

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CYTOSAR® powder inj. + solv. 100 mg and 500 mg; powder inj. 1000 mg

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

CYTOSAR®

ЦИТОЗАР®

ЦИТОЗАР® ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР	
Приложение № 11-8152	11-8153
разрешение за употреба №	11-8154/28.10.03
644/14.10.03	<i>mev</i>

2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон съдържа лекарствено вещество cytarabine 100 mg, 500 mg или 1000 mg.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

CYTOSAR (cytarabine) е показан основно за индукция и поддържане на ремисия при остра нелимфобластна левкемия при възрастни и деца. Приложението му е от полза и при лечението на други левкемии като остра лимфобластна левкемия, хронична миелогенна левкемия в бластна криза.

CYTOSAR може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други цитостатици. Най-добрите резултати често се постигат при полихимиотерапия. Ремисиите, постигнати след лечение с CYTOSAR, но без последващо поддържащо лечение, са били кратки.

CYTOSAR е бил използван експериментално при различни злокачествени заболявания. Общо, малко пациенти със солидни тумори са се повлияли благоприятно.

Деца с Неходжкинов лимфом са се повлияли благоприятно от прилагането на комбинирана схема за лечение (LSA2L2), която включва CYTOSAR.

CYTOSAR във висока доза 2-3 g/m² като интравенозна инфузия за 1 до 3 часа, прилагана на всеки 12 часа за 2 до 6 дни като монотерапия или в комбинация с други химиотерапевтици за лечение на злокачествени заболявания, е бил ефикасен при лечението на левкемия с висок риск, рефрактерна на лечение левкемия или рецидив на остра левкемия.

CYTOSAR като монотерапия или в комбинация с други лекарства (methotrexate, hydrocortisone sodium) се използва интратекално за профилактика или лечение на менинголевкемия.

4.2 Дозирание и начин на приложение

CYTOSAR прах за инжекционен разтвор не е активен при перорално приложение. Схемата и начинът на приложение варират според конкретната терапевтична програма. CYTOSAR може да се прилага като интравенозна инфузия или инжекция, подкожно или интратекално (при интратекално приложение не трябва да се използва разтворител, съдържащ бензиловалкохол). При някои пациенти се развива тромбоза на мястото на инжекцията или инфузията и рядко пациенти са



отбелязвали наличие на болка и възпаление на мястото на поставянето на подкожната инжекция. В повечето случаи лекарството се понася добре.

Пациентите понасят по-високите общи дози, когато лекарството се прилага като бърза интравенозна инжекция в сравнение с бавната инфузия. Това явление е свързано с бързото инактивиране на лекарството и кратката експозиция на чувствителните нормални и злокачествени клетки на значителни нива след бързо инжектиране. Изглежда, че нормалните и злокачествените клетки се повлияват по сходен начин от тези различни методи на приложение и нито единия от тях няма ясно изразено клинично предимство пред другия.

Обичайната доза на cytarabine в комбинация с други цитостатици в индукционния курс на лечение на острата нелимфобластна левкемия е 100 mg/m² като продължителна интравенозна инфузия (ден 1 до ден 7) или 100 mg/m² интравенозно на всеки 12 часа (ден 1 до ден 7).

При лечение на остра лимфобластна левкемия следва да се направи справка с литературата за актуалните препоръки.

Инtrateкално приложение при менинголевкемия

CYTOSAR е бил използван инtrateкално при лечение на острата левкемия в дози от 5 mg/m² до 75 mg/m² телесна повърхност. Честотата на приложение варира от един път дневно в продължение на 4 дни до един път на всеки 4 дни. Най-често използваната доза е 30 mg/m² на всеки 4 дни до нормализиране на находката в цереброспиналната течност, последвана от едно допълнително приложение. Схемата на лечение обикновено се определя от вида и тежестта на проявите от страна на ЦНС и повлияването от предшестваща терапия.

CYTOSAR е бил използван инtrateкално заедно със hydrocortisone sodium (Solu-Cortef) стерилен прах и methotrexate, както за профилактика при новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия при деца, така и при лечението на менинголевкемията. Sullivan съобщава, че профилактичната тройна терапия предотвратява късното засягане на централната нервна система и води до нива на излекуване и преживяемост, подобни на тези при пациенти, при които облъчването на ЦНС и инtrateкалното приложение на methotrexate е било използвано като първоначална ЦНС-профилактика. Дозата на CYTOSAR е била 30 mg/m², hydrocortisone sodium (Solu-Cortef)- 15 mg/m² и methotrexate- 15 mg/m². Преди започване на лечение по тази схема лекарят трябва да се запознае с това съобщение.

Профилактичната тройна терапия след успешно лечение на острия менингеален епизод може да е от полза. Преди да започне такава терапевтична програма, лекарят трябва да се запознае с актуалната литература по въпроса.

CYTOSAR, приложен инtrateкално, може да предизвика системна токсичност и се налага внимателно мониториране на хемопоезата. Може да е необходима корекция на антилевкемичното лечение. Съществена токсичност се наблюдава рядко. Най-често описваните реакции след инtrateкално приложение са: гадене, повръщане и треска; тези реакции са леки и самоограничаващи се. Описвана е параплегия. Некротизираща левкоенцефалопатия се е появила при 5 деца; тези пациенти също са били лекувани инtrateкално с methotrexate и hydrocortisone, както и с краниално облъчване. Съобщавана е изолирана невротоксичност. При двама пациенти в ремисия, чието лечение е било комбинирана системна химиотерапия, профилактично облъчване на ЦНС и инtrateкално приложение на CYTOSAR, е настъпила слепота. Когато CYTOSAR се прилага едновременно инtrateкално и интравенозно в рамките на няколко дни, съществува повишен риск от токсичност.



гръбначния стълб. Все пак, при тежко животозострашаващо заболяване преценката за едновременната интратекална и интравенозна употреба на CYTOSAR се предоставя на лекуващия лекар.

Фокално засягане на ЦНС от левкемичния инфилтрат може да не се повлияе от интратекално прилагане на CYTOSAR и може да бъде по-успешно лекувано с лъчетерапия.

Употреба при деца

Подобна на употребата при възрастни.

4.3 Противопоказания

CYTOSAR (cytarabine) прах за инжекционен разтвор е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към лекарствения продукт.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

CYTOSAR прах за инжекционен разтвор следва да бъде използван само от лекари с опит в прилагането на химиотерапевтици за лечение на злокачествени заболявания.

По време на индукционният курс пациентите трябва да се лекуват в болнични заведения с лаборатория и поддържащи източници, достатъчни за мониториране на поносимостта на лекарството и за предпазване и поддържане на пациента, при който се е появила лекарствена токсичност. Основният токсичен ефект на CYTOSAR е костно-мозъчна супресия с левкопения, тромбоцитопения и анемия. По-малко значими прояви на токсичност са: гадене, повръщане, диария и коремна болка, улцерации в устната кухина и нарушена чернодробна функция.

За да прецени доколко лечението с CYTOSAR е подходящо лекарят трябва да съпостави възможната полза за пациента от лечението спрямо известните токсични прояви на това лекарство. Преди да направи тази преценка или да започне терапията, лекарят трябва да се запознае със следния текст.

CYTOSAR (cytarabine) прах за инжекционен разтвор е мощен костно-мозъчен супресор. Терапията трябва да се започва внимателно при пациенти с данни за предхождаща лекарство-индуцирана миелосупресия. Пациентите на лечение с това лекарство трябва да бъдат под непосредствено медицинско наблюдение и по време на индукционния курс всекидневно да бъдат изследвани левкоцитен и тромбоцитен брой. Костният мозък трябва да бъде изследван често след изчезване на бластите от периферната кръв. Трябва да са налице условия за лечение на усложненията от костно-мозъчната супресия, които могат да са и фатални (инфекции в резултат на гранулоцитопенията и намалените защитни сили на организма, както и кървене в резултат на тромбоцитопенията). Описан е един случай на анафилаксия с последващо развитие на остър кардиопулмонален и необходимост от ресусцитация. Това е станало веднага след интравенозно приложение на CYTOSAR.

След прилагане на режим с високи дози (2-3 g/m²) CYTOSAR е наблюдавана тежка и понякога фатална токсичност за ЦНС, гастроинтестиналния тракт и белия дроб (различна от наблюдаваната при използване на обичайните терапевтични схеми с CYTOSAR). Тези реакции включват: обратима корнеална токсичност и хеморагичен конюнктивит, които могат да бъдат предотвратени или намалени чрез профилактика с локално приложение на кортикостероидни капки за очи; церебрална и церебеларна дисфункция - обикновено обратими, включващи личностни промени, сомнолентност и кома; тежки гастроинтестинални улцерации, включително pneumatosis cystoides intestinalis, водеща до перитонит, сепсис и чернодробен абсцес; белодробен оток, увреждания на черния дроб с хипербилирубинемия, чревна некроза и некрозиращ колит. Двама пациенти, лекувани с обичайни дози CYTOSAR прах за инжекционен



разтвор и daunomycin развиха палпаторна болезненост на коремната стена (перитонит) и guaiac-положителен колит. И двамата се повлияха от консервативно лечение. И при двамата е имало неутропения и тромбоцитопения и са приемали много други лекарства. Двама пациенти-деца с остра миелобластна левкемия, на които е прилаган интратекално и интравенозно CYTOSAR в обичайни дози, в комбинация с други лекарства, развиха късна (забавена) прогресивна асцендентна парализа, в резултат на която единият от пациентите почина.

Рядко е описван тежък кожен обрив, водещ до десквамация. Пълна алоpecia се среща по-често при схеми с високи дози, отколкото при стандартните схеми на терапия с CYTOSAR. При използване на схеми с високи дози не използвайте разтворител, съдържащ бензилов алкохол. Този лекарствен продукт съдържа в разтворителя си бензилов алкохол (към опаковката от 1g няма приложен разтворител). Описани са случаи, при които бензиловият алкохол е причина за развитие на фатален "Gasping" синдром (тежък задух) при преждевременно родени бебета.

При интратекално приложение не използвайте разтворител, съдържащ бензилов алкохол. Много клиницисти приготвят разтвора с 0,9% натриев хлорид за инжекции без консервант и го употребяват веднага.

Описани са случаи на кардиомиопатия с последваща смърт след експериментална употреба на високи дози CYTOSAR и cyclophosphamide при подготовка за костно-мозъчна трансплантация. Този ефект може да зависи от схемата.

След експериментална терапия с високи дози CYTOSAR за лечение на рецидив на левкемия в едно болнично заведение при 16 от 72 пациенти е описан внезапен респираторен дистрес синдром (белодробно заболяване), бързо прогресиращ до белодробен оток с рентгенографски данни за изразена кардиомегалия. Един от тези случаи е бил с фатален изход.

Пациенти на терапия с CYTOSAR (cytarabine) прах за инжекционен разтвор трябва да бъдат стриктно мониторирани. Честите изследвания на левкоцитния и тромбоцитния брой и костния мозък са задължителни. Имайте предвид прекратяване или модифициране на терапията, когато в резултат на лекарствено индуцираната костно-мозъчна супресия тромбоцитният брой спадне под 50 000 или полиморфонуклеарните гранулоцити са под 1 000/mm³. Броят на формените елементи в периферната кръв може да продължи да спада след спиране на лекарството и да достигне най-ниските стойности след интервал от 12 до 24 дни след прекъсване на терапията. При наличие на показания започнете отново терапията при белези за костно-мозъчно възстановяване (след последователни костно-мозъчни изследвания). При пациенти, при които прилагането на лекарството е спряно до "нормализиране" на периферната кръвна картина, патологичните изменения могат да станат неконтролируеми.

Когато се прилагат бързо големи интравенозни дози, пациентите често имат гадене и може да продължат да повръщат няколко часа след инжекцията. Този проблем не е толкова тежък, когато лекарството се прилага като инфузия.

Човешкият черен дроб явно разгражда значителна част от прилаганата доза. В частност, при пациентите с бъбречни или чернодробни увреждания има по-голяма вероятност за прояви на ЦНС-токсичност след високи дози CYTOSAR. Използвайте лекарството внимателно и по възможност в по-ниски дози при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция.

При пациенти на лечение с CYTOSAR трябва периодично да се изследва костния мозък, чернодробната и бъбречната функции.



Както и другите цитостатици, CYTOSAR може да предизвика вторична хиперурикемия в резултат на бързото лизиране на злокачествени клетки. Клиницистът трябва да мониторира кръвните нива на пикочната киселина на пациентите и да има готовност да прилага поддържащи и фармакологични мерки, необходими за контролиране на този проблем.

При пациенти на лечение с CYTOSAR в комбинация с други лекарства е съобщаван остър панкреатит.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При пациенти на терапия с beta-acetyldigoxin и терапевтични схеми, съдържащи cyclophosphamide, vincristine и prednisone с или без CYTOSAR или procarbazine са наблюдавани обратими понижения на равновесните плазмени концентрации на digoxin и бъбречната екскреция на гликозиди.

Изглежда, че равновесните плазмени нива на digitoxin не се променят. Следователно, при пациенти на лечение с подобни схеми полихимиотерапия трябва да се мониторира плазмените нива на digoxin. Алтернатива при такива пациенти е употребата на digitoxin.

In vitro проучване за взаимодействието на gentamycin с cytarabine показва свързан с cytarabine антагонизъм по отношение на чувствителността на щамове на K. pneumoniae. Това проучване предполага, че при пациенти на cytarabine, които се лекуват с gentamycin за инфекция, причинена от K. pneumoniae, липсата на бърз терапевтичен отговор може да показва необходимост от преоценка на антибактериалната терапия.

Клинични данни при един пациент показват възможно инхибиране на ефекта на терапията с fluorocytosine от CYTOSAR прах за инжекционен разтвор. Това може да се дължи на възможно конкурентно инхибиране на неговия обратен захват.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност - категория С. Известно е, че CYTOSAR е тератогенен при някои животински видове. Това лекарство трябва да се употребява при пациентки, които са бременни или възнамеряват да забременяват, само след като добре се прецени потенциалната полза и потенциалния риск както за майката така и за детето. Пациентки в репродуктивна възраст трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване.

Преглед на литературата е показал 32 съобщени случая на употреба на CYTOSAR по време на бременност или като монотерапия, или в комбинация с други цитостатици:

Били са родени 18 нормални бебета. 4 от тях са били изложени на действието на лекарството по време на първото тримесечие на бременността. 5 бебета са били недоносени или с ниско телесно тегло при раждането. 12 от 18^{те} нормални бебета са били проследени до възраст, варираща между 6 седмици и 7 години, и не са показали отклонения. Едно видимо нормално бебе е починало на 90^{ия} ден от гастроентерит.

Описани са 2 случая на вродени аномалии, едното - с дефекти в дисталната част на горните и долните крайници, а другото - с аномалии на крайниците и ушите. И в двата случая излагането на действието на лекарството е било по време на първото тримесечие на бременността.

7 бебета са имали различни проблеми в неонаталния период, включващи панцитопения; преходно намаление на броя на левкоцитите, хематокрита и тромбоцитите; електролитни нарушения; преходна еозинофилия; един случай



повишено ниво на IgM и хиперпирексия, вероятно в резултат на сепсис. 6 от 7-те бебета са били и преждевременно родени. Детето с панцитопения е починало на 21-ия ден от сепсиса.

Аборти по медицински показания са били извършени при 5 от случаите. 4 фетуса са били външно нормални, но единият е имал увеличена слезка, а другият е имал хромозомна аномалия тризомия С в хорионната тъкан.

Поради потенциалния риск от възникване на аномалии при употреба на цитостатици, особено по време на първото тримесечие от бременността, пациентка, която е бременна или възнамерява да забременее, докато е на терапия с CYTOSAR, трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода и затова дали е разумно запазване на бременността. Има определен, но значително намален риск, ако терапията се започне по време на второто или третото тримесечие на бременността. Въпреки че пациентки, лекувани по време на трите тримесечия на бременността, са раждали нормални бебета препоръчително е проследяване на тези бебета.

Не е известно дали лекарството се екскретира в човешката кърма. Тъй като много лекарства се екскретират в човешката кърма и поради възможността за възникване на сериозни нежелани реакции от cytarabine при кърмачета, трябва да се реши дали да се преустанови кърменето или да се спре лекарството, като се прецени значението на лечението за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Очаквани реакции

Тъй като CYTOSAR (cytarabine) прах за инжекционен разтвор е костно-мозъчен супресор, в резултат на неговото прилагане може да се очаква поява на анемия, левкопения, тромбоцитопения, мегалобластозидизъм и намален брой ретикулоцити. Тежестта на тези реакции зависи от дозата и схемата на приложение. Могат да се очакват и клетъчни промени в морфологията на костния мозък и периферните натривки.

След 5-дневни непрекъснати инфузии или инжекционно прилагане на 50 mg/m² до 600 mg/m² намалението на левкоцитния брой показва бифазна крива. Независимо от първоначалния брой, нивото на дозировката или режима на приложение, налице е начален спад, който започва през първите 24 часа от приложението с минимални стойности на ден 7 до ден 9. Следва краткотрайно повишение на броя с пик около ден 12. Следва втори по-значителен спад, максимално изразен на ден 15-24. След това следва бързо покачване над изходните нива през следващите 10 дни. Намалението на тромбоцитния брой е забележимо след 5 дни с пиково потискане между ден 12 и ден 15. Следва бързо покачване на по-горните изходните нива през следващите 10 дни.

Инфекциозни усложнения

Вирусни, бактериални, микотични, паразитни или сапрофитни инфекции с различна локализация в тялото може да са свързани с употребата на CYTOSAR като монотерапия или в комбинация с други имunosупресивни лекарства след прилагане на имunosупресиращи дози, които увреждат клетъчния и хуморалния имунитет. Тези инфекции могат да са леки, но може също така да са тежки и в някои случаи - фатални.



Цитарабинов синдром

Castleberry е описал цитарабиновия синдром. Той се характеризира с треска, миалгия, костна болка, понякога гръдна болка, макулопапулозен обрив, конюнктивит и отпадналост. Той обикновено настъпва 6-12 часа след приложение на лекарството. Установено е, че кортикостероидите са от полза при лечението или предотвратяването на този синдром. Ако симптомите на този синдром се оценят като лечими, трябва да се обмисли приложението на кортикостероиди, както и продължаването на терапията с CYTOSAR.

Организмът като цяло:

Много чести: треска;

По-редки: сепсис, гръдна болка, коремна болка;

Гастроинтестинална система:

Много чести: анорексия, гадене, повръщане, диария, възпаление и улцерации по устната кухина и ануса. Гаденето и повръщането се срещат най-често след бърза интравенозна инжекция.

По-редки: възпалено и болезнено гърло, улцерации по хранопровода, езофагит;

Сърдечно-съдова система:

Много чести: тромбофлебит;

По-редки: перикардит, целулит на мястото на инжектиране;

Дихателна система:

По-редки: пневмония, недостиг на въздух;

Имунна система:

По-редки: анафилаксия (вж. предупреждения), алергичен оток;

Нервна система:

Много чести: главоболие;

По-редки: неврит, невротоксичност, замайване, неврит;

Хепато-билиарна система:

Много чести: нарушена чернодробна функция;

По-редки: жълтеница;

Отделителна система:

По-редки: задръжка на урина, нарушена бъбречна функция;

Кожа/кожни образувания:

Много чести: обрив;

По-редки: сърбеж, кожни улцерации, уртикария, поява на лунички, алопеция;

Специфични анализатори:

По-редки: конюнктивит (може да се появи с обрив).

Терапия с високи дози

Описани са случаи на тежка, понякога фатална токсичност, засягаща ЦНС, гастроинтестиналния тракт и белия дроб (различна от тази наблюдавана при конвенционални терапевтични схеми с CYTOSAR) след прилагане на високи дози (2-3 g/m²) CYTOSAR. Тези реакции включват обратима корнеална токсичност.



хеморагичен конюнктивит, които могат да бъдат предотвратени или намалени чрез профилактика с локално приложение на кортикостероидни капки за очи; нарушена функция на главния и малкия мозък, включително личностни промени, сомнолентност и кома, обикновено обратими; тежки гастроинтестинални улцерации, включително pneumatosis cystoides intestinalis, водеща до перитонит; сепсис и чернодробен абсцес; белодробен оток, чернодробно увреждане с хипербилирубинемия; чревна некроза; некротизиращ колит. Двама възрастни пациенти с остра нелимфобластна левкемия развиха периферна моторна и сензорна невропатии след консолидиращ курс с високи дози CYTOSAR, daunorubicin, asparaginase. Пациенти на лечение с високи дози CYTOSAR трябва да се наблюдават за невропатия, тъй като може да са необходими промени в схемата на дозиране с цел да се избегнат необратими неврологични нарушения.

Десет пациенти, лекувани експериментално със средни дози CYTOSAR (1g/m²) като монотерапия или в комбинация с други цитостатици (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16) са развили дифузен интерстициален пневмонит без ясна връзка с употребата на CYTOSAR.

Рядко са описвани случаи на тежък кожен обрив, водещ до десквамация. Пълната алопеция се среща по-често след терапия с високи дози, отколкото при стандартните програми за лечение с CYTOSAR. **При терапия с високи дози не използвайте разтворител, съдържащ бензилов алкохол.**

След прилагане на експериментално високи дози CYTOSAR и cyclophosphamide при подготовка за костно-мозъчна трансплантация са описани случаи на кардиомиопатия с последваща смърт. Това може да зависи от терапевтичната схема.

След използване на експериментално високи дози CYTOSAR за лечение на рецидивирала левкемия в едно болнично заведение при 16 от 72 пациенти е описан синдром на внезапен респираторен дистрес, бързо прогресиращ до белодробен оток и рентгенографски данни за изразена кардиомегалия. При един от пациентите изходът от този синдром е бил фатален.

4.9 Предозиране

Няма антидот при предозиране на CYTOSAR. Доза 4,5 g/m² приложена като интравенозна инфузия в продължение на 1 час на всеки 12 часа, общо 12 дози, е довела до неприемливо увеличение на необратимата токсичност за ЦНС и смърт.

5. Фармакологични данни

CYTOSAR (1-beta-D-arabinofuranosylcytosine) е синтетичен нуклеотид, който се различава от нормалните нуклеотиди, цитидин или дезоксицитидин, по заместените рибоза и дезоксирибоза с арабиноза.

5.1 Фармакодинамични свойства

Клетъчни култури

Cytarabine е цитотоксичен за широк спектър пролиферативни клетки в култури на бозайници.

Неговата активност е фазо-специфична и е основно насочена към клетките в S фаза, по време на синтезата на ДНК.

В допълнение, при определени условия той блокира преминаването на клетките от G фазата в S фазата. Докато механизмът на действие не бъде напълно изяснен, счита се, че cytarabine действа чрез инхибиране на ДНК полимеразата. Има данни за ограничено, но значимо включване на cytarabine както в ДНК, така и



Cytarabine предизвиква различни хромозомни увреждания, включващи откъсване на хроматиди и злокачествени трансформации при клетъчни култури на мишки.

Дезоксицитидин предпазва или отлага, но не отстранява цитотоксичния ефект на cytarabine. Cytarabine е показал антивирусна активност към клетките в култура, но това не е потвърдено в контролираните клинични проучвания за херпес зостер и варицела.

Чувствителност и клетъчна резистентност

Cytarabine се метаболизира от дезоксицитидин киназа и от други нуклеотидни кинази и се образува нуклеотид трифосфат, който е мощен инхибитор на ДНК полимеразата. Той се инактивира от пимиридин-нуклеозид-дезаминаза, която го трансформира в дериват на урацила, който не е цитотоксичен. Съотношението между нивата на киназата и дезаминазата се явява важен фактор в определянето на чувствителността или резистентността на клетките към cytarabine.

Фармакология при животни

При мишки cytarabine е доказано по-активен при тумори с високо ниво на пролиферация. Ефективността, свързана директно с терапевтичния режим, се оказва оптимална когато въвеждането, извършено с дози, които се повтарят на малки интервали или чрез продължителна инфузия, осигурява контакт на лекарството с максимален брой злокачествени клетки в S фаза. Най-добри резултати са постигнати, когато терапевтичните цикли са били променяни с достатъчно дълги периоди на почивка, за да се позволи адекватно възстановяване на изходното състояние.

5.2. Фармакокинетични свойства

Cytarabine се метаболизира бързо и е неактивен при перорален прием, т.к. само 20% от дозата се абсорбира в стомашно-чревния тракт. След бърза интравенозна инфузия на белязан cytarabine се наблюдава двуфазна крива на елиминиране, характеризираща се с фаза на начално разпределение с полуживот от около 10 минути, последвана от втора фаза на елиминиране с полуживот от 1-3 часа. След като разпределението приключи повече от 80% от радиоактивността в плазмата може да бъде отдадено на 1-beta-D-arabinofuranosyluracil (ara-U), неактивен метаболит. В рамките на 24 часа около 80% от въведената радиоактивност се открива в урината, където 50% от нея се екскретира под формата на ara-U.

Сравнително постоянни плазмени нива могат да бъдат постигнати чрез продължителна интравенозна инфузия. Плазмените пикове на радиоактивност се достигат 20-60 минути след интрамускулно или подкожно приложение на белязан cytarabine и са значително по-ниски от тези, получени след интравенозно приложение.

След еднократно интравенозно въвеждане нивата на cytarabine в гръбначно-мозъчната течност са по-ниски от тези в плазмата. Въпреки това, при един пациент е наблюдавана концентрация в гръбначно-мозъчната течност равна на 40% от плазмената концентрация при достигане на равновесни концентрации след два часа продължителна интравенозна инфузия. След интратекално приложение средният полуживот е около два часа следва основния модел. Поради ниското ниво на дезаминаза в гръбначно-мозъчната течност там има малко преобразуване до ara-U.

Имуносупресивно действие

Cytarabine може да спре имунния отговор при човек с малка или никаква токсичност. Демонстрирано е, че има супресия както на първичния така и на вторичния отговор на антителата спрямо тетаничния токсин и E.coli антиген VI. Cytarabine е показал способност да инхибира клетъчно-медиирани имунни отговори като забавяне на



свръхчувствителност към dinitrochlorobenzene. От друга страна, той не е показал никакъв ефект в случай на вече налични реакции на забавена свръхчувствителност.

5 дни след интензивно лечение с cytarabine е наблюдавана супресия на имунния отговор, демонстрирана чрез следните параметри: преминаване на макрофагите в кожните отвори; реагиране на циркулиращите антитела спрямо първична антигенна стимулация; лимфоцитна бластогенеза с фитохемаглутинин.

Няколко дни след спиране на терапията е имало бързо връщане към норма.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета

Cytarabine е предизвиквал значими хромозомни увреждания, включително хромозомно счупване. Описани са също и случаи на малигнена трансформация на клетки на гризачи в култури.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Всяка ампула с разтворител съдържа бензилов алкохол и вода за инжекции.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Съвместимост

Cytarabine е съвместим със следните лекарства, в дадените концентрации, в 5% воден разтвор на декстроза в продължение на 8 часа: cytarabine 0,8 mg/ml и cephalothin sodium 1,0 mg/ml; cytarabine 0,4 mg/ml и prednisolone sodium phosphate 0,2 mg/ml, cytarabine 16 mcg/ml и Vincristin sulfate 4 mcg/ml.

Несъвместимост

Известно е, че CYTOSAR е физически несъвместим с heparin, insulin, methotrexate, 5-fluorouracil, пеницилини, напр. oxacillin и penicillin G, и SOLU-MEDROL (methylprednisolone).

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Проучвания върху физическата и химическата стабилност на CYTOSAR показват, че cytarabine е стабилен в продължение на 7 дни при стайна температура, когато е приготвен разтвор с концентрация 0,5 mg/ml в стъклени бутилки и пластмасови сакове за интравенозна приложение с: вода за инжекции; 5% инжекционен разтвор на декстроза; и 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид.

Ако се приготви разтвор на cytarabine по горния начин до получаване на концентрация 8-32 mg/ml в стъклени бутилки и пластмасови сакове за интравенозно приложение, той е стабилен в продължение на 7 дни при стайна температура, 20°C и 4°C в 5% декстроза инжекционен разтвор; 5% декстроза в 0,2% натриев хлорид инжекционен разтвор; и 0,9% натриев хлорид инжекционен разтвор.



Cytarabine е стабилен при стайна температура в концентрация 2 mg/ml при наличие на KCl, еквивалентен на 50 meq/500 ml в 5% воден разтвор на декстроза и 0,9% натриев хлорид до 8 дни.

Cytarabine е стабилен също при стайна температура и в хладилник (8°C) в концентрация 0,2-1,0 mg/ml в присъствие на натриев бикарбонат, еквивалентен на 50 meq/L в 5% воден разтвор на декстроза или 5% декстроза в 0,2% натриев хлорид в продължение на 7 дни в стъклени бутилки Travenol или сакове Viaflex.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Флакон с прах и ампула с разтворител за инжекционен разтвор от 100 mg или 500 mg, поставени в картонена кутия.

Флакон с прах за инжекционен разтвор от 1 g, поставен в картонена кутия.

6.6 Препоръки при употреба

Вж. раздел 6.2 и 6.4.

7. Притежател на разрешението за употреба

Pharmacia Enterprises S.A.
Circuit de la Foire Internationale
Luxembourg

8. Регистрационен номер

Cytosar 100 mg powd. Inj. + solv.:
Cytosar 500 mg powd. Inj. + solv.:
Cytosar 1 g powd. Inj.:

9. Дата на първо разрешаване за употреба

23.02.1993

10. Дата на (частична) актуализация на текста

10/2003

