

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alexan® Ebewe 20mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju
Alexan® Ebewe 50mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: citarabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1mL rastvora sadrži 50 mg ili 20 mg citarabina.

Alexan® Ebewe 100mg/5mL: 5 mL rastvora sadrži 100 mg citarabina.

Alexan® Ebewe 500mg/10mL: 10 mL rastvora sadrži 500 mg citarabina.

Alexan® Ebewe 1000mg/20mL: 20 mL rastvora sadrži 1000 mg citarabina.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju

Opis: bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Citarabin se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima kod odraslih i dece:

- akutna mijeloidna leukemija (AML)
- akutna mijeloblastna leukemija (ALL)
- hronična mijeloidna leukemija (CML)
- intermedijarni non-Hodgkin limfomi i veoma maligni non-Hodgkin limfomi (na primer limfoblastni non-Hodgkinovi limfomi i Burkitt-ov limfom)

Citarabin se može primenjivati intratekalno sa ili u kombinaciji sa metotreksatom i kortikosteroidima kao profilaksa i terapija leukemije u centralnom nervnom sistemu.

4.2. Doziranje i način primene

Citarabin se mora isključivo primenjivati u specijalizovanim klinikama, od strane lekara koji imaju veliko iskustvo u hemioterapiji i koji mogu ponuditi dovoljno mogućnosti za suportivnu terapiju.

Citarabin se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima.

Za pripremu infuzione tečnosti, citarabinu se dodaje 0.9% natrijum hlorid i 5% rastvor glukoze.

Brza intravenozna infuzija citarabina podnosi se bolje nego kontinuirana infuzija iste doze. Ovaj fenomen je povezan sa brзом inaktivacijom leka, koja je posledica brze primene leka, i kratke izloženosti normalnih i neoplastičnih ćelija značajnoj količini leka. Normalne i neoplastične ćelije izgleda da na paralelan način reaguju na ove različite načine primene i ni za jednu nije definisana jasna klinička prednost.

Citarabin nije aktivan kada se koristi oralno. Raspored i metod primene zavisi od protokola terapije koji će se primenjivati.

Citarabin se primenjuje intravenski kroz infuziju ili injekciju, subkutano ili intratekalno.

Indukcija remisije

Standardne doze za indukciju remisije su 100 do 200 mg citarabina/m² telesne površine (BSA) na dan, u većini slučajeva primenjuje se kao kontinuirana intravenska infuzija ili brza infuzija u periodu od 5 do 10 dana.

Dužina trajanja i učestalost terapije zavisi od kliničkih i morfoloških rezultata (koštana srž).

Održavanje remisije

Doze za održavanje remisije obično su 70-200 mg citarabina/m² telesne površine (BSA) na dan, u obliku brze intravenske injekcije ili kao supkutana injekcija jednom dnevno u toku pet dana u razmacima od po 4 nedelje, ili jednom nedeljno.

Terapija non-Hodgkin limfoma

Terapija kod odraslih:

Za ovu indikaciju koriste se odgovarajući protokoli polihemoterapije.

Terapija kod dece:

Upotreba citarabina kod non-Hodgkin limfoma kod dece zavisi od stadijuma i histološkog tipa bolesti. Primenjuje se u različitim dozama u različitim terapijskim protokolima (na primer BFM-protokol). Detalji se mogu naći u odgovarajućoj medicinskoj literaturi.

Terapija visokim dozama

Terapija visokim dozama obično se sprovodi sa 1-3 g citarabina/m² telesne površine na dan u intravenskoj infuziji, u toku 1-3 sata, u razmacima od 12 sati, tokom 4 – 6 dana.

Intratekalna primena

Uobičajena doza kreće se između 5-75 mg na kvadratni metar telesne površine.

Učestalost primene i doze razlikuju se od protokola do protokola. Najčešće korišćena doza je 30 mg/m² jednom na svaka 4 dana, sve dok se cerebrospinalna ne tečnost oslobodi povećanog broja malignih ćelija.

Ukoliko rastvor za intratekalnu injekciju mora da se razblaži, kao rastvarač se mora koristiti 0.9% natrijum hlorid bez konzervansa.

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Lek Alexan Ebewe ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa jatrogenom tj. već postojećom supresijom funkcije kostne srži izazvanom lekovima, osim ukoliko lekar ne proceni da ova terapija predstavlja najbolju alternativu za pacijenta.

