# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИТАРАБИН АКОРД 100 mg/ml инжекционен или инфузионен разтвор

CYTARABIN ACCORD 100 mg/ml solution for injection or infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 100 mg цитарабин.

Всеки флакон от 1 ml съдържа 100 mg цитарабин *(cytarabine).*

Всеки флакон от 5 ml съдържа 500 mg цитарабин *(cytarabine).*

Всеки флакон от 10 ml съдържа 1 g цитарабин *(cytarabine).*

Всеки флакон от 20 ml съдържа 2 g цитарабин *(cytarabine).*

Всеки флакон от 40 ml съдържа 4 g цитарабин *(cytarabine).*

Всеки флакон от 50 ml съдържа 5 g цитарабин *(cytarabine).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор.

Лекарственият продукт е прозрачен, безцветен разтвор, в който няма видими частици.

pH: 7,0-9,0

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

За предизвикване на ремисия при остра миелоидна левкемия при възрастни и при друга остра левкемия при деца и възрастни.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Лечението с цитарабин трябва да се започне от или да се провежда след консултации с лекар с дългогодишен опит в лечението с цитостатици. Могат да бъдат дадени само общи препоръки, тъй като остра левкемия се лекува почти изцяло с комбинации от цитостатици.

Препоръки за дозиране могат да бъдат направени съобразно телесното тегло (mg/ kg) или съобразно телесната повърхност (BSA) (mg/m2). Препоръките за дозиране могат да бъдат превърнати чрез номограми от такива, определени съобразно телесното тегло в такива, свързани с телесната повърхност.

1. *Индукция на ремисия:*

Дозирането и схемата при индукционна терапия варират в зависимост от използвания режим.

а) Продължително лечение:

За продължително лечение с цел индукция на ремисия са използвани следните режими на дозиране.

i)Бързо инжектиране - 2 mg/kg/дневно е разумна начална доза. Прилага се в продължение на 10 дни. Всеки ден трябва да се изследва кръвна картина. Ако не е забелязан противолевкемичен ефект и няма очевидна токсичност, повишете на 4mg/kg/дневно и поддържайте, докато не се наблюдава терапевтичен отговор или токсичност. Почти всички пациенти могат да достигнат токсичност с тези дози.

ii)0.5 - 1.0 mg/kg/дневно може да се прилагат с инфузия с продължителност до 24 часа. Резултатите от едночасови инфузии са били задоволителни при мнозинството от пациенти. След 10 дни тази първоначална дневна доза може да се увеличи до 2mg/kg/дневни според токсичността. Продължавайте, докато се появи токсичност или ремисия.

b)Интермитентно лечение:

За интермитентно лечение с цел индукция на ремисия е използван следният режим на дозиране.

i)3-5 mg/kg/дневно се прилагат интравенозно пет последователни дни. След двудневен до деветдневен период се прилага следващият курс. Продължава се, докато се появи отговор или токсичност.

Съобщава се за поява на първо доказателство за подобрение на функцията на костния мозък между 7 и 64 дни (средно 28 дни) след началото на терапията.

Като цяло, ако пациентът не покаже нито токсичност, нито ремисия след задоволителен опит, има основание за предпазливо прилагане на по-големи дози. Като правило пациентите понасят по-високите дози, когато лекарството се прилага като бърза интравенозна инжекция в сравнение с бавната инфузия. Това явление е свързано с бързото разграждане на цитарабин и краткото излагане на високата доза.

ii)Цитарабин 100-200 mg/m2/24 часа,е бил използван като продължителна инфузия в продължение на 5-7 дни самостоятелно или в комбинация с други цитостатици, включваща например антрациклин. Допълнителни цикли могат да се прилагат на интервали от 2-4 седмици, докато се постигне ремисия или неприемлива токсичност.

*2.Поддържаща терапия:*

Дозирането и схемата при поддържаща терапия варират в зависимост от използвания режим.

Следните схеми на дозиране са били използвани за продължително лечение след индукция на ремисия.

i)Ремисии, които са били индуцирани с цитарабин или някакво друго лекарство, могат да се поддържат чрез интравенозна или подкожна инжекция от 1 mg/kg веднъж или два пъти седмично.

ii)Цитарабин също така се прилага в дози от 100-200 mg/m2, като непрекъсната инфузия в продължение на 5 дни на месечни интервали като монотерапия или в комбинация с други цитостатици.

