

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alexan 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg cytarabinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 1,28 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok, prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Alexan je indikován v běžných dávkách k dosažení remise a/nebo k udržovací terapii

- akutní nelymfoblastické leukemie
- akutní lymfoblastické leukemie
- akutní myeloidní leukemie
- intratekální profylaxi a terapii leukemických infiltrací centrálního nervového systému
- difuzního velkobuněčného B-lymfomu.

Terapie vysokými dávkami

- refrakterní akutní nelymfoblastická leukemie
- refrakterní akutní lymfoblastická leukemie
- blastická krize chronické myeloidní leukemie
- rekurence akutní leukemie
- leukemie se zvláštním rizikem, sekundární leukemie po předcházející chemoterapii a/nebo ozařování, manifestní leukemie po transformaci preleukemií
- konsolidace remise akutní nelymfocytární leukemie u osob pod 60 let
- refrakterní nonhodgkinské lymfomy.

Cytarabin může být podán intratekálně samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem a kortikosteroidy k profylaxi a léčbě leukemie v centrálním nervovém systému.

4.2 Dávkování a způsob podání

Cytarabin musí být předepsán lékařem se zkušenostmi s léčbou cytostatiky (hematolog, onkolog) a musí být podáván na specializovaném klinickém pracovišti s dostatečnými možnostmi podpůrné léčby.

Cytarabin může být podáván v monoterapii, ale většinou se používá v kombinaci s jinými cytotoxickými léčivými.

Nesměji se používat žádná ředidla obsahující konzervační látky, zejména v případě intratekálního podání, terapie vysokými dávkami.

Při přípravě infuze má být k ředění použit roztok 0,9% chloridu sodného nebo 5% glukózu.

Pacienti tolerují vyšší celkové dávky, pokud je jim léčivo podáno rychlou intravenózní infuzí v porovnání s pomalou infuzí. Tato skutečnost je dána rychlou inaktivací léčiva a krátkou expozicí citlivých zdravých a nádorových buněk na vyšší hladiny po rychlé aplikaci. Vypadá to, že zdravé a nádorové buňky reagují podobným způsobem na výše uvedené způsoby podání, přičemž pro žádný z těchto způsobů nebyl prokázán nesporný klinický přínos.

Schéma a způsob podání závisí na zvolené terapii. Cytarabin je možné podávat intravenózní infuzí (rychlou či pomalou) nebo intravenózní injekcí, subkutánně nebo intratekálně.

Dávkování

Dosažení remise

Obvyklé dávky k dosažení remise jsou 100 až 200 mg cytarabinu/m² tělesného povrchu (BSA) denně většinou podávané kontinuální intravenózní infuzí nebo rychlou infuzí (infuze trvající zhruba 1 hodinu) po dobu 5 až 10 dnů.

Délka a frekvence léčby je závislá na klinických a morfologických výsledcích (funkce kostní dřeně).

Udržení remise

Obvyklé dávky pro udržovací terapii jsou většinou 70 až 200 mg cytarabinu/m² BSA denně podávané rychlou intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí každý den po dobu 5 dnů během 4týdenního cyklu nebo 1x týdně.

Terapie nonhodgkinských lymfomů

Dospělí

Při této indikaci se používá polychemoterapie.

Pediatrická populace

Použití cytarabinu u nonhodgkinských lymfomů u dětí závisí na stadiu onemocnění a jeho histologickém typu. Používají se různé léčebné protokoly (např. BFM-protokol) a různá dávkování. Podrobnosti je možno najít v odborné lékařské literatuře.

Terapie vysokými dávkami

Terapie vysokými dávkami většinou zahrnuje dávky od 1 do 3 g cytarabinu/m² BSA ve formě intravenózní infuze po dobu 1-3 hodin ve 12 hodinovém intervalu po dobu 4-6 dnů.

Intratekální podání

Obvykle podávané dávky se pohybují v rozmezí 5 mg až 75 mg na m² BSA.

Podání, frekvence a dávka se liší dle léčebného režimu. Nejčastěji používaná dávka je 30 mg/m² jednou za 4 dny podávaná, dokud mozkomíšní mok obsahuje zvýšené množství nádorových buněk.

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin lék používejte opatrně, případně ve snížené dávce.

Starší pacienti

U pacientů starších 60 let lze léčbu vysokými dávkami podávat pouze po pečlivém zvážení poměru rizik a přínosů.