Citarabin ne sme da se koristi u terapiji nemalighnih bolesti, izuzev za imunosupresiju.

Primena citarabina je kontraindikovana kod pacijenata koji su preosetljivi na citarabin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte: Samo lekari koji imaju iskustvo u hemioterapiji malignih bolesti treba da primenjuju citarabin.

Upozorenja: Citarabin je snažni supresor funkcije kostne srži. Stepem supresije zavisi od primenjene doze i protokola primene leka. Terapiju treba početi sa oprezom kod pacijenata kod kojih već postoji supresija funkcije kostne srži izazvana lekovima. Pacijenti koji primaju ovaj lek moraju biti pod stalnim medicinskim nadzorom, i u početku lečenja, trebalo bi svakodnevno određivati broj leukocita i trombocita. Ispitivanje kostne srži treba raditi često nakon što nestanu blasti iz periferne krvi.

Glavni toksični efekat citarabina je supresija kostne srži sa leukopenijom, trombocitopenijom, anemijom, megaloblastozom i retikulocitozom. Manje ozbiljna toksičnost uključuje mučninu, povraćanje, dijareju i bol u stomaku, oralne ulceracije i disfunkciju jetre (vidi odeljak 4.8).

Nakon petodnevne konstantne infuzije ili akutnih injekcija od 50 mg/m² do 600 mg/m², dolazi do sniženja broja leukocita u dve faze. Nezavisno od početnog broja, doze ili režima primene leka, inicijalni pad započinje tokom prvih 24 časa, i dostiže maksimum od 7. do 9. dana. Zatim dolazi do kratkotrajnog porasta sa maksimalnim vrednostima oko 12. dana. Drugi i značajniji pad dostiže maksimum između 15. i 24. dana. Zatim nastupa brzi porast iznad početnih vrednosti u sledećih 10 dana. Smanjenje broja trombocita se primećuje 5-og dana, a maksimum dostiže između 12. i 15. dana. Zatim, tokom sledećih 10 dana, dolazi do naglog rasta do iznad početnih vrednosti.

Potrebno je obezbediti uslove za zbrinjavanje pacijenata sa komplikacijama supresije kostne srži koje nekada mogu biti fatalne (infekcije nastale usled granulocitopenije i oštećenih drugih mehanizama odbrane, hemoragije zbog trombocitopenije), „ Tokom primene citarabina može doći do razvoja anafilaktičkih reakcija. Prijavljen je slučaj anafilakse sa akutnim zastojem rada srca i pluća koji je zahtevao mere reanimacije. Do ovoga je došlo odmah nakon intravenske primene citarabina (vidi odeljak 4.8).

Primena visokih doza

Teška i ponekad fatalna toksičnost u okviru CNS, GIT i pluća (različita u odnosu na onu koja se viđa tokom primene uobičajenih terapijskih protokola sa citarabinom) zabeležena je tokom primene eksperimentalnih velikih doza (2-3 mg/m²) citarabina. Ove reakcije uključuju pojavu reverzibilnog oštećenja rožnjače, disfunkciju cerebruma i cerebeluma, obično reverzibilnu; somnolenciju, konvulzije, teške gastrointestinalne ulceracije, uključujući pneumatozis cystoides intestinalis koji vodi nastanku peritonitisa, sepse i apscesa jetre i edema pluća (vidi odeljak 4.8).

Pokazano je da je citarabin kod životinja kancerogen. Mogućnost postojanja sličnog efekta treba imati na umu kada se razmišlja o dugotrajnoj primeni kod pacijenata.

Mere opreza: Pacijenti koji primaju citarabin se moraju pažljivo pratiti. Često određivanje broja leukocita i trombocita je obavezno. Ukoliko kao posledica jatrogene supresije koštane srži broj trombocita opadne na ispod 50000 ili broj polimorfonuklearnih granulocita opadne na ispod 1000/mL³ m, potrebno je obustaviti ili modifikovati terapiju. Smanjenje broja oformljenih krvnih elemenata u perifernoj krvi može se nastaviti i po obustavljanju terapije i da dostigne najniži nivo nakon 12-24 dana intervala bez leka. Ako je indikovano, ponovo krenuti sa terapijom kada se pojave znaci oporavka funkcije kostne srži (nakon sukcesivnog ispitivanja kostne srži). Pacijenti kojima je obustavljena primena leka, dok se ne postignu „normalne“ vrednosti nalaza periferne krvi, mogu biti bez kontrole.

