

Cytarabine STADA® (50 mg/ml)

1. Наименование на лекарствения продукт

Cytarabine STADA

2. Качествен и количествен състав

Лекарствени вещества

1 флакон Cytarabine STADA от 20 мл съдържа:

1000 mg cytarabine

1 флакон Cytarabine STADA от 80 мл съдържа:

4000 mg cytarabine

3. Лекарствена форма

Разтвор инжекционен

4. Клинични свойства

4.1. Показания

Cytarabine STADA се използва в комбинация с други цитостатици в конвенционални дози за:

- предизвикване на ремисия, укрепваща и поддържаща терапия при възрастни и деца с остра нелимфоцитна левкемия
- предизвикване на ремисия и укрепване при възрастни и деца с остра лимфоцитна левкемия
- лечение на не-Ходжкинов лимфом от средна и висока злокачественост при възрастни
- лечение на не-Ходжкинов лимфом при деца

Високодозна терапия:

- труднолечим не-Ходжкинов лимфом
- труднолечима остра нелимфоцитна левкемия
- труднолечима остра лимфобластна левкемия
- случаи на остра рекурентна левкемия
- случаи на левкемия с особен риск:
вторична левкемия след химиотерапия и/или лъчева терапия
манифестна левкемия след трансформиране на миелодисплазия
- укрепване на ремисията на остра нелимфоцитна левкемия при пациенти под 60-годишна възраст.

4.2. Дозировка и начин на употреба

А) Индукция на ремисия при остра левкемия:

Конвенционалните дози за предизвикване на ремисия са между 100 и 200 mg цитарабин/м² дневно обикновено като продължително интравенозно вливане или като кратка инфузия за период от 5 до 10 дни.

Б) Поддържане на ремисията:

Дозите за поддържане на ремисията са обикновено в количество от 70 до 200 mg цитарабин/м² дневно като бърза интравенозна инжекция или като подкожна инжекция на 5-тите дни през 4-седмични интервали.

В) Лечение на не-Ходжкинов лимфом:

Лечение на възрастни:

За тази индикация се използват подходящи полихимиотерапевтични модели като PROMACE-СУТАВОМ. Дозата на цитарабин е 300 mg/м² дневно на 8 дни от съответния терапевтичен цикъл.

Лечение на деца:

Цитарабинът се използва при деца за лечение на не-Ходжкинов лимфом като част от различни методи за лечение, като се използват различаващи се дози в зависимост от стадия на болестта и хистологичния тип. Методите и дозите, поместени по-долу,

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 1-6223/23.10.02

623/28.06.2002

Мариан



представяват подобрена ефективна комбинация от терапии на базата на съвременните познания. Специфични детайли могат да се намерят в специализираната литература.

Прилага се 150 мг цитарабин/ м² като едночасова интравенозна инфузия на всеки 12 часа на 4 и 5 ден от терапевтичната секция в този протокол като "блок А" или като "блок АА" (4 интравенозни инфузии общо); заедно с други цитотоксични агенти (BFM протоколи за В-клетъчен лимфом в стадий II, III или IV).

Прилага се 75 мг цитарабин/ м² на 31 до 34, 38 до 41 ден, 45 до 48 ден и 52 до 55 ден от индукционната терапия; заедно с други цитотоксични агенти (BFM протоколи за В-клетъчен лимфом в стадий I и II).

Г) Високодозна терапия:

Тя се провежда обикновено с 1 до 3 мг цитарабин/ м² като интравенозна инфузия за 1 до 3 часа на 12-часови интервали за 4 до 6 дни.

Cytarabine STADA обикновено се предписва като част от полихимиотерапевтичен модел (съвместно с други туморни инхибитори) и трябва да се прилага като интравенозна инжекция или инфузия.

Cytarabine STADA съществува като готов разтвор. За приготвяне на разтвор за инфузия може да се използва изотоничен солев разтвор или 5% разтвор на глюкоза.

Намаляване на конвенционалните дози не се изисква при бъбречна и чернодробна недостатъчност.

Ако цитарабинът се използва за високодозна терапия, при определяне на дозата трябва да се вземе предвид повишеният риск от усложнения от страна на ЦНС.

Цитарабин може да се диализира. Затова на пациенти на хемодиализа не трябва да се назначава Cytarabine STADA както непосредствено преди, така и по време на диализа.

Трябва да се вземат предпазни мерки като за опасни субстанции по време на приготвянето и прилагането. При употребата на Cytarabine STADA трябва да се обърне внимание на мерките за безопасност на семейството при съхраняване на цитостатици.