*Високи дози:*

Цитарабин, под стриктно медицинско наблюдение, се прилага като монотерапия или в комбинация с други цитостатици, **в дози от 2-3 g/m2,** като интравенозна инфузия в продължение на 1-3 часа на всеки 12 часа за 2-6 дни. (Общо 12 дози на цикъл). Не трябва да бъде надвишавана обща лечебна доза от 36 g/m2. Честотата на циклите на лечение зависи от отговора на лечението и хематологичната и нехематологична токсичност. Отнесете се също така към изискванията за предпазни мерки при спиране на лечението.

*Педиатрични пациенти:*

Безопасността при бебета не е установена.

*Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане:*

Пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция: Дозата трябва да бъде намалена.

Цитарабин може да се диализира. Следователно, Цитарабин не трябва да се прилага непосредствено преди или след диализа.

*Пациенти в старческа възраст:*

Терапия с висока доза при пациенти над 60 години трябва да се прилага само след внимателна оценка на ползата и риска.

### Начин на приложение:

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Цитарабин е предназначен за интравенозна инфузия или инжекция, или подкожна инжекция.

Подкожното инжектиране обикновено се понася добре и се препоръчва, когато се използва като поддържаща терапия.

Цитарабин 100 mg/ml не трябва да се прилага интратекално.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към цитарабин или някое от помощните вещества на цитарабин инжекционен разтвор.

Анемия, левкопения и тромбоцитопения с не-малигнена етиология (напр. аплазия на костния мозък); освен ако лекарят не прецени, че такова лечение предлага по-надеждна алтернатива за пациента.

Дегенеративни и токсични енцефалопатии, особено след използването на метотрексат или лечение с йонизиращо лъчение.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрични пациенти:

Безопасността на това лекарство за употреба при бебета не е установена.

### Предупреждения:

Цитарабин е силен супресант на костния мозък. Лечението трябва да започне внимателно при пациенти с данни за предхождаща лекарство-индуцирана миелосупресия. Пациенти, които получават това лекарство, трябва да са под строг лекарски контрол и по време на индукционната терапия трябва ежедневно да им се изследва броя на левкоцитите и тромбоцитите. Изследванията на костния мозък трябва да се извършват често след като в периферната кръв не се установяват бластни клетки.

Трябва да са налице условия за лечение на усложненията от костномозъчната супресия, които могат да са и фатални (инфекции в резултат на гранулоцитопенията и намалените защитни сили на организма, какго и кървене в резултат на тромбоцитопенията).

При лечение с цитарабин са възниквали анафилактични реакции. Съобщава се един случай на анафилаксия с последващо развитие на остър кардио-пулмонален арест и необходимост от ресусцитация. Това е станало веднага след интравенозно приложение на цитарабин.

При някои експериментални схеми на лечение с цитарабин се съобщава за тежка и понякога фатална токсичност на централната нервна система (ЦНС), гастро-интестиналния тракт и белия дроб (различна от наблюдаваната при използване на обичайните терапевтични схеми с цитарабин).

Тези реакции включват: обратима корнеална токсичност, церебрална и церебеларна дисфункция, обикновено обратима; сомнолентност; конвулсии; тежка гастро- интестинална улцерация, включително кистична интестинална пневматоза (pneumatosis cystoides intestinalis), водеща до перитонит; сепсис и чернодробен абсцес; и белодробен оток.

Доказано е, че цитарабин е канцерогенен при животни. Вероятността от подобен ефект трябва да се има предвид, когато се планира дългосрочно лечение на пациента.

### Предпазни мерки:

Пациентите на лечение с цитарабин трябва да бъдат стриктно мониторирани. Честите изследвания на левкоцитния и тромбоцитния брой са задължителни. Да се има предвид прекратяване или модифициране на лечението, 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 5 до 7 дни след прекъсване на лечението. При наличие на показания, започнете отново лечението при установяване на категорични признаци 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.