Periferne motorne i senzorne neuropatije nakon konsolidacije sa velikim dozama citarabina, daunorubicina i asparaginaze, javljale su se kod odraslih pacijenata sa akutnim nelimfocitnom leukemijom. Kod pacijenata koji su primili velike doze citarabina treba pratiti znake moguće neuropatije jer će možda biti potrebno promeniti režim davanja leka u cilju izbegavanja nastanka ireverzibilnih neuroloških poremećaja.

Teška i ponekad fatalna plućna toksičnost, iznenadni respiratorni distress sindrom i plućni edem su se javljali nakon primenjenih eksperimentalnih visokih doza citarabina.

Slučajevi kardiomiopatije sa smrtnim ishodom zabeleženi su nakon primene eksperimentalnih velikih doza citarabina i ciklofosfamida kada su primenjeni kod transplantacije kostne srži. Ovaj nalaz može zavisiti od režima primene leka.

Kada se intravenska doza lela da brzo, pacijenti često osećaju mučninu i mogu povraćati nekoliko sati nakon primene leka. Ovaj problem je manje izražen ako se lek daje u obliku intravenske infuzije.

Primena konvencionalnih doza

Bolna osetljivost u abdomenu (peritonitis) i *guaiac* kolitis sa neutropenijom i trombocitopenijom, zabeleženi su kod pacijenata koji su primali konvencionalne doze citarabina u kombinaciji sa drugim lekovima. Pacijenti su dobro reagovali na neoperativne medicinske tretmane. Odložena ascedentna progresivna paraliza sa smrtnim ishodom zabeležena je kod dece sa AML nakon intratekalne i intravenske primene citarabina u konvencionalnim dozama u kombinaciji sa drugim lekovima.

Hepatička i renalna funkcija

Jetra čoveka očigledno detoksikuje značajan deo primenjene doze citarabina. Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre, može postojati veća verovatnoća za nastanak toksičnosti CNS-a nakon primene velikih doza citarabina. Lek treba koristiti sa oprezom i u manjoj dozi kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre.

Kod pacijenata koji primaju citarabin, potrebno je periodično kontrolisati funkcije kostne srži, jetre i bubrega.

Neurološka

Slučajevi ozbiljnih neuroloških neželjenih reakcija koji su rangirani od glavobolje do paralize, kome i epizode slične moždanom udaru su bili prijavljeni najviše kod dece i adolescenata kada je citarabin primenjen intravenski u kombinaciji sa metotreksatom intratekalno. Bezbednost primene citarabina kod beba nije utvrđena.

Sindrom lize tumora

Kao i drugi citotoksični lekovi, citarabin može izazvati hiperurikemiju sekundarno usled brze destrukcije neoplastičnih ćelija. Lekar treba da prati nivo mokraćne kiseline, i da, ako je neophodno, bude spreman da preduzme odgovarajuće suportivne i farmakološke mere.

Pankreatitis

Prijavljeni su slučajevi pojave pankreatitisa pri uvođenju citarabina u terapiju.

Imunosupresivni efekti/Povećana osetljivost na infekcije

Primena živih ili atenuisanih vakcina kod imunokompromitovanih pacijenata usled primene hemioterapije uključujući i citarabin, može za posledicu imati nastanak ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija. Primenu živih vakcina treba izbegavati kod pacijenata na terapiji citarabinom. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primeniti. Međutim, odgovor organizma na takve vakcine može biti smanjen.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne treba primenjivati 5-fluorocitozin istovremeno sa citarabinom, jer je pokazano da se u tom slučaju poništava terapijska efikasnost 5-fluorocitozina.

Reverzibilno sniženje koncentracije digoksina u plazmi u stanju ravnoteže, kao i smanjenje bubrežne eliminacije glikozida primećeno je kod pacijenata koji su dobijali beta-acetildigoksin i hemoterapijski protokol (iklofosamid, vinkristin i prednizon), sa ili bez citarabina ili prokarbazina. Izgleda da se koncentracija digoksina u plazmi u stanju ravnoteže ne menja. Zbog navedenog, kod pacijenata kojima su propisani slični hemioterapijski protokoli može biti indikovano praćenje koncentracije digoksina u plazmi. Primena digoksina kod takvih pacijenata se može razmatrati kao alternativa.