Трябва да се вземат под внимание препоръките "Безопасно съхранение на цитостатици" както са дадени в листовка M620 на професионалната асоциация Здравни услуги и Социално благоденствие.

Лекуващият лекар определя продължителността на лечение в зависимост от диагнозата.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към цитарабин, активното вещество в Cytarabine STADA.

Левкопения и/или тромбоцитопения с незлокачествена етиология също са противопоказания.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Лечение с Cytarabine STADA за индукция и консолидация в случаите на остра левкемия трябва да се провежда само в стационарни условия под надзора на опитни онколози и изисква грижлив контрол. Необходимо е регулярно следене на кръвната картина, както и контрол на чернодробната и бъбречна функция. При пациенти с голям брой бласти или обширни туморни маси (не-Ходжкинов лимфом) се препоръчва профилактика на хиперурикемията. Трябва да се прилагат поддържащи мероприятия. В случай на съществуващи смущения на чернодробните функции Cytarabine STADA, особено в по-високи дози, трябва да бъде назначаван с внимание и след внимателна преценка на рисковете и ползите.

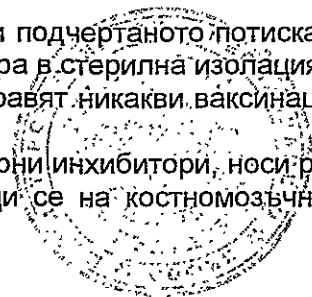
Показано е използването на антиеметични и поддържащи мероприятия при тежки гастроинтестинални реакции.

В случай на лечение с високи дози цитарабин функциите на ЦНС и белите дробове трябва постоянно да се следят от лекари, които имат доказан опит с този вид лечение. Необходимо е редовно изплакване на очите с цел да се избегнат офталмологични усложнения при високодозна терапия.

По време на лечението за индукция и консолидация, поради подчертаното потискащо действие върху костния мозък, пациентът трябва да се третира в стерилна изолация.

По време на лечение с Cytarabine STADA не трябва да се правят никакви ваксинации, съдържащи живи патогени.

Лечението с Cytarabine STADA, както и лечение с други туморни инхибитори, носи риск от усложнения с кръвоизливи и опасни инфекции, дължащи се на костномозъчната



депресия. При високодозова терапия могат да настъпят смущения в ЦНС, гастроинтестинални смущения, чернодробно увреждане, кожни реакции, а също и очни оплаквания.

Чернодробна и бъбречна недостатъчност трябва да се считат като предразполагащи за увеличение на токсичността на цитарабина върху ЦНС.

Специална преценка на риска се препоръчва в случай на белези за токсичност върху ЦНС и такива, отбелязващи развитие на алергия.

Цитарабинът е тератогенна и мутагенна субстанция.

Контактът с кожата и мукозните мембрани, особено очите, трябва да се избягва.

Високодозова терапия с цитарабин трябва да се провежда само при пациенти над 60-годишна възраст след много внимателна преценка на рисковете.

Цитарабин не трябва да се прилага по време на бременност. Кърменето трябва да бъде спряно ако е необходимо лечение в този период (вж. "Употреба по време на бременност и кърмене").

Контрацепция:

Цитарабинът може да предизвика генотипни нарушения. На мъже, третирани с Cytarabine STADA не се препоръчва да имат деца по време на и до 6 месеца след лечение. Те трябва също да бъдат посъветвани да потърсят мнение преди започване на лечението да дадат сперма за съхранение, поради възможността от необратимо безплодие след лечение с Cytarabine STADA.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Могат да се очакват миелотоксични взаимодействия с други миелотоксични лечебни процедури (особено други цитостатици, лъчева терапия) при съответна ко-медикация.

В отделни случаи е било установено че антимикотичната активност на флуцитозина може да бъде инхибирана от цитарабина.

4.6. Бременност и кърмене

Цитарабинът, активната съставка на Cytarabine STADA, може да предизвика генотипни нарушения и има тератогенни свойства. Поради това Cytarabine STADA не трябва да се използва по време на бременност. В случай на жизнена необходимост при бременни пациентки, трябва да бъде потърсен лекарски съвет що се отнася до риска от вредно въздействие върху детето, свързано с лечението. На жените в детеродна възраст се препоръчва да не забременяват по време на и 6 месеца след терапия с Cytarabine STADA.

Трябва да се потърси съвет от генетик ако настъпи бременност по време на лечението.

Кърменето по време на лечение не се разрешава.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечение с Cytarabine STADA могат да настъпят гадене и повръщане, което индиректно нарушава способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, причинени от цитарабин, активната съставка на Cytarabine STADA, зависят от дозата, начина на приложение и продължителността на лечение.