Je-li nutné roztok před podáním zředit, pak musí být pro intratekální podání použit pouze 0,9% NaCl bez konzervačních přísad.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anemie, leukopenie a trombocytopenie nemaligní etiologie (např. aplazie kostní dřeně); ledaže by lékař rozhodl, že taková léčba nabízí pacientovi nejnadějnější alternativu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Cytarabin silně utlumuje kostní dřeň. U pacientů s preexistujícím útlumem kostní dřeně navozeným léky je nutno léčbu zahajovat opatrně. Pacienti léčení tímto přípravkem musí být pod pečlivým lékařským dohledem, přičemž během zahajování léčby se u nich musí každý den stanovovat počty leukocytů a trombocytů. Po vymizení blastů z periferní krve se musí často provádět vyšetření kostní dřeně.

Ke zvládnutí komplikací, případně fatálních, útlumu kostní dřeně (infekce v důsledku granulocytopenie a jiných narušení obranyschopnosti těla a krvácení v důsledku trombocytopenie) je nutno mít k dispozici odpovídající zařízení.

U některých experimentálních schémata dávek cytarabinu byly hlášeny závažné a někdy fatální toxicity vůči CNS, gastrointestinálnímu traktu a plicím (odlišné od toxicit pozorovaných při konvenčních léčebných režimech cytarabinu). Tyto reakce zahrnují reverzibilní korneální toxicitu; cerebrální a cerebelární dysfunkci, obvykle reverzibilní; ospalost; záchvaty křečí; těžké gastrointestinální ulcerace, včetně pneumatisis cystoides intestinalis, vedoucí k peritonitidě; sepsi a jaterní absces a edém plic.

Pacienti léčení cytarabinem musí být pečlivě sledováni. Častá stanovení počtu trombocytů a leukocytů jsou povinnosti.

Léčbu odložte nebo změňte, pokud lékem navozený útlum kostní dřeně vedl k počtu trombocytů pod 50 000 nebo k počtu polymorfonukleárů pod 1 000/mm³. Počty vytvářených elementů v periferní krvi mohou po ukončení podávání léku nadále klesat a dosahovat nejnižších hodnot 5 až 7 dní po vysazení léku. Pokud je to indikováno, léčbu obnovte poté, co se objeví definitivní známky obnovy činnosti kostní dřeně (po opakovaných testech kostní dřeně). Pacienti, u nichž se lék vysadí až do normalizace hodnot v periferní krvi, nemusí kontroly podstupovat.

U dospělých pacientů s akutní nelymfocytární leukemií se po konsolidaci vysokými dávkami cytarabinu, daunorubicinu a asparaginázy objevily periferní motorické a senzorycké neuropatie. Pacienty léčené vysokými dávkami cytarabinu je nutno sledovat ohledně neuropatií, protože může být nutné změnit dávkovací schéma, aby se zabránilo vzniku ireverzibilních neurologických poruch.

Po vysokodávkových schématech léčby cytarabinem se objevila závažná a někdy fatální plicní toxicita, syndrom dechové tísně dospělých a plicní edém.

Pokud se intravenózní dávky podávají rychle, často u pacientů dojde k nauze, přičemž poté mohou několik hodin zvracet. Závažnost tohoto problému má sklon se snižovat, pokud se lék infunduje.

U pacientů léčených obvyklými dávkami cytarabinu v kombinaci s jinými léčivými bylo hlášeno abdominální napětí (peritonitida) a kolitida s pozitivním guajakovým testem, se současnou neutropenií a trombocytopenií. Pacienti reagovali na neoperační léčbu.

Během léčby cytarabinem je nutno sledovat jak jaterní, tak renální funkce. Pacientům se stávajícím poškozením jater se cytarabin smí podávat pouze s nejvyšší opatrností.

U pacientů léčených cytarabinem je nutno pravidelně provádět testy kostní dřeně, jaterních a renálních funkcí.

Stejně jako jiné cytotoxické léky může cytarabin vyvolat hyperurikemii v důsledku rychlého rozpadu neoplastických buněk. Lékař musí pacientovy hladiny kyseliny močové v krvi sledovat a musí být připraven

k takovým podpůrným a farmakologickým opatřením, jaká mohou být ke zvládnutí tohoto problému potřebná.

Vysoká dávka: riziko nežádoucích účinků postihujících CNS je vyšší u pacientů, jejichž CNS již byla léčena intratekální chemoterapií nebo ozařováním.