Ispitivanja *in vitro* interakcija između gentamicina i citarabina, pokazala je smanjenje osetljivosti *K. pneumoniae* sojeva prema gentamicinu. Kod pacijenata koji dobijaju citarabin, izostanak brzog terapijskog odgovora nakon primene gentamicina u lečenju infekcija izazvanih *K. pneumoniae*, može ukazati na potrebu za ponovnom procenom antibiotske terapije.

Metotreksat: intravenski primenjen citarabin konkomitantno sa intratekalno primenjenim metotreksatom može da poveća rizik od pojave teških neuroloških reakcija kao što su glavobolja, paraliza, koma i epizode slične moždanom udaru (pogledati odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Poznato je da je citarabin teratogen kod određenih životinjskih vrsta. Primenu citarabina kod žena koje su trudne, ili koje mogu zatrudneti, treba sprovesti jedino nakon dobrog razmatranja i procene odnosa koristi i rizika.

Zbog postojanja potencijala za nastanak poremećaja prilikom primene citotoksičnih agenasa, naročito tokom prvog trimestra, pacijentkinje koje su trudne, odnosno koje mogu zatrudneti dok su na terapiji citarabinom,

treba informisati o postojanju rizika za fetus, kao i o opravdanosti za nastavak trudnoće. Rizik definitivno postoji, ali je značajno umanjeno, ako se sa terapijom započne u drugom ili trećem trimestru graviditeta. Iako su pacijentkinje lečene citarabinom tokom sva tri meseca trudnoće rađale bebe bez poremećaja, savetuje se praćenje dece.

Dojenje

Nije poznato da li se ovaj lek izlučuje u mleko dojilja. Zbog činjenice da se mnogi lekovi izlučuju u majčino mleko kao i postojanja mogućnosti za nastanak ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčeta čije majke primaju citarabin, mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili uzimanje leka, uzimajući u obzir značaj leka za majku.

Ovaj lek ne treba, bez ozbiljne procene, davati trudnicama niti dojiljama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Citarabin ne utiče na intelektualne funkcije ili psihomotorne sposobnosti. Ipak, pacijenti koji primaju hemioterapiju mogu imati smanjenu sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Na to ih treba upozoriti, i savetovati da izbegavaju pomenute radnje ako na njih primena leka tako utiče.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila (pogledati takođe odeljak 4.4)

Najčešće neželjene reakcije su mučnina, povraćanje, dijareja, groznica, kožni osip, anoreksija, zapaljenje ili ulceracije oralne i analne suznice, i poremećaj funkcije jetre.

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:

Citarabin je supresor funkcije kostne srži pa se kao posledica njegove primene može očekivati pojava anemije, leukopenije, trombocitopenije, megaloblastoze i smanjenje broja retikulocita. Težina ovih poremećaja zavisi od doze i režima primene leka. U razmazu periferne krvi i ćelijama kostne srži mogu se očekivati morfološke promene.

Infekcije i infestacije

Nakon primene citarabina (kao monoterapije ili u kombinaciji sa drugim imunosupresivima) u dozama koje utiču na ćelijski ili humoralni imunitet, mogu se javiti virusne, bakterijske, gljivične, parazitske ili saprofitne infekcije na bilo kojoj lokaciji na telu. Ove infekcije mogu biti blage, ali ponekad mogu biti teške i sa fatalnim ishodom.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Opisan je citarabinski sindrom. Karakterišu ga: groznica, mijalgija, bol u kostima, ponekad bol u grudima, makulopapulozna osipa, konjuktivitis i osećaj slabosti. Obično nastaje 6-12 h nakon primene leka. Pokazano je da kortikosteroidi mogu biti od koristi u lečenju ili prevenciji ovog sindroma. Ako su simptomi sindroma ozbiljni da zahtevaju terapiju, treba razmišljati o kortikosteroidima kao i o nastavku primene citarabina.

Neželjene reakcije su navedene prema organskim sistemima i učestalosti

Neželjene reakcije su navedene prema organskim sistemima i učestalosti. Učestalost neželjenih reakcija je izražena kao: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); retke ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); veoma retke ($< 1/10,000$), nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka) uključujući pojedinačne prijave.