Кръвотворна система:

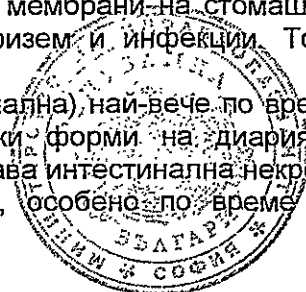
Най-важната нежелана лекарствена реакция, предизвикана от Cytarabine STADA е потискане на костния мозък. Промените в кръвната картина (левкопения, тромбоцитопения, анемия) зависят от дозата. При конвенционални дози най-ниската стойност, която предизвиква левкопения, настъпва от 12 до 24 ден.

Високодозовата терапия е свързана със значителна миелотоксичност.

Стомашно-чревен тракт:

Гастро-интестинални смущения под формата на гадене и повръщане са много чести. Освен това могат да настъпят тежки промени на мукозните мембрани на стомашно-чревния тракт, включващи разязвяване, интестинален емфизем и инфекции. Това може да причини интестинална некроза и некрозен колит.

Може да се очаква мукозит и мукозна улцерация (орална, анална) най-вече по време на високодозово лечение и това може да причини тежки форми на диария с последваща загуба на калий и протеини. Може да се наблюдава интестинална некроза с преплитане на червата и перитонит в отделни случаи, особено по време на високодозово лечение.



Кожа и кожни придатъци:

Били са забелязани в редки случаи свързани с токсичността кожни реакции под формата на макулопапуларен обрив или еритродерма след конвенционални дози. Може също да настъпи алопеция.

След прилагане на високи дози цитарабин, до 75% от пациентите развиват генерализирана еритема от време-навреме с мехурчета и лющене. Могат да настъпят силни болки в дланите и стъпалата.

Нервна система:

Наблюдавана е токсичност спрямо ЦНС предимно по време на високодозова терапия, обикновено под формата на церебрално/церебеларни нарушения (нистагъм, дизартрия, атаксия), главоболие, блокиране на мисловните процеси, сомнолентност, летаргия, кома и гърчове. Токсичността върху ЦНС се среща рядко при общи дози под 36 г цитарабин/м². Предразполагащи фактори са напреднала възраст, чернодробна и бъбречна недостатъчност, предхождащо лечение на ЦНС (лъчетерапия, интратекално прилагане на цитостатици) и злоупотреба с алкохол. Токсичността върху ЦНС е до голяма степен обратима.

Интратекално приложение на Cytarabine STADA рядко довежда до гадене, повръщане, главоболие и/или треска. Тези оплаквания могат също да са резултат от лумбална пункция. Симптомите в голямата си част са леки и обратими. Нервотоксичните реакции са чести в случаите, когато цитарабин се прилага интратекално в дози над 30 мг/м². По-специално кратките интервали между дозите могат да причинят кумулативна невротоксичност (вж. Дозировка и начин на приложение).

Били са описани изолирани случаи на некротизираща левкоенцефалопатия, както и параплегия и слепота след интратекално приложение на цитарабин. Интратекално приложение на бензил алкохол или други добавки като разтворители трябва да се избягва на всяка цена.

Било е съобщено за изолирани случаи на увреждане на периферните нерви след прилагане на високи дози цитарабин, както и за забавена прогресивна възходяща парализа.

Локомоторна система:

Миалгия и/или артралгия на врата и краката са били наблюдавани в редки случаи след прилагане на високи дози цитарабин. Описана е и рабдомиолиза.

Сензорни органи:

Очни оплаквания под формата на свързани с дозата конюнктивити, кератити и фотофобия са били наблюдавани при 25-80% от пациентите по време на високодозова терапия. Хеморагичен конюнктивит и улцерозен кератит настъпват при тежки случаи. Оплакванията могат да бъдат предотвратени или облекчени чрез често изплакване на очите.

Черен дроб и панкреас:

Било е наблюдавано чернодробно увреждане с повишаване на ензимите, означаващо холестаза и хипербилирубинемия при 25-50% от пациентите по време на високодозова терапия. Има отделни съобщения за настъпване на тромбоза на чернодробната вена (синдром на Budd-Chiari).

Било е съобщено за отделни случаи на панкреатит по време на терапия с високи дози цитарабин, особено при предхождаща терапия с L-asparaginase.

Бели дробове:

Били са наблюдавани случаи на белодробен оток чрез увеличаване на пермеабилитета на алвеоларните капилляри след конвенционални дози и при около 10-30% от пациентите с високи дози цитарабин. Тези белодробни усложнения са в голямата си част обратими. Могат да настъпят затруднения в дишането.