При възрастни пациенти с остра нелимфоцитна левкемия след лечение с високи дози цитарабин, даунорубицин и аспарагиназа, са възниквали периферни моторни и сензорни невропатии.

Пациенти, лекувани с високи дози цитарабин трябва да бъдат наблюдавани за невропатия, тъй като може да се наложат промени в схемата на дозиране, за да се избегнат необратими неврологични нарушения.

Тежка и понякога фатална белодробна токсичност, респираторен дистрес синдром при възрастни и белодробен оток са възниквали след прилагане на схеми с високи дози при лечение с цитарабин.

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

Болезненост на корема (перитонит) и колит с позитивна проба за кръв в изпражненията със съпътстваща неутропения и тромбоцитопения са били докладвани при пациенти, лекувани с обичайни дози цитарабин в комбинация с други лекарства. Пациентите са реагирали на неоперативно медицинско лечение.

Забавена прогресираща възходяща парализа, приключила със смърт, е била докладвана при деца с остра миелоидна левкемия (AML), след интратекално и интравенозно приложение на цитарабин при обичайни дози в комбинация с други лекарства.

Пациенти с предшестващо чернодробно увреждане

По време на лечение с цитарабин трябва да се наблюдават както чернодробната така и бъбречната функция. При пациенти с предшестващо чернодробно увреждане, цитарабин трябва да се прилага само с изключително внимание.

При пациенти на лечение с цитарабин трябва да се провеждат периодични изследвания на функциите на костния мозък, черния дроб и бъбреците.

Както и другите цитостатици, цитарабин може да предизвика вторична хиперурикемия в резултат на бързото лизиране на злокачествени клетки. Лекарят 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.

Ваксини/Ефекти на имуносупресорите/Повишена чувствителност към инфекции

Прилагането на живи или атенюирани ваксини при пациенти, чиято имунната система е потисната от химиотерапевтични агенти, включително цитарабин, може да приключи със сериозни или фатални инфекции. Ваксинацията с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, които получават цитарабин. Убити или инактивирани ваксини може да се прилагат, обаче реакцията към такива ваксини може да бъде отслабена.

Високи дози

Рискът от нежелани реакции от страна на ЦНС е по-висок при пациенти, които предварително са провеждали лечение на ЦНС като интратекална химиотерапия или радиационна терапия.

Успоредното провеждане на трансфузия на левкоцити трябва да се избягва, тъй като са съобщавани случаи на тежка дихателна недостатъчност.

Докладвани са случаи на кардиомиопатия с последваща смърт след на експериментални високи дози цитарабин в комбинация с циклофосфамид, в хода на подготовка за костно-мозъчна трансплантация.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

5-Флуороцитозин

5-Флуороцитозин не трябва да се прилага заедно с цитарабин, тъй като е доказано, че терапевтичната ефикасност на 5-флуороцитозин се унищожава при такава терапия.

**Дигоксин**

Обратими понижения при стационарната плазмена концентрация на дигоксин и бъбречната екскреция на гликозида са били наблюдавани при пациенти, които получават бета-ацетилдигоксин и схеми на химиотерапия, които съдържат циклофосфамид, винкристин и преднизон с или без цитарабин или прокарбазин. Стационарните плазмени концентрации на дигитоксин изглежда не се променят. Следователно контролирането на плазмените нива на дигоксин може да се наложи при пациенти, които получават подобна комбинирана химиотерапевтична схема. Използването на дигитоксин при такива пациенти може да се счита за алтернатива.

Гентамицин

*In vitro* изследване на взаимодействието между гентамицин и цитарабин е показало антагонизъм, свързан с цитарабин по отношение на чувствителността на *Klebsiella pneumoniae.* При пациенти на цитарабин, които са лекувани с гентамицин за инфекция, предизвикана от *Klebsiella pneumoniae,* липсата на бърз терапевтичен отговор може да наложи повторна оценка на антибактериалната терапия.