Klase sistema organa	Incidenca	Neželjene reakcija
Infekcije i infestacije	Veoma često	Sepsa, pneumonija, infekcija ^a
	Nepoznata učestalost	Celulitis na mestu primene injekcije, apsces jetre
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Oštećenje koštane srži, trombocitopenija, anemija, megaloblastna anemija, leukopenija, nivo retikulocita može biti

		snižen
Poremećaj imunog sistema	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Anafilaktička reakcija, alergijski edem
Poremećaj metabolizma i ishrane	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Neurotoksičnost, neuritis, vrtoglavica, glavobolja
Poremećaji oka	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	konjuktivitis ^b
Kardiološki poremećaji	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	perikarditis
Vaskularni poremećaji	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Dispneja, orofarijealni bol
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Stomatitis, ulceracije u ustima, analni ulcer, analna inflamacija, dijareja, povraćanje, nauzeja, abdominalni bol
	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Pankreatitis, ezofagealni ulcer, ezofagitis
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Poremećaj funkcije jetre
	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	žutica
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Alopecija, kožni osip
	Često	Ulceracije na koži
	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Palmar-plantar-eritrodisestezija sindrom, urtikarija, pruritus, efelide
Poremećaji koštano-mišićnog i vezivnog tkiva	Veoma često	Citarabinski sindrom
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Oštećenje bubrega, retencija urina
Opšti poremećaji i reakcija na mestu primene	Veoma često	Pireksija
	Nepoznata učestalost	Bol u grudima, reakcije na mestu primene

	(učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	injekcije ^c
Ispitivanja	Veoma često	Abnormalni rezultati biopsije koštane srži, abnormalni razmaz krvi
^a Može biti blaga, ali može biti teška i ponekad fatalna ^b može biti uočen kožni osip i može biti hemoragičan pri visokim dozama hemioterapije ^c bol i inflamacija na mestu primene supkutane injekcije		

Neželjene reakcije koje su prijavljene pri primeni visokih doza hemioterapije (pogledaj odeljak 4.4) su uključeni u donju tabelu):

Neželjene reakcije (visoke terapijske doze)

Klase sistema organa	Incidenca	Neželjene reakcija
Infekcije i infestacije	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Apces jetre, sepsa
Psihijatrijske bolesti	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Promene u ponašanju ^a
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Cerebralna bolest, cerebelarna bolest, somnolencija
	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Koma, konvulzije, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija
Poremećaji oka	Veoma često	Bolest corneae
Kardiološki poremećaji	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Kardiomiopatija ^b
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Akutni respiratorni distres sindrom, plućni edem
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Nekrotizirajući kolitis
	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Gastrointestinalna nekroza, gastrointestinalni ulkus, pneumatoza intestinalna, peritonitis
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)	Oštećenje jetre, hiperbilirubinemija
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Često	Eksfolijacija kože
^a promene u ponašanju su prijavljene i bile su povezane sa cerebralnom i cerebelarnom disfunkcijom ^b sa posledičnom smrću		

Ostale neželjene reakcije

Difuzni intestinalni pneumonitis bez jasnog uzroka, koji može biti povezan sa primenom citarabina, zabeležen je kod pacijenata lečenih eksperimentalnim srednje velikim dozama citarabina (1 mg/m^2) sa ili bez drugih hemioterapijskih agenasa (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Sindrom iznenadnog respiratornog distresa koji brzo progredira do plućnog edema i radiografski izražene kardiomegalije zabeležen je nakon primene eksperimentalne velike doze citarabina u lečenju relapsa leukemije. Fatalni ishod je zabeležen.

Intratekalna primena

Nakon intratekalne primene zabeležene su očekivane sistemske reakcije. Očekivane sistemske reakcije: supresija funkcije kostne srži, mučnina, povraćanje. Ponekad su zabeleženi: izražena toksičnost na nivou kičmene moždine koja dovodi do kvadrilegije i paralize, nekrotizirajuća encefalopatija, sa ili bez konvulzija, slepilo i ostali izolovani oblici neurotoksičnosti su zabeleženi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja prekinuti primenu leka i započeti lečenje posledične supresije funkcije kostne srži uključujući transfuziju krvi ili trombocita, kao i primenu antibiotika ako je potrebno.