При пациенти, които получават средни дози (1 г цитарабин/м²) и едновременно друг цитостатик, при 10 от 52 случая се е получила дифузна интерстициална пневмония. Все пак не е била установена причинна връзка с приложението на цитарабин.

Сърдечно-съдова система:

Било е съобщено за увреждане на миокарда. Освен това са били наблюдавани изолирани случаи на остър перикардит и преходна аритмия.

Бъбреци и еферентни пикочни пътища:



Било е наблюдавано увеличение на плазмения креатинин при 5 до 20% от пациенти на високи дози цитарабин. Обаче не е била доказана категорично причинна връзка с приложението на цитарабин.

В случай на масивно разпадане на клетки трябва да бъдат взети мерки за предотвратяване на уратна нефропатия.

Други нежелани лекарствени реакции:

След прилагане на цитарабин във високи дози са били наблюдавани изолирани случаи на синдром на недостатъчна секреция на вазопресин.

Имуносупресия, сепсис, тромбоза и хеморагия.

Настъпила е треска при 20% до 50% от пациентите, които са получавали високодозова терапия. Алергични реакции от бърз тип (уртикария, анафилаксия) са много редки.

Цитарабинов синдром

Цитарабиновият синдром се характеризира с температура, мигалгия, болки в костите, пристъпи на болка в гръдния кош, макулопапуларен обрив, конюнктивит и неразположение. Симптомите обикновено настъпват между 6-тия и 12-тия час след прилагането. Доказано е, че кортикостероидите са ефективни за профилактика на този синдром.

4.9. Предозиране

Хронично предозиране може да предизвика тежка депресия на костния мозък, придружена от масивен кръвоизлив и животозастрашаващи инфекции, както и невротоксичност.

Миелотоксичността на цитарабин е явление, определящо се от дозата. Дори като част от високодозова терапия, тежка миелотоксичност до миелофтиза може да се очаква в случаите на кумулативни общи дози от около 18 г до 36 г цитарабин на лечебен цикъл. Тази миелотоксичност е свързана с дозировката и зависи от някои други неща, сред които възрастта на пациента, клиничното състояние и костномозъчните резерви, както и друга допълнителна миелотоксична терапия. Това само клинически се изразява напълно след 1 до 2 седмици. Дори в случай на очаквано предозиране трябва да бъдат провеждани често хематологични прегледи за по-дълъг период от време.

Тъй като няма ефективни антидоти, по време на всяка апликация трябва да се работи възможно най-предпазливо. В случаите на предозиране трябва да се предприемат подходящи поддържащи мероприятия (напр. кръвопреливане, антибиотично лечение). Цитарабин може да се хемодиализира. Обаче няма информация по отношение на ефикасността на тази операция в случай на предозиране.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Цитарабинът е цитостатик от антиметаболитната група. Антинеопластичното действие се базира върху селективното инхибиране на ДНК-синтезата, преди всичко в S-фазата. Цитарабин е обект на интрацелуларна конверсия като пиримидинов антагонист на формата арабиносилцитозин трифосфат (Ага-СТР). Ага-СТР напълно инхибира ДНК-полимеразата. Освен това ДНК-синтезата се инхибира от включването на цитарабина в ДНК. Цитостатичното действие на цитарабина зависи от дозата или директно във фаза S, или чрез протрахирано инхибиране на синтезата на ДНК.

Известни са многобройни механизми за резистентност към цитарабин:

Инхибиране на мембранния транспорт, недостиг на фосфорилиращите ензими, повишена активност на инактивиращите ензими, намален афинитет на ДНК-полимеразата или нарастване на запасите от dСТР. Постоянно високи интрацелуларни концентрации на Ага-СТР са решаващи за цитотоксичното действие.

5.2. Фармакокинетика

Количествено определяне на концентрацията в кръвта не може да бъде демонстрирано в случаите на орално приемане на цитарабин. След венозно приложение цитарабинът се разгражда от цитидин дезаминазата бързо и почти напълно до неактивния урацилен метаболит Ага-У в черния дроб и другите тъкани. Първоначалният полуживот е 1.4 до 7.5 минути. Крайният плазмен полуживот е приблизително 10 до 200 минути, осреднено – 120 минути. Цитарабинът се елиминира бавно от CSF с полуживот от 2 до 11 часа поради незначителната дезаминазна активност в ЦНС. В случаите на продължителна интравенозна инфузия в конвенционални дози (100-200 мг цитарабин/ м²) се достигат концентрации от 0.04 до