Imunosupresivní účinky/zvýšená citlivost k infekcím

Podání živých nebo oslabených vakcín pacientům s imunitou oslabenou chemoterapeutiky, včetně cytarabinu, může vést k závažným nebo fatálním infekcím. Vakcinaci živou vakcínou je nutno se u pacientů léčených cytarabinem vyhnout. Lze podávat usmrcené nebo inaktivované vakcíny; nicméně odpověď na tyto vakcíny může být oslabena.

Po experimentální léčbě cytarabinem ve vysokých dávkách v kombinaci s cyklofosfamidem použité při přípravě na transplantaci kostní dřeně byly hlášeny případy kardiomyopatie vedoucí k úmrtí.

S podáváním cytarabinu samotného nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy po imunosupresivních dávkách, které mají vliv na buněčnou nebo humorální imunitu, mohou být spojeny virové, bakteriální, mykotické nebo saprofytické infekce, a to v jakékoli části těla. Tyto infekce mohou být lehké, ale i těžké, a někdy fatální.

Cytarabin má mutagenní a kancerogenní účinky u zvířat. Možnost těchto účinků má být zvažena při navrhování dlouhodobé terapie.

Pediatrická populace

U dětí s AML byla po intratekálním a intravenózním podání cytarabinu v obvyklých dávkách v kombinaci s jinými léčivy hlášena pozdní progresivní vzestupná paralýza vedoucí k úmrtí.

Tento léčivý přípravek při maximální dávce 3 g/m² obsahuje (při ploše povrchu těla 2 m²) 154 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S cytarabinem se nemá podávat flucytosin, protože se prokázalo, že při takové léčbě se terapeutická účinnost flucytosinu ruší. Omezená data naznačují, že cytarabin může být působit proti antiinfektivním účinkům flucytosinu, možným mechanismem je kompetitivní inhibice při příjmu antiinfektiv houbami.

Gastrointestinální absorpce perorálního digoxinu ve formě tablet může být značně snížena u pacientů s kombinovanou chemoterapií (zahrnující také režimy obsahující cytarabin), pravděpodobně jako výsledek dočasného poškození intestinální sliznice způsobeného cytotoxickými látkami.

U pacientů léčených beta-acetyldigoxinem a chemoterapeutickými režimy zahrnujícími cyklofosfamid, vinkristin a prednison s cytarabinem nebo prokarbazinem nebo bez nich byly pozorovány reverzibilní poklesy rovnovážných hladin koncentrací digoxinu a renální exkrece glykosidů. Zdá se, že rovnovážné koncentrace digitoxinu v plasmě se nezměnily. Proto může být u pacientů léčených podobnými kombinačními chemoterapeutickými režimy indikováno sledování hladin digoxinu v plasmě. Jako alternativu lze u těchto pacientů zvážit podávání digitoxinu.

Studie interakcí *in vitro* mezi gentamicinem a cytarabinem prokázala existenci antagonismu ohledně citlivosti kmenů *Klebsiella pneumoniae* souvisejícího s cytarabinem. U pacientů léčených cytarabinem, jimž se podává gentamicin k léčbě infekce *Klebsiella pneumoniae*, může nepřítomnost rychlé terapeutické odpovědi ukazovat na potřebu přehodnocení antibakteriální léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k možnosti genotoxicity je třeba pacientkám ve fertilním věku doporučit, aby během léčby a 6 měsíců po poslední dávce cytarabinu používaly vysoce účinnou antikoncepci.

Vzhledem k možnosti genotoxicity se pacientům (mužům) s partnerkami s reprodukčním potenciálem doporučuje, aby během léčby a 3 měsíce po poslední dávce cytarabinu používali vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O cytarabinu je známo, že je u určitých živočišných druhů teratogenní. K podávání cytarabinu těhotným ženám nebo ženám, které mohou otěhotnět, lze přistoupit pouze po řádném zvážení potenciálních přínosů a rizik.

Vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku abnormalit během cytotoxické léčby, zejména v prvním trimestru těhotenství, musí být pacientka, která je těhotná nebo může otěhotnět během léčby cytarabinem, informována o riziku pro plod a vhodnosti pokračování v těhotenství. Pokud je podávání cytarabinu zahájeno během druhého nebo třetího trimestru těhotenství, riziko pro plod existuje, ale je významně nižší. Přestože se pacientkám léčeným cytarabinem ve všech třech trimestrech těhotenství mohou narodit zdravé děti, doporučuje se průběžně sledovat jejich zdravotní stav.