Ne postoji antidot za lečenje predoziranja citarabinom. Doza od $4,5 \text{ g/m}^2$ u obliku intravenske infuzije tokom 1 sata, ponavljane na svakih 12 sati, posle 12 doza izaziva neprihvatljiv porast ireverzibilnog toksičnog oštećenja CNS-a i smrtni ishod.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimetaboliti. Analози pirimidina.

ATC šifra: L01BC01

Lek Alexan Ebewe sadrži citarabin kao aktivni sastojak, antimetabolit iz serije pirimidinskih antagonista.

Citarabin je antineoplastično sredstvo specifično za ćelijski fazni ciklus, koji može uticati na ćelije samo tokom S faze ćelijske deobe. On se intraćelijski pretvara u citarabin-5'trifosfat (ara-CTP), koji je aktivni metabolit. Mehanizam dejstva nije u potpunosti jasan, ali se predpostavlja da citarabin deluje primarno tako što inhibira sintezu dezoksicitidina, mada se smatra da inhibicija citidilat-kinaze i inkorporacija jedinjenja u molekul nikleinske kiseline takođe igra ulogu u citostatskom i citocidnom dejstvu. Ugrađivanje u DNA i RNA može takođe doprinosti citotoksičnosti citarabina. Citarabin je toksičan za široki spektar proliferativnih ćelija sisara u ispitivanim kulturama.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, citarabin se brzo metaboliše i nije efikasan. Manje od 20% doze date oralnim putem resorbuje se u gastrointestinalnom traktu.

U slučaju intravenskog davanja, postižu se praktično stabilni nivoi leka u plazmi.

Nakon subkutane ili intramuskularne primene citarabina, maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za otprilike 20 do 60 minuta nakon injekcije, i one su značajno niže nego nakon intravenskog načina davanja. Koncentracije citarabina u serumu mogu značajno varirati od pacijenta do pacijenta i pri istim dozama. Neka ispitivanja su pokazala da ove varijacije mogu biti povezane sa kliničkim odgovorom: visoke koncentracije u serumu garantuju najbolju šansu za hematološke remisije.

Raspodela

Citarabin ima volumen distribucije od 0.7 l/kg. Citarabin treba davati intratektno u profilaksi i lečenju leukemije CNS-a, zbog toga što intravenski dat citarabin prolazi krvno-moždanu barijeru u ograničenim količinama. Rezultat intratektnog davanja citarabina su izuzetno niske koncentracije u plazmi.

Metabolizam

Citarabin se brzo pretvara, pod dejstvom deoksicitidin kinaze i drugih nukleotidaza, u svoj aktivni oblik (citarabin -5' trifosfat), fosforilacijom u leukemičnim blast ćelijama i u zdravoj kostnoj srži. Metabolisanje u neaktivnu komponentu uracilarabinozid (1-beta-D-arabino furanosiluracil) preko aktivnosti citidinske deaminaze događa se prevashodno u jetri, a u manjoj meri i u ostalim tkivima i krvi. Pretpostavlja se da ravnoteža između nivoa kinaze i deaminaze može predstavljati bitan faktor u proceni da li je ćelija osetljiva ili rezistentna na dejstvo citarabina.

Vezivanje za proteine

Vezivanje za proteine plazme je nisko (13.3%), sa koncentracijama od 0.005-1 mg/l. Procenat vezanog leka bio je nezavisan od koncentracija u navedenim granicama.

Izlučivanje

Nakon brze intravenske infuzije citarabina događa se bifazna eliminacija iz krvi. Postoji početna faza raspodele sa poluvremenom eliminacije od oko 10 min., koja je praćena sekundarnom fazom eliminacije sa vremenom poluživota od 1-3 sata. Nakon 24 sata, otprilike 80% datog citarabina može se naći u urinu, od kojih se 90% izlučuje u obliku neaktivnog metabolita, a 10% kao nepromenjeni citarabin. Obzirom na nisku aktivnost citarabin deaminaze u cerebrospinalnoj tečnosti, citarabin ima poluvreme eliminacije u CNS-u od 3-3.5 časova.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja su pokazala da je citarabin genotoksičan (*in vitro* i *in vivo*), kao i da je embriotoksičan i teratogen, ukoliko se ordinira sisarima u trudnoći tokom organogeneze, i u klinički relevantnom doznom protokolu.

Takođe je opisano da citarabin izaziva oštećenja mozga u razvoju, ukoliko se daje novorođenim sisarima (period ekvivalentan trećem trimestru kod ljudi), kao i da povećava učestalost pojave abnormalnih spermatozoida *in vivo* kod miševa.

