

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Citarabina Kabi 100 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține citarabină 100 mg.

Fiecare flacon a 1 ml conține citarabină 100 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține citarabină 500 mg.

Fiecare flacon a 10 ml conține citarabină 1 g.

Fiecare flacon a 20 ml conține citarabină 2 g.

Excipienți:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic “nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

pH: 7,0 - 9,5

Osmolaritate: 250-400 mOsm/l

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Medicament citotoxic. Pentru inducerea remisiei în leucemia mieloidă acută, la adulți și pentru alte tipuri de leucemii acute, la adulți, adolescenți și copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Prin perfuzie sau injecție intravenoasă sau injecție subcutanată.

Pot fi oferite doar recomandări generale întrucât leucemia acută este tratată aproape exclusiv prin asocieri de medicamente citostatice.

Exprimarea dozelor recomandate în funcție de masa corporală poate fi transformată în exprimarea în funcție de suprafața corporală prin intermediul nomogramelor.

1) Inducerea remisiei: Adulți

a) Tratament continuu:

i) Injecție rapidă - 2 mg/kg și zi este o doză inițială rațională. Se administrează timp de 10 zile. Se efectuează zilnic hemoleucograma. Dacă nu se observă niciun efect antileucemic și nu există toxicitate aparentă, se crește doza la 4 mg/kg și zi și se menține până când răspunsul terapeutic sau toxicitatea devin evidente. Aproape toți pacienții pot prezenta toxicitate la aceste doze.

ii) Doza de 0,5-1,0 mg/kg și zi poate fi administrată printr-o perfuzie cu durata de până la 24 de ore. Rezultatele obținute ca urmare a perfuziilor cu durata de o oră au fost satisfăcătoare la majoritatea pacienților. După 10 zile, această doză zilnică inițială poate fi crescută la 2 mg/kg și zi, cu posibilitatea de apariție a toxicității. Se va continua până la apariția toxicității sau până la apariția remisiei.

b) Tratament intermitent:

Doza de 3-5 mg/kg și zi se administrează intravenos zilnic, timp de cinci zile consecutive. După o perioadă de pauză de două până la nouă zile, se administrează un nou ciclu. Se continuă până apare răspuns sau toxicitate.

Primele dovezi de ameliorare a funcției măduvei au fost raportate după 7-64 zile (în medie 28 de zile) de la începutul tratamentului.

În general, în cazul în care un pacient nu prezintă nici toxicitate, nici remisie după un studiu echitabil, administrarea prudentă de doze mai mari este justificată. Ca regulă, s-a observat faptul că pacienții tolerează doze mai mari atunci când se administrează prin injecție intravenoasă rapidă, comparativ cu administrarea prin perfuzie lentă. Această diferență este determinată de metabolizarea rapidă a citarabinei și, ca urmare, a duratei scurte de acțiune a dozei mari.

2) Tratamentul de întreținere:

Remisiile care au fost induse de citarabină sau de alte medicamente pot fi menținute prin injectarea intravenoasă sau subcutanată a dozei de 1 mg/kg săptămânal sau de două ori pe săptămână.

Copii și adolescenți:

Se pare că față de adulți, copiii tolerează mai bine dozele mari de citarabină, iar atunci când se administrează doze din cadrul unui interval, la copii trebuie să se administreze dozele cele mai mari.

Pacienți cu insuficiență hepatică și insuficiență renală:

Pacienți cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală: dozele trebuie reduse (vezi pct. 4.4).

Citarabina poate fi eliminată prin dializă. Prin urmare, citarabina nu trebuie administrată imediat înainte sau după ședința de dializă.

Pacienți vârstnici:

Nu există informații care să sugereze că este necesară modificarea dozelor în cazul vârstnicilor. Cu toate acestea, pacientul vârstnic nu tolerează toxicitatea indusă de medicament la fel de bine ca pacientul tânăr și, prin urmare, o atenție deosebită trebuie acordată leucopeniei, trombocitopeniei și anemiei induse de medicament și trebuie inițiat tratament de susținere adecvat, atunci când este indicat.

4.3 Contraindicații

- Tratamentul cu citarabină nu trebuie luat în considerare la pacienții cu supresie medulară severă.

Citarabina nu trebuie utilizată în tratamentul afecțiunilor non-maligne, cu excepția imunosupresiei.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Encefalopatii degenerative și toxice, în special după utilizarea de metotrexat sau tratament cu radiații ionizante.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalitate: tratamentul cu citarabină trebuie efectuat numai de către medici cu experiență în chimioterapia neoplasmului.

Atenționări:

Efecte hematologice: citarabina este un supresor puternