

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alexan® sol. inj. 50 mg/ml – 10 ml, - 20ml, 40 ml.

Алексан инжекционен разтвор 50 mg/ml – 10 ml, - 20ml, 40 ml.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 50 mg Cytarabine

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор. Чист и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Cytarabine може да се използва самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтици при възрастни и деца, при:

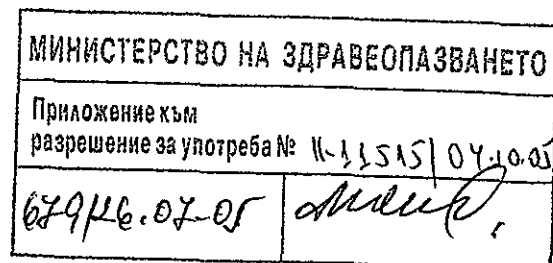
- остра миелоидна левкемия (AML);
- остра лимфобластна левкемия (ALL);
- хронична миелоидна левкемия (CML);
- неходжкинови лимфомии със средна и висока злокачественост (като лимфобластен неходжкинов лимфом и Burkitt-тип неходжкинов лимфом);
- профилактика и лечение на левкозни инфилтрати в централната нервна система. Cytarabine може да се прилага интратекално в комбинация с Methotrexate и кортикостероиди.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Cytarabine трябва да се прилага само в специализирани клиники от лекари-специалисти в химиотерапията на злокачествени заболявания.

Приложен орално, Cytarabine е неактивен. Дозата и начина на приложение зависят от схемата на лечение.

Преди началото на химиотерапията, лекарят трябва да се осведоми за възможните нежелани реакции, предпазните мерки при употребата и противопоказанията.



Cytarabine се прилага самостоятелно или в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти, или в някой случай с кортикостероиди.

Възможно е да се дадат само общи препоръки, тъй като при лечение на левкемия се използва комбинация от цитотоксични лекарствени продукти (2-5). Да се направи справка със съответната литература по отношение на различните терапевтични схеми.

Alexan може се прилага както венозно (посредством инфузия или инжекция), така и подкожно. За приготвяне на инфузионен разтвор, Alexan може да се прибави към 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5%-ен разтвор на глюкоза.

Бързата интравенозна инфузия на Cytarabine се понася по-добре в сравнение с продължителна инфузия на същата доза. Това е свързано с бързата инактивация на лекарствения продукт и като резултат от бързото приложение, недостатъчното излагане на нормални и неопластични клетки на значителни количества от продукта.

Дозирание

Индукция на ремисия

Конвенционалните дози за индукция на ремисия са от 100 до 200 mg Cytarabine/m² телесна повърхност дневно, приложени в повечето случаи като непрекъсната венозна инфузия или инфузия на бърза капка за период от 5 до 10 дни.

Продължителността на лечението зависи от клиничните и морфологичните резултати (костен мозък). Пациентът може да бъде лекуван или в продължение на 7 дни, с последващ интервал от 7-9 дни без лечение до настъпване на ремисия в костния мозък, след което лечебните цикли (често ограничени) могат да продължат до появата на ремисия или токсичност, или лечението може да бъде продължено до настъпване на хипоплазия на костния мозък, което трябва да се счита за ниво на поносимост.

Преди повтаряне на лечебните цикли (често пъти ограничени), трябва да се осигури интервал най-малко от 14 дни без лечение или още по-добре, време до възстановяване на костния мозък.

Поддържане на ремисия

Дозите за поддържане на ремисия обикновено са от 70 до 200 mg Cytarabine/m² телесна повърхност дневно, като струйна венозна инжекция или подкожна инжекция веднъж дневно в продължение на 5 дни с интервал от 4 седмици, или веднъж седмично.

Терапия на неходжкинови лимфони

Терапия при възрастни



При лечение на неходжкинови лимфони се използват подходящи полихимиотерапевтични програми, например режима PROMACE-CYTABOM. Дозата Cytarabine е 300 mg/m^2 телесна повърхност на 8-я ден от съответния терапевтичен цикъл.

Терапия при деца

Употребата на Cytarabine, при лечение на неходжкинови лимфони при деца, зависи от стадия на заболяването и хистологичния тип. Cytarabine се прилага в различни лечебни протоколи, съответно в различни дози. Следващите по-долу протоколи и дози са подбор от комбинирани терапии, които се считат за ефективни според настоящите научни данни. Подробности могат да се намерят в съответната медицинска литература.

$150 \text{ mg Cytarabine/m}^2$ телесна повърхност като едночасова венозна инфузия през 12 часа в дните 4 и 5 от терапевтичния сегмент, наименуван "част А" или "част АА" в протокола (общо 4 интравенозни инфузии); в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти (BFM протоколи за В-клетъчни лимфони в стадий II и III или стадий IV).

$75 \text{ mg Cytarabine/m}^2$ телесна повърхност в дните 31 до 34, 38 до 41, 45 до 48 и 52 до 55 от въвеждащата терапия; в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти (BFM протоколи за не-В-клетъчни лимфони в стадий I и II).

Терапия с високи дози

Терапия с високи дози се провежда обикновено с 1 до 3 g Cytarabine/ m^2 телесна повърхност като венозна инфузия с продължителност 1 до 3 часа на интервали от 12 часа, в продължение на 4 до 6 дни.

Лечение на левкозни инфилтрати в централната нервна система

Инtrateкален начин на приложение

Обичайната доза варира от 5 до $75 \text{ mg Cytarabine/m}^2$ телесна повърхност.

Дозата и дозовите интервали варират според съответната схема. Най-често се използва доза от $30 \text{ mg Cytarabine/m}^2$ телесна повърхност веднъж на всеки 4 дни, докато цереброспиналната течност не съдържа повече повишен брой злокачествени клетки.

При необходимост от разреждане на разтвора, при инtrateкално приложение трябва да се използва 0,9% разтвор на натриев хлорид **без** наличие на консерванти в него.

4.3. Противопоказания

Cytarabine не трябва да прилага при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, който може да индуцира потискане на костно-мозъчната функция, освен ако има преценка на лекаря, лечението с Cytarabine не е жизненоважно.



Свърхчувствителност към Cytarabine или някоя от съставките на лекарствения продукт.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Alexan® трябва да се прилага само от лекари-специалисти, с опит в химиотерапията на злокачествени заболявания.

Alexan® е цитотоксичен лекарствен продукт. Пациентите, лекувани с Alexan, трябва да бъдат под лекарски контрол.

Бързите интравенозни дози Cytarabine се понасят по-добре от гастроинтестиналния тракт, в сравнение с бавната интравенозна инфузия.

При пациенти с чернодробни заболявания, лекарственият продукт трябва да се прилага с повишено внимание и в ниски дози поради разпадането му предимно в черния дроб.

Cytarabine не трябва да се прилага при пациенти с остри и/или сериозни инфекции.

По време на и най-малко шест месеца след лечението с Alexan® трябва да се предприемат строги контрацептивни мерки както при мъжете, така и при жените.

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на излагане по време на работа с продукта. Възможно е незначително възпаление на очите. Повторен или продължителен контакт на продукта с кожата може да причини възпаление. При контакт с кожата, участъкът трябва да се изплакне с обилно количество вода и сапун.

При пациенти с остра левкемия, лечението с Alexan® неизбежно завършва с по-малка или по-сериозна, но временна, костно-мозъчна депресия. Необходимо е проследяване на броя на тромбоцитите и гранулоцитите, с цел определяне на поддържащо лечение, ако такова е необходимо. Резултатът от лечението се определя чрез измерване на броя на левкемичните бластни клетки в кръвта и костния мозък.

Необходимо е редовно провеждане на бъбречни и чернодробни тестове.

Cytarabine може да доведе до повишаване на пикочната киселина в кръвта като резултат от разрушаване на неопластични клетки. Препоръчва се редовно мониториране на нивата на пикочна киселина в кръвта. При пациенти с голям брой бластни клетки или големи туморни маси (неходжкинови лимфоми), се препоръчва профилактика на хиперурикемията. За овладяване на хиперурикемията трябва да се предприемат съответни поддържащи и фармакологични терапевтични мерки.



В допълнение към очакваната хематологична токсичност, са описани също така случаи на сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции върху ЦНС, гастроинтестиналния тракт и белите дробове.

Особено внимание се изисква към пациенти с гастроинтестинални язви или пациенти претърпели оперативна намеса, при появата на индикации за кръвоизлив. Ако е необходимо, трябва да се приложи трансфузия на тромбоцити.

При прилагане на високи дози Cytarabine, токсичността на продукта може да бъде много по-висока, в сравнение с токсичността му при използване на нормални дози и може да включва церебеларна и церебрална токсичност, конюнктивит (пациентът трябва да използва стероидни капки за очи по време на терапията), корнеален кератит, екзантема, хипербилирубинемия, чернодробни нарушения, гастроинтестинална перфорация, панкреатит, белодробен едем, перикардит и тампонада.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Комбиниране на Alexan® с други онколитици, миелосупресивни лекарствени продукти или лъчелечение, може в някои случаи да намали имunosупресивното действие на тези лекарствени продукти. Възможно е приспособяване на дозата. Cytarabine често се прилага в комбинация с други лекарствени продукти.

При комбиниране на дигоксин с химиотерапевтици (включително Cytarabine) е възможно да настъпи намаляване на абсорбцията на дигоксин, което най-вероятно зависи от временното увреждане на лигавицата. Препоръчва се проследяване на плазмените нива на дигоксин.

При *in vitro* проучване е установено, че Cytarabine неутрализира въздействието на Gentamicin срещу *Klebsiella pneumoniae*.

Alexan® не трябва да се прилага с Methotrexate и 5-Fluorouracil.

Комбинирането на Fluorocytosine с Cytarabine може да доведе до намаляване на ефикасността на Fluorocytosine.

4.6. Бременност и кърмене

Cytarabine може да се прилага по време на бременност само при стриктни показания и в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск от лечението. При използване на лекарствения продукт по време на бременност трябва да се прецени потенциалния риск спрямо плода. Проучвания при животни са показали, че Cytarabine притежава тератогенен и ембриотоксичен ефект (виж раздел 5.3.).

По време на и най-малко шест месеца след лечението с Cytarabine, трябва да се взимат строги контрацептивни мерки както при мъжете, така и при жените.



Кърмене

Не е установено дали Cytarabine преминава в майчиното мляко. Подобно да други лекарствени продукти, които се отделят с майчиното мляко, Cytarabine може да причини сериозни нежелани реакции у кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Alexan®.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cytarabine не оказва въздействие върху психомоторната работа. Въпреки това, при пациенти, подложени на химиотерапия, се наблюдава намалена способност за шофиране и работа с машини. Препоръчва се пациентите да избягват този тип дейности.

При пациенти, при които са наблюдавани повръщане, виене на свят и очни смущения не се препоръчва да шофират и работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции на Cytarabine са дозозависими. Най-често се наблюдават гастроинтестинални смущения и миелосупресия.

Кръв и лимфна система

Често: анемия, мегалобластоза, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, кървене.

Нечесто: сепсис, имуносупресия.

Смущения от страна на имунната система

Много често: цитарабинов синдром (Ага-С) - наблюдава се втрисане, миалгия, болка в костите, понякога болка в гърдите, екзантема, конюнктивит и гадене. Тези симптоми обикновено възникват 6 до 12 часа след началото на терапията. За профилактика и лечение могат да се използват кортикостероиди. Миелосупресията може да бъде тежка и продължителна.

Нечесто: алергичен едем, анафилаксия. Докладвано е за един случай на анафилаксия непосредствено след интравенозно приложение на Cytarabine, който е завършил с кардиопулмонарен арест и прием в реанимация.

Нервна система

Смущения от страна на централната нервна система се наблюдават при интратекално приложение на Cytarabine; при интратекално приложение на високи дози Cytarabine; при комбинирано приложение на Cytarabine с лъчелечение или интратекално приложение на Methotrexate; при интратекално приложение на лекарствения продукт през кратки интервали, или при интратекално приложение на дози над 30 mg/m².



Alexan® 50 mg/ml

Често: при прилагане на високи дози се наблюдава церебеларна или церебрална токсичност с намаление на съзнанието, смущения в говора, нистагъм, гърчове, главоболие, виене на свят, неврит.

Нечесто: параплегия при интратекално приложение.

Много рядко: при интратекално приложение на Cytarabine са описани отделни случаи на некротизираща левкоенцефалопатия, параплегия и квадриплегия.

Очни смущения

Често: обратим хеморагичен конюнктивит (фотофобия, парене, оптични смущения, интензивно сълзене), кератит. При хеморагичен конюнктивит се препоръчва, като профилактична мярка, използване на локални кортикостероиди.

Много рядко: описан е случай на ослепяване след интратекално приложение на Cytarabine.

Сърдечно-съдова система

Нечесто: перикардит, болка в гърдите.

Много рядко: аритмия. Описан е случай на кардиомиопатия след терапия с Cytarabine.

Дихателни, торакални и медиастинални смущения

Нечесто: пневмония, диспнея, възпаление на гърлото, интерстициална пневмония, синдром на внезапна респираторна недостатъчност, прогресиращ в белодробен едем.

Гастроинтестинални смущения

При инфузионно приложение на Cytarabine, нежеланите лекарствени реакции върху гастроинтестиналния тракт се редуцират.

Често: мукозит, стоматит, анорексия, дисфагия, стомашни болки, гадене, повръщане, диария, орално/анално възпаление или язви.

Нечесто: езофагит, езофагиална улцерация, пневматозис, интестинални цисти, некротиращ колит, гастроинтестинална перфорация, гадене, повръщане след интратекално приложение.

Хепато-билиарни смущения

Често: чернодробни нарушения с увеличение на ензимните стойности.

Нечесто: жълтеница.



Alexan® 50 mg/ml

Увреждания на кожата и подкожната тъкан

Често: еритема, булозис, уртикария, васкулит, алопеция, които са обратими.

Нечесто: лентиго, целулит на мястото на инжектиране, кожни язви, пруритус, пареща болка по дланите на ръцете и стъпалата.

Много рядко: неутрофилен екринен хидраденит.

Смущения от страна на скелетно-мускулната система, съединителната тъкан и костите

Нечесто: миалгия, артралгия.

Много рядко: описана е рабдомиолиза.

Бъбречни и уринарни смущения

Нечесто се наблюдават бъбречни смущения и задържане на урина.

Общи смущения и смущения на мястото на приложение

Често: втрисане, тромбофлебит на мястото на приложение, хиперурикемия.

Нечесто: втрисане след интратекално приложение.

4.9. Предозиране

В случай на предозиране, терапията трябва незабавно да се прекрати и да се проведе лечение на последващата костно-мозъчна депресия, включително цялостно кръвопреливане или преливане на тромбоцити, и антибиотично лечение.

В случай на предозиране при интратекално приложение, незабавно трябва да се започне подмяна на цереброспиналната течност с изотоничен физиологичен разтвор.

Cytarabine може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.0. Терапевтична класификация

Антиметаболит (аналог на пиримидин).

ATC code: L01B C 01

5.1. Фармакодинамични свойства



Активната съставка на Alexan е Cytarabine, който е антимераболит от групата на пиримидиновите антагонисти. Cytarabine е клетъчно специфичен антинеопластичен агент, въздействаващ на клетките по време на S-фазата на клетъчното деление. В клетките Cytarabine се превръща в активния метаболит цитарабин-5' трифосфат (ara-CTP). Все още не е изяснен точният механизъм на действие, но е доказано, че ara-CTP преди всичко потиска ДНК-полимеразата. Инкорпорирането на Cytarabine в ДНК и РНК също допринася за цитарабиновата цитотоксичност. Cytarabine е цитотоксичен в култура към голям брой пролифериращи клетки от бозайници.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приложен орално, Cytarabine е неефективен поради бързия му метаболизъм. Малко от 20% от приложената орално доза се абсорбира в гастроинтестиналния тракт.

При непрекъснато интравенозно приложение се достигат постоянни плазмени нива.

При подкожно или интрамускулно приложение на Cytarabine, пиковите плазмени нива се достигат приблизително от 20 до 60 минути след приложението, които обаче плазмени нива са значително по-ниски от тези при интравенозно приложение.

При прилагане на идентични дози, серумните плазмени нива на Cytarabine варират значително при различните пациенти. Някои проучвания сочат, че тази вариативност може да се свърже с клиничния отговор: високите серумни нива гарантират най-добрата възможност за хематологични ремисии.