Kojení

Tento léčivý přípravek se obvykle nepodává těhotným pacientkám a kojícím matkám. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení po dobu léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce cytarabinu.

Fertilita

Studie fertility s cílem vyhodnotit reprodukční toxicitu cytarabinu nebyly provedeny. U pacientů léčených cytarabinem, zvláště v kombinaci s alkylujícími látkami, se může objevit útlum gonád vedoucí k amenoree nebo azoospermii. Obecně se zdá, že tyto účinky souvisejí s dávkou a délkou léčby, a že mohou být ireverzibilní (viz bod 4.8). S ohledem na to, že cytarabin má mutagenní potenciál, který může vyvolávat poškození chromosomů v lidských spermatozoích, je nutno muže léčené cytarabinem a jejich partnerky poučit, aby používali spolehlivou antikoncepci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cytarabin nemá na schopnost řídit a obsluhovat stroje žádný vliv. Nicméně pacienti léčení chemoterapií mohou mít narušenu schopnost řídit nebo obsluhovat stroje a musí být na tuto možnost upozorněni a poučeni, aby se takovým činnostem vyhnuli, pokud k tomu dojde.

4.8 Nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou cytarabinem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Četnosti jsou definovány pomocí následující zvyklosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky cytarabinu jsou závislé na dávce. Nejčastější jsou gastrointestinální nežádoucí účinky. Cytarabin je toxický vůči kostní dřeni a vyvolává hematologické nežádoucí účinky.

Infekce a infestace

Méně časté: sepse (imunosuprese), celulitida v místě injekce

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Méně časté: lentigo

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: anemie, megaloblastóza, leukopenie, trombocytopenie

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie, hyperurikemie

Poruchy nervového systému

Časté: při vysokých dávkách cerebelární nebo cerebrální vlivy se zhoršením vědomí, dysartrie, nystagmus.

Méně časté: bolest hlavy, periferní neuropatie

Poruchy oka

Časté: reverzibilní hemoragická konjunktivitida (fotofobie, pálení, poruchy vidění, zvýšené slzení), keratitida

Srdeční poruchy

Méně časté: perikarditida

Velmi vzácné: arytmie

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, orální/anální zánět nebo ulcerace

Méně časté: ezofagitida, ezofageální ulcerace, cystoidní pneumatóza střeva, nekrotizující kolitida, peritonitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: pneumonie, dušnost, bolest v krku

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: reverzibilní účinky na játra se zvýšením hladin jaterních enzymů

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: reverzibilní nežádoucí účinky na kůži, jako je erytém, bulózní dermatitida, kopřivka, vaskulitida, alopecie

Méně časté: ulcerace kůže, svědění, pálivá bolest na dlaních a chodidlech

Není známo: neutrofilní ekrinní hidradenitida, aurikulární erytém (Ara-C ears)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: porucha funkce ledvin, retence moči

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: horečka, tromboflebitida v místě injekce

Cytarabinový (Ara-C) syndrom: (imunoalergický účinek)

6 až 12 hodin po zahájení léčby se může objevit horečka, myalgie, bolesti kostí, případně bolesti na hrudi, exantém, konjunktivitida a nauzea. Jako profylaxi a k léčbě lze zvážit kortikosteroidy. Pokud jsou účinné, lze v léčbě cytarabinem pokračovat.

Nežádoucí účinky v důsledku léčby vysokými dávkami cytarabinu, kromě nežádoucích účinků pozorovaných při obvyklých dávkách, zahrnují:

Hematologická toxicita

Projevuje se jako silná pancytopenie, která může trvat 15 až 25 dní, spolu s aplazií kostní dřeně, jež je závažnější než při obvyklých dávkách.

Poruchy nervového systému

Po léčbě vysokými dávkami cytarabinu se u 3 až 37 % léčených pacientů objevují symptomy cerebrálních nebo cerebelárních vlivů, jako jsou změny osobnosti, narušená pozornost, dysartrie, ataxie, třes, nystagmus, bolesti hlavy, zmatenost, ospalost, točení hlavy, kóma, křeče atd. Incidence u starších pacientů (>55 let) může být i vyšší. Dalšími predisponujícími faktory jsou narušené funkce jater a ledvin, předchozí léčba CNS (např. radioterapie) a abusus alkoholu. Poruchy CNS jsou ve většině případů reverzibilní.

Riziko toxicity vůči CNS se zvyšuje, pokud se léčba cytarabinem, podávaným ve vysokých dávkách *i.v.*, kombinuje s další léčbou toxickou vůči CNS, jako je radioterapie nebo vysoké dávky.

Korneální a konjunktivální toxicita

Byly popsány reverzibilní léze korneální a hemoragické konjunktivitidy. Těmto jevům lze zabránit nebo je zmírnit instilací očních kapek s kortikosteroidy.

Gastrointestinální poruchy

Zvláště při léčbě vysokými dávkami cytarabinu se mohou vedle běžných symptomů objevit závažnější reakce. Byla hlášena perforace nebo nekróza střeva s ileem.

Po léčbě vysokými dávkami byly pozorovány jaterní abscesy, Budd-Chiariho syndrom (jaterní žilní trombóza) a pankreatitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Mohou se vyvinout klinické známky, jako je plicní edém/syndrom akutní respirační tísně (ARDS), zejména při léčbě vysokými dávkami. Tuto reakci pravděpodobně vyvolává poškození alveolárních kapilár. Četnosti je obtížné vyhodnotit (v různých publikacích se uvádějí v rozsahu 10 až 26 %), protože pacienti byli obvykle ve stadiu rekurence, kdy k této reakci mohou přispívat další faktory.

Další

Po léčbě cytarabinem byla hlášena kardiomyopatie a rhabdomyolýza. Byl hlášen jeden případ anafylaxe vedoucí k srdeční zástavě, který si vyžádal resuscitaci. K tomu došlo ihned po intravenózním podání cytarabinu.

Gastrointestinální nežádoucí účinky se sníží, pokud se cytarabin podává infuzí. Jako profylaxe hemoragické konjunktivitidy se doporučují lokální kortikosteroidy.

Amenorea a azospermie (viz bod 4.6).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po intratekálním podání:

Předpokládané systémové reakce: útlum kostní dřeně, nauzea, zvracení. Příležitostně byla hlášena těžká míšní toxicita vedoucí dokonce ke kvadruplegii a paralýze, nekrotizující encefalopatii, slepotě a jiným izolovaným neurotoxicitám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

Specifické antidotum neexistuje.

Doporučená léčba předávkování zahrnuje: ukončení léčby, následované léčbou vyvolaného útlumu kostní dřene, včetně transfuze celé krve nebo trombocytů a podávání antibiotik podle potřeby. Dvanáct dávek 4,5 g/m² *i.v.* infuzí trvajících déle než 1 hodinu každých 12 hodin vede k ireverzibilnímu a fatálnímu poškození CNS.

Při neúmyslném těžkém předávkování během intratekálního podání se musí cerebrospinální tekutina měnit za izotonický roztok chloridu sodného.

Cytarabin lze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antimetabolity, analogy pyrimidinu; ATC kód: L01BC01

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Alexan obsahuje jako léčivou látku cytarabin, antimetabolit ze série pyrimidinových antagonistů.

Cytarabin je cytostatikum specifické pro určitou fázi buněčného cyklu, které může zasáhnout buňky v S-fázi buněčného dělení. Cytarabin je intracelulárně přeměněn na arabinosyl cytosintrifosfát (Ara-CTP), který je aktivním metabolitem. Mechanismus účinku není kompletně znám, ale vypadá to, že Ara-CTP primárně působí inhibicí DNA-polymerázy. K toxicitě cytarabinu může také přispívat jeho inkorporace do DNA a RNA. Cytarabin je cytotoxický pro mnoho typů vykultivovaných proliferujících savčích buněk.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cytarabin je rychle metabolizován a po perorálním podání je neúčinný. Méně než 20 % perorálně podané dávky je absorbováno do gastrointestinálního traktu.

V případě kontinuálního intravenózního podání je dosaženo prakticky konstantních plazmatických hladin.

Po subkutánním nebo intramuskulárním podání cytarabinu je dosaženo maximálních plazmatických koncentrací zhruba za 20-60 minut po podání, avšak dosažené koncentrace jsou signifikantně nižší než po *i.v.* podání.

Po podání stejné dávky se hladiny cytarabinu v séru mohou u jednotlivých pacientů výrazně lišit. Některé studie ukázaly, že tyto rozdíly mohou být spojeny s klinickou odpovědí: vysoké plazmatické hladiny zaručují největší šanci hematologického uzdravení.