Pokazalo se da je citarabin kancerogen kod životinja. Mogućnost uporednog dejstva mora se uzeti u obzir kada se određuje dugotrajna strategija lečenja za pacijenta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Alexan® Ebewe 100mg/5mL

Natrijum-hlorid

Natrijum-laktat rastvor 60%

Mlečna kiselina

Voda za injekcije

Alexan® Ebewe 500mg/10mL

Natrijum-laktat rastvor 60%

Mlečna kiselina

Voda za injekcije

Alexan® Ebewe 1000mg/20mL

Natrijum-laktat rastvor 60%

Mlečna kiselina

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme se mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Citarabin je fizički inkopatibilan sa heparinom, insulinom, metotreksatom, 5-fluorouracilom, nafcilinom, oksacilinom, benzilpenicilinom i metil-prednizolon natrijum sukcinilom.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Fizička i hemijska stabilnost rastvora citarabina nastalog razblaživanjem sa rastvorom 0.9% natrijum-hlorida u koncentracijama 0.1 mg/mL i 20.0 mg/mL pokazana je tokom 28 dana, ako se čuva u frižideru, na sobnoj temperaturi sa ili bez zaštite od svetlosti. Rastvor citarabina nastao razblaživanjem sa 5% rastvorom glukoze ukoliko se čuva na sobnoj temperaturi sa ili bez zaštite od svetlosti, fizički-hemijski je stabilan 28 dana u koncentraciji 0.1 mg/mL, odnosno 14 dana u koncentraciji 20.0 mg/mL.

Rastvor citarabina nastao razblaživanjem sa 5% rastvorom glukoze ukoliko se čuva u frižideru, fizički-hemijski je stabilan 28 dana u koncentraciji 0.1 mg/mL i 20 mg/mL.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod se mora odmah iskoristiti.

Ukoliko se ne upotrebi odmah, rok upotrebe i uslovi čuvanja u toku korišćenja su odgovornost korisnika i obično ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razblaživanje nije obavljeno u strogo kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

U kartonskoj kutiji se nalazi 1 staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip I) zapremine 20 ili 50 mL. Bočice su zatvorene sa halobutil gumenim čepom obloženim fluoropolimerom preko koga se nalazi aluminijski poklopac.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Citarabin se mora razblažiti za infuziju sa 0.9% rastvorom natrijum hlorida, ili rastvorom glukoze 5%.

Kompatibilnost sa rastvorom natrijum hlorida 0.9% i rastvorom glukoze 5% ispitivana je u koncentracijama od 0.2 – 3.2 mg/mL u PVC infuzionim kesama, PE infuzionim bočicama i perfuzionim špricovima.

Za intratektno davanje kao rastvarač se mora koristiti 0.9% rastvor natrijum hlorida i to bez konzervansa.

Ukoliko citarabin dođe u dodir sa kožom, izloženi predeo mora se isprati obilnim količinama vode i potom opran temeljito sa vodom i sapunom. Ukoliko rastvor dođe u dodir sa očima, isprati oči izuzetno pažljivo sa obilnim količinama vode, potom se odmah obratiti specijalisti za očne bolesti.

Zaposlene osobe koje su trudne treba isključiti iz rada sa ovim lekom.

Nakon upotrebe, bočice i injekcioni materijal, uključujući i rukavice, mora biti uništen u skladu sa pravilima vezanim za citotoksične lekove.

Prosut, ili deo proizvoda koji je iscurio, može biti inaktiviran sa 5% rastvorom natrijum hipohlorita. Svi materijali za čišćenje moraju biti odstranjeni kako je gore navedeno.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Sandoz Pharmaceuticals d.d. - Predstavništvo
Kneginje Zorke 2, Beograd, Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Alexan® Ebewe 100mg/5mL: 650/2006/12

Alexan® Ebewe 500mg/10mL: 651/2006/12

Alexan® Ebewe 1000mg/20mL: 652/2006/12

Broj poslednje obnove dozvole:

Alexan® Ebewe 100mg/5mL: 515-01-03085-16-001

Alexan® Ebewe 500mg/10mL: 515-01-03076-16-001

Alexan® Ebewe 1000mg/20mL: 515-01-03077-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.05.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.01.2017. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar 2016.