Разпределение

Cytarabine притежава разпределителен обем от 0,7 l/kg. За профилактика и лечение на левкозни инфилтрати в централната нервна система, Cytarabine трябва да се прилага интратекално поради факта, че при интравенозно приложение ограничено количество от продукта преминава през кръвно-мозъчната бариера. Интратекалното приложение на Cytarabine завършва с изключително ниски плазмени нива.

Метаболизъм

Cytarabine се фосфорилира от дезоксицитидинкиназа и други нуклеотидази до активната си форма cytarabine-5' triphosphate в левкемичните бластни клетки и здравите костномозъчни клетки. Метаболизмът на Cytarabine посредством цитидиндеаминаза до неактивното съединение урациларабинозид (1-beta-D-arabinofuranosyluracil) се осъществява основно в черния дроб, малка степен в други органи и кръвта.



Alexan® 50 mg/ml

Приема се, че балансът между киназните и деаминазните нива може да формира важен фактор в определянето на това дали клетката е чувствителна или резистентна към Cytarabine.

Свързване с протеини

Свързването с плазмените протеини е ниско (13.3%), с концентрации от 0.005-1 mg/l.

Екскреция

При бърза интравенозна инфузия се наблюдава бифазно елиминиране от кръвта, с първоначален полуживот около 10 минути, последван от втора фаза на по-бавно елиминиране с полуживот 1-3 часа.

През първите 24 часа, приблизително 80% от приложението Cytarabine се открива в урината, като 90% от него е под форма на неактивен метаболит и 10% като непроменен Cytarabine.

Поради минималната дезаминазна активност в цереброспиналната течност, Cytarabine има полуживот в ЦНС 3-3,5 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследвания при бременни бозайници по време на органогенезиса показват, че Cytarabine е генотоксичен (*in vivo* и *in vitro*), както също ембриотоксичен и тератогенен.

Докладвано е също, че Cytarabine причинява увреждания на развиващия се мозък при новородени бозайници (период еквивалентен на третото тримесечие при хора), както също повишава честотата на абнормалната сперматоза при мишки (*in vivo*).

Cytarabine е канцерогенен при животни.

Трябва да се вземе под внимание възможността от поява на подобни нежелани реакции при хора при определяне перспективите на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium lactate
Lactic acid
Water for injections

6.2. Несъвместимости

Cytarabine е несъвместим с Heparin, Insulin, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Nafcillin, Oxacillin, Benzylpenicillin и Methylprednisolone sodium succinate.



6.3. Срок на годност

3 години.

Доказана е химическа и физическа стабилност след разреждане с 0,9% разтвор на натриев хлорид и 5%-ен разтвор на глюкоза в продължение на 4 дни при температура 2-8°C и за 24 часа при температура по-ниска от 25°C.

В случай, че разреждането не е извършено при валидирани асептични условия, съхранението на продукта трябва да бъде ограничено до 24 часа при 2-8°C или максимум до 12 часа при температура по-ниска от 25°C.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

500 mg/10ml (кутия с 1, 5, 10 флакона)

1000 mg/20 ml (кутия с 1, 5, 10 флакона)

2000 mg/40ml (кутия с 1, 5, 10 флакона)

6.6. Инструкции при употреба

При приготвяна на инфузионен разтвор, Alexan® трябва да се разрези с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5%-ен разтвор на глюкоза.

Съвместимостта на Alexan® с 0,9% разтвор на натриев хлорид и 5%-ен разтвор на глюкоза е проучвана при концентрации от 0,2-3,2 mg/ml с PVC инфузия, PE инфузионни флакони и перфузионни помпи.

При интратекално приложение трябва да се използва за разреждане 0,9% разтвор на натриев хлорид без консерванти.

При контакт на Cytarabine с кожата, засегнатият участък трябва да се измие с обилно количество вода и сапун. При контакт на Cytarabine с очите, следва изключително внимателно изплакване с обилно количество вода и незабавно да се потърси консултация с лекар-специалист.

Бременни не трябва да боравят с Cytarabine.

Всички материали, използвани за прилагане на лекарствения продукт или за почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат унищожени в съгласие с правилата за работа със цитотоксични лекарствени продукти.

При разливане или изтичане на разтвор върху работни плотове, повърхности трябва да бъде третирана с 5% разтвор на натриев хипохлорид.



Alexan® 50 mg/ml

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2004.

