając cytarabinę we wlewie.

Często > 1% - < 10%

Zapalenie śluzówki, zapalenie jamy ustnej, brak apetytu, dysfagia, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej/odbytu.

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Zapalenie przełyku, owrzodzenia przełyku, odma tkankowa, odma pęcherzykowa jelit, martwiejące zapalenie okrężnicy, perforacja w obrębie przewodu pokarmowego, nudności, wymioty po podaniu dokanałowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często > 1% - < 10%

Odwracalne działania na wątrobę ze wzrostem aktywności enzymów wątrobowych.

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często > 1% - < 10%

Odwracalne działania niepożądane na skórę takie jak rumień, zmiany pęcherzowe, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie.

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Piegi, zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania, owrzodzenia skóry, świąd, piekący ból dłoni i podeszew stóp.

Bardzo rzadko < 0,01%

Neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Bóle mięśniowe, bóle stawów.

Bardzo rzadko < 0,01%

Po terapii cytarabiną donoszono o przypadkach rozpadu mięśni prążkowanych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często > 1% - < 10%

Gorączka, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi.

Niezbyt często > 0,1% - < 1%

Gorączka po podaniu dokanałowym.

4.9. Przedawkowanie

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.

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

Cytarabinę można usunąć z organizmu hemodializą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Kategoria farmakoterapeutyczna: antymetabolit (analog pirymidyny).

Kod ATC: L01BC01.

Substancją czynną zawartą w preparacie 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, cytarabino-5' trójfosforan (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 wykazuje działanie cytotoksyczne wobec szeregu 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 we wlewie ciągłym uzyskuje się stałe stężenia leku w osoczu.

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

Stężenia cytarabiny w surowicy krwi mogą znacznie różnić się pomiędzy poszczególnymi pacjentami otrzymującymi 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 OUN cytarabinę należy podawać dokanałowo, ponieważ cytarabina podana dożylnie przenika przez barierę krew-mózg jedynie w ograniczonych ilościach. Dokanałowe podanie cytarabiny skutkuje bardzo małymi stężeniami leku w osoczu.

Metabolizm

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

Uważa się, że równowaga pomiędzy stężeniami 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 podanych wartościach granicznych odsetek związanego leku był niezależny od stężenia.

Wydalanie

Po szybkim wlewie dożylnym cytarabiny wydalenie leku 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 nieaktywnych metabolitów, a 10% - w postaci niezmiennionej.

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania wykazały, że cytarabina ma działanie genotoksyczne (*in vivo* i *in vitro*), embriotoksyczne i teratogenne u ciężarnych samic ssaków, którym lek podawano w okresie organogenezy w dawkach istotnych klinicznie.

Istnieją także doniesienia, że cytarabina powoduje uszkodzenia rozwijającego się mózgu nowonarodzonych ssaków (w okresie odpowiadającym trzeciemu trymestrowi ciąży u człowieka) oraz zwiększa częstość występowania nieprawidłowych plemników w badaniach *in vivo* prowadzonych na myszach.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Mleczan sodu
Kwas mlekowy
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Cytarabina wykazuje fizyczną niezgodność z heparyną, insuliną, metotreksatem, 5-fluorouracylem, nafcyliną, oksacyliną, benzylopenicyliną i solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu.

6.3. Okres trwałości

- Fiolka przed otwarciem:
2 lata.
- Otwarta fiolka:
Roztwór pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce roztworu spada na użytkownika. 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 spada na użytkownika. 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 przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C, w oryginalnym opakowaniu, w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

W celu zapoznania się z warunkami 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.

1 fiołka po 5 ml zawierająca 100 mg cytarabiny

10 fiołek po 5 ml zawierających po 100 mg cytarabiny

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

Zgodność produktu Alexan z 0,9% roztworem NaCl i 5% roztworem glukozy badano w stężeniach 0,2 - 3,2 mg/ml w torebkach infuzyjnych wykonanych z PCW, polietylenowych fiolkach infuzyjnych i strzykawkach perfuzyjnych.

W przypadku podania dokanałowego jako rozcieńczalnika należy użyć 0,9% roztworu NaCl, nie zawierającego substancji konserwujących.

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 ciężarne nie powinny mieć kontaktu z tym lekiem.

Po użyciu, butelki i materiały używane podczas wlewu, w tym rękawiczki ochronne należy usunąć, zgodnie z zasadami obowiązującymi dla leków cytotoksycznych.

W razie rozlania lub wycieku roztworu, można go zneutralizować za pomocą 5% roztworu podchlorynu sodu. 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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

R/6640

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

12.04.2001

30.06.2004

11.04.2006

04.12.2006

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