Употреба на цитарабин самостоятелно или в комбинация с други имуносупресори

Поради имуносупресивното действие на цитарабин - вирусни, бактериални, гъбични, паразитни или сапрофити инфекции, с всякаква локализация в организма, могат да бъдат свързани с използването на цитарабин самостоятелно или в комбинация с други имуносупресивни агенти след имуносупресивни дози, които засягат клетъчния или хуморалния имунитет. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат тежки и понякога фатални.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Цитарабин е тератогенен при някои животински видове. Използването на цитарабин при жени, които са бременни или може да забременеят, трябва да се предприеме само след като добре се преценят потенциалните ползи и рискове. Жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението.

### Кърмене

Този продукт по правило не трябва да се прилага при бременни или кърмачки.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета за оценка на репродуктивната токсичност на цитарабин. Гонадно потискане, изразяващо се в аменорея или азооспермия, може да се появи при лечение с цитарабин, особено в комбинация с алкилиращи агенти. Като цяло, тези ефекти изглежда са свързани с дозата и продължителността на лечението и могат да бъдат необратими (виж раздел 4.8). Като се има предвид, че цитарабин има мутагенен потенциал, който може да предизвика хромозомни увреждания в човешките сперматозоиди, мъже, подложени на лечение с цитарабин и техните партньорки трябва да бъдат посъветвани да използват надежден метод на контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цитарабин не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациенти, които са на химиотерапия може да имат нарушена способност за шофиране или работа с машини и трябва да се предупреждават за такава вероятност и да се съветват да избягват такива дейности, ако са засегнати.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани събития са били докладвани по време на лечение с цитарабин

Честотите са определени като е използвана конвенция:

Много чести (≥1/10)

Чести (≥1/100 до <1/10)

Нечести (≥1/1,000 до <1/100)

Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)

Много редки (<1/10 000)

С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Нежеланите реакции от цитарабин зависят от дозата. Най-чести са гастро-интестиналните нежелани реакции. Цитарабин е токсичен за костния мозък и причинява хематологични нежелани реакции.

*Инфекции и инфестации:*

Нечести: Сепсис (имуносупресия), целулитис на мястото на инжектиране.

С неизвестна честота: Пневмония, абсцес на черния дроб

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Нечести: Лентиго.

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*

Чести: Анемия, мегалобластоза, левкопения, тромбоцитопения.

С неизвестна честота: Намаляване броя на ретикулоцитите

Тежестта на тези реакции зависи от дозата и схемата. Може да се очакват клетъчни промени в морфологията на костния мозък и в натривките от периферна кръв.

*Нарушения на имунната система:*

Нечести: Анафилаксия.

С неизвестна честота: Алергичен оток.

*Нарушения на метаболизма и храненето:*

Чести: Анорексия, хиперурикемия.

*Нарушения на нервната система:*

Чести: При високи дози, церебеларно или церебрално въздействие с влошаване на нивото на съзнание, дизартрия, нистагъм.

Нечести: Главоболие, периферна невропатия

С неизвестна честота: Неврологична токсичност, неврит, световъртеж

*Нарушения на очите:*

Чести: Обратим хеморагичен конюнктивит (фотофобия, парене, зрителни смущения, интензивно сълзене), кератит.

С неизвестна честота: Конюнктивит (може да се появи с обрив)

*Сърдечни нарушения:*

Нечести: Перикардит

Много редки: Аритмия.

С неизвестна честота: Синусова брадикардия

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Нечести: Пневмония, диспнея, възпалено гърло.

*Стомашно-чревни нарушения:*

Чести: Дисфагия, стомашни болки, гадене, повръщане, диария, орално/анално възпаление или разязвяване.

Нечести: Езофагит, езофагеална улцерация, кистична интестинална пневматоза, некротизиращ колит, перитонит.

С неизвестна честота: Панкреатит

*Хепато-билиарни нарушения:*

Чести: Обратими ефекти върху черния дроб с повишени ензимни нива.

Нечести: Жълтеница.

С неизвестна честота: Чернодробна дисфункция.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Чести: Обратими нежелани реакции на кожата като еритем, булозен дерматит, уртикария, васкулит, алопеция.

Нечести: Кожни язви, пруритус.

Много редки: Неутрофилен екринен хидраденит.

С неизвестна честота: Петниста пигментация, обрив, синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия.

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*

Нечести: Миалгия, артралгия.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Нечести: Бъбречно увреждане, задържане на урина.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Чести: Втрисане, тромбофлебит на мястото на приложение.

Нечести: Болка в гърдите.

*Цитарабинов синдром (Ara-С) (Имуноалергичен ефект):*

Втрисане, миалгия, болка в костите, понякога болка в гърдите, екзантем, конюнктивит и гадене може да се появят от 6 до 12 часа след терапията. За профилактика и лечение могат да се използват кортикостероиди. Ако са ефективни, лечението с цитарабин може да продължи.

Нежеланите реакции, дължащи се на лечение с високи дози цитарабин, различни от тези, наблюдавани при конвенционални дози, включват:

*Хематологична токсичност:*

*Изявява се като тежка панцитопения, която може да продължи 15-25 дни, придружена от по-тежка костно-мозъчна аплазия, в сравнение с наблюдаваната в конвенционални дози.*

*Инфекции и инфестации.* Сепсис, абсцес на черния дроб.

*Нарушения на нервната система:*

При прилагане на високи дози цитарабин, при 8-37% от лекуваните пациенти се наблюдават симптоми на церебрална или цереберална токсичност, като промени в личността, нарушена бдителност, дизартрия, атаксия, тремор, нистагъм, главоболие, объркване, сънливост, замайване, кома, конвулсии, др. Периферни моторни и сензорни невропатии също са били съобщавани при лечение с висока доза. Честотата при пациенти в старческа възраст (>55 години) може да е още по-висока. Други предразполагащи фактори са увредена чернодробна и бъбречна функция, предхождащо лечение на централната нервна система (ЦНС) (например лъчетерапия) и злоупотреба с алкохол. Нарушенията на ЦНС в повечето случаи са обратими.

Рискът от токсичност на ЦНС се повишава, ако цитарабин се прилага интравенозно във висока доза в комбинация с друго ЦНС-токсично лечение, напр. лъчетерапия или висока доза цитарабин.

*Токсичност по отношение на роговицата и конюнктивата:* Описани са обратимо увреждане на роговицата и хеморагични конюнктивити. Тези явления могат да бъдат предотвратени или намалени чрез употреба на кортикостероидни капки за очи.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* Кожен обрив, който води до десквамация, алопеция.

Появата на вирусни, бактериални, гъбични, паразитни или сапрофитни инфекции с различна локализация в организма, може да бъде свързана с използването на цитарабин самостоятелно или с комбинация с други имуносупресивни средства, след имуносупресивни дози, които влияят на клетъчния или хуморален имунитет. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат и тежки.

Описан е и Цитарабинов синдром. Той се характеризира с треска, миалгия, болки в костите, понякога с болка в гръдния кош, макулопапулозен обрив, конюнктивит и неразположение. Той обикновено се появява 6 до 12 часа след прилагане на лекарството. Кортикостероидите могат да се използват профилактично или за лечение на този синдром. Ако симптомите на цитарабиновия синдром са достатъчно тежки, трябва да се помисли за лечение с кортикостероиди, както и да се прецени дали лечението с цитарабин трябва да продължи.

*Стомашно-чревни нарушения:*

Особено при лечение с високи дози цитарабин, може да се появят по-тежки реакции освен обичайните симптоми. Докладвани са интестинална перфорация или некроза с илеус и перитонит.

Чернодробни абсцеси, хепатомегалия, синдром на Budd-Chiari (тромбоза на големите чернодробни вени) и панкреатит са били наблюдавани при терапия с висока доза.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Може да се развият клинични признаци, каквито се наблюдават при белодробен оток/ARDS,

особено при лечение с висока доза. Реакцията вероятно е причинена от увреждане на алвеоларните капиляри. Трудно е да се оценят честотите (посочени като 10-26% в различни публикации), тъй като обикновено пациентите са били с рецидив, при който и други фактори са могли да допринесат за тази реакция.

*Други:*

След терапията с цитарабин са съобщени кардиомиопатия и рабдомиолиза. Съобщен е един случай на анафилаксия, която е довела до кардио-пулмонален арест и необходимост от реанимация. Това състояние се е появило непосредствено след интравенозно прилагане на цитарабин.

Стомашно-чревните нежелани реакции намаляват, ако цитарабин се прилага като инфузия.

Като профилактика на хеморагичен конюнктивит се препоръчват глюкокортикоиди за локално приложение.

Аменорея и азооспермия (вж. точка 4.6)

Цитарабин не се препоръчва за интратекално приложение. Въпреки това, при този път на въвеждане са били съобщени някои нежелани реакции. Очаквани системни реакции: потискане на костния мозък, гадене, повръщане. Понякога се наблюдава тежка токсичност на гръбначния мозък, водеща до квадриплегия и парализа, некротизираща енцефалопатия, слепота и други изолирани невротоксикози.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул.,Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.:+359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Няма специфичен антидот. Препоръките при предозиране включват: Прекратяване на терапията, мерки за преодоляване на последваща депресия на костния мозък, включително кръвопреливане или трансфузия на тромбоцитна маса и антибиотици, ако е необходимо

Прилагането на дванадесет дози от 4,5 g/m2 чрез i.v. инфузия в продължение на един час, на всеки 12 часа, предизвиква необратима и фатална токсичност на централната нервна система.

Цитарабин може да се отстрани с хемодиализа.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналог на пиримидина.

АТС код: L01BC01

Цитарабин, аналог на пиримидиновия нуклеозид, е антинеопластичен агент, който потиска синтеза на дезоксирибонуклеинова киселина специфично в S-фазата на клетъчния цикъл. Притежава също и антивирусни и имуносупресорни свойства. Подробни проучвания върху механизма на цитотоксичност *in vitro* установяват, че основното действие на цитарабин е потискането на синтеза на дезоксицитидин и неговия активен метаболит арабинофуранозил цитозин трифосфат (ARA-CTP), въпреки че инхибирането на цитидин киназите и инкорпорирането на съединението в нуклеиновите киселини може също да играе роля за неговото цитотоксично и цитоцидно действие.

Прилагането на цитарабин в схеми с високи дози може да преодолее резистентността на левкемични клетки, които не отговарят на лечение с конвенционални дози. Няколко различни механизми изглежда са отговорни за тази резистентност:

Увеличение в количеството на субстрата

Увеличаване на вътреклетъчния пул на ARA-CTP, тъй като е налице положителна корелация между вътреклетъчното задържане на ARA-CTP и процента на клетки в S-фаза.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Цитарабин се дезаминира до арабинофуранозил урацил в черния дроб и бъбреците. След интравенозно прилагане при хора, само 5,8% от приложената доза се ексретира непроменена в урината в рамките на 12-24 часа, 90% от дозата се екскретира като дезаминиран продукт, арабинофуранозил урацил (ARA-U). Цитарабин се метаболизира бързо, основно от черния дроб и вероятно от бъбрека. След еднократни високи интравенозни дози, кръвните нива се понижават до неизмерими нива в рамките на 15 минути при повечето пациенти. Някои пациенти имат неподлежащо на измерване ниво на лекарството в циркулацията още на 5-та минута след инжектиране. Полуживотът на лекарството е 10 минути.

При схеми с високи дози, цитарабин достига пикови плазмени нива 200 пъти по-високи от тези, наблюдавани при конвенционален режим на дозиране. Пикът на неактивен метаболит ARA-U, при режим с висока доза, се наблюдава след само 15 минути. Бъбречният клирънс е по-бавен при висока доза цитарабин, отколкото с конвенционална доза цитарабин. Нивата цитарабин в гръбначно-мозъчната течност (CSF), постигнати след висока доза 1-3 g/m2 цитарабин интравенозна инфузия, са около 100-300 нанограма/ml.

Максимални плазмени нива се достигат около 20-60 минути след подкожно приложение. При съпоставими дози, те са значително по-ниски от плазмените нива, постигнати след интравенозно приложение.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма предклинични данни от значение за предписващия, които да допълват вече включените в други раздели на Кратката характеристика на продукта.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Tasmowa 7,

02-677, Warszawa, Mazowieckie,

Полша

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ 20110629

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.10.2011 г.

Дата на последно подновяване: 05.09.2018 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/11/2020