Distribuce

Cytarabin má distribuční objem 0,7 l/kg. Cytarabin má být podáván intratekálně k profylaxi a léčbě leukemie CNS, protože cytarabin podávaný *i.v.* prochází hematoencefalickou bariérou pouze omezeně. Intratekální podání cytarabinu vede k extrémně nízkým hladinám v plazmě.

Biotransformace

Cytarabin je rychle konvertován deoxycitidin kinázou a jinými nukleotidázami na aktivní formu (cytarabin-5' trifosfát) fosforylací v leukemických blastových buňkách a ve zdravé kostní dřeni. Metabolizace na neaktivní sloučeninu uracilarabinosid (1-beta-D-arabino-furanosyluracil) aktivitou cytidin deaminázy se uskutečňuje primárně v játrech a v menším množství v jiných tkáních a v krvi.

Předpokládá se, že poměr mezi kinázou a deaminázou představuje důležitý faktor determinující, zda bude daná buňka senzitivní či rezistentní k léčbě cytarabinem.

Vazba na bílkoviny

Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (13,3 %) při koncentracích 0,005-1 mg/l.

Procento navázaného léčiva bylo ve výše uvedeném rozsahu na koncentraci nezávislé.

Eliminace

Po rychlé *i.v.* infuzi cytarabinu nastupuje bifázická eliminace. Je přítomna počáteční distribuční fáze s poločasem zhruba 10 minut následovaná sekundární eliminační fází s poločasem 1-3 hodiny.

Po 24 hodinách nacházíme zhruba 80 % podaného cytarabinu v moči, z čehož je 90 % vyloučeno jako inaktivní metabolit a 10 % jako nezměněný cytarabin.

Vzhledem k nízké aktivitě cytarabin deaminázy v mozkomíšním moku má cytarabin eliminační poločas v CNS 3-3,5 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie ukázaly, že cytarabin je v klinicky relevantních dávkách genotoxický (*in vivo a in vitro*), embryotoxický a teratogenní, pokud jsou mu vystaveny březí savčí samice v průběhu organogeneze.

Bylo také hlášeno, že cytarabin způsobuje poškození na vyvíjející se mozek, pokud je aplikován novorozeným savčím mláďatům (období odpovídající třetímu trimestru těhotenství u člověka) a zvyšuje frekvenci abnormálních pohlavních buněk *in vivo* u myši.

Bylo prokázáno, že cytarabin je kancerogenní u zvířat. Je nutné vzít v úvahu možnost srovnatelného účinku při rozhodování o dlouhodobé perspektivě pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina mléčná (k úpravě pH)

roztok natrium-laktátu 60 %

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Fyzikální inkompatibilita byla prokázána s heparinem, inzulinem, methotrexátem, fluoruracilem, nafcilinem, oxacilinem, benzylpenicilinem a natrium-methylprednisolon-sukcinátem.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření a po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po prvním otevření byla prokázána na dobu 28 dní při 2 až 8 °C, chráněno před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění ve fyziologickém roztoku nebo v 5% roztoku glukózy byla prokázána na dobu 28 dní při 2 až 8 °C, chráněno před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání nařazeného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla I. třídy, halogenbutylová pryžová zátka potažená fluoropolymerem, Al uzávěr, PP kryt, krabička.

Velikosti balení - 1x10 ml, 1x20 ml, 1x40 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Cytarabin je teratogenní a mutagenní látka. Je nutno se vyhnout jakémukoli kontaktu s kůží a sliznicemi, zejména v oblasti očí.

Cytarabin se může ředit 0,9% roztokem NaCl nebo 5% roztokem glukózy.

Pro intratekální podání se musí k ředění použít 0,9% roztok NaCl bez konzervačních přísad.

Pokud cytarabin přijde do kontaktu s kůží, zasažená oblast se musí opláchnout velkým množstvím vody a následně důkladně omýt vodou a mýdlem. Pokud přijde roztok do kontaktu s očima, je nutné je okamžitě vypláchnout a kontaktovat očního lékaře.

Těhotné ženy nesmí s přípravkem zacházet.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rozlitý přípravek je možné inaktivovat 5% roztokem chlornanu sodného.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ebewe Pharma Ges. m.b.H.Nfg.KG, A-4866 Unterach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/198/71-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 7. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 4. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2026