0.06 $\mu\text{mol/l}$. В случаите на подкожна инжекция плазмените пикове се достигат за 20-60 минути, като впоследствие падат двуфазно. Кинетиката е подобна на тази след i.v. инжектиране, като бионаличността бива еднаква и при двата вида приложение. Била е проведена високодозна терапия (≥ 1 г цитарабин/ m^2), за да се преодолее резистентността към цитарабин главно под формата на 6-дневно приложение на 1-3 г цитарабин на всеки 12 часа като 1-2-часова инфузия. Достигат се плазмени нива на цитарабин между 10 и 140 $\mu\text{mol/l}$. Малка част от цитарабина е обект на интрацелуларна фосфорилизация под въздействието на кинази и образува активния метаболит Ага-СТР. Свързването с плазмените протеини е 2 – 20 %.

Цитарабинът преминава кръвно-мозъчната бариера. 10 до 40% плазмена концентрация е открита в цереброспиналната течност в случаите на продължително вливане. Елиминирането на цитарабина от плазмата настъпва с неговата метаболизация. След конвенционални или високи дози само 4 до 10% от приложените количества се екскретират чрез бъбреците като непроменен цитарабин, докато 71 до 96% се екскретира в урината по време на първите 24 часа като неактивния метаболит Ага-У.

5.3. Предклинични данни за безопасност

а) Остра токсичност

Проучванията за остра токсичност дадоха следните стойности за LD_{50} :

Мишки:

Приблизително 2000 мг цитарабин/кг i.v.
> 5000 мг цитарабин/кг i.p.
1930 мг цитарабин/кг p.o. женски
3550 мг цитарабин/кг p.o. мъжки

Плъхове:

> 1000 мг цитарабин/кг i.p.

Резус маймуни:

> 2000 мг цитарабин/кг i.v.

б) Субхронична и хронична токсичност

Някои от изследванията по отношение на субхроничната токсичност (8 дни до максимум 4 седмици), проведени върху мишки, плъхове, кучета и маймуни не са изложени според правилата. Преди всичко са били наблюдавани случаи на костномозъчна депресия с промени в кръвната картина (левкопения). Няма изследвания върху хроничната токсичност на цитарабин.

в) Мутагенен и канцерогенен потенциал

Цитарабинът е мутагенен при опити с животни. При хора е било наблюдавано засилено хромозомно увреждане на периферните лимфоцити след лечение с цитарабин. Не са правени дългосрочни изследвания за туморогенен потенциал. Опитите, проведени за над 6 месеца върху мишки и плъхове не показват индикации за нарастване на канцерогенния потенциал.

г) Репродуктивна токсичност

Цитарабинът е показал тератогенно действие при някои животински видове. Настъпили са аномалии, включващи скелета, очите, мозъка и бъбреците. Данните за хора са недостатъчни. Относителният риск от уродства е около 1:8. По-рано наблюдаваните аномалии са засягали крайниците, външното ухо и слуховия канал. Излагането на такава терапия в първите три месеца от бременността могат да предизвикат или да допринесат за забавяне на растежа и панцитопения на фетуса/новороденото.

д) Локална поносимост

Няма белези за локална непоносимост.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium lactate, water for injections

6.2. Физико-химични несъвместимости

Съществува несъвместимост *in vitro* с флуороурацил, гентамицин, пеницилин G, оксацилин, хепарин (не в случаите на готови разтвори), инсулин, метотрексат и метилпреднизолон.



6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 3 години.

Да не се използва след изтичането му.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C.

Разтворите на Cytarabine STADA, допълнително разредени за прилагане с 0.9% солев разтвор или 5% разтвор на глюкоза, са химически и физически стабилни 10 дни ако се пазят в хладилник (между +2° C и +8° C) и на стайна температура.

6.5. Данни за опаковката

Флакон, съдържащ 20 ml разтвор за инжекции и инфузии и 1000 mg cytarabine.

Флакон, съдържащ 80 ml разтвор за инжекции и инфузии и 4000 mg cytarabine.

6.6. Препоръки при употреба

Забележка по отношение на остатъчните количества от Cytarabine STADA:

Остатъчните количества от Cytarabine STADA и всички материали, които са били в контакт с него трябва да се унищожават според съществуващите наредби за цитостатични субстанции.

7. Име адрес на притежателя на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG,

Stadastrasse 2-18,

61118 Bad Vilbel,

Germany

tel: 0049 6101 6030

fax: 0049 6101 603259

Име и адрес на производителя

cell pharm GmbH

Feodor-Lynen-Strasse 23

D-30625 Hannover

Germany

8. Регистрационен номер

9. Дата на разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10 Дата на актуализация на текста

юни 2000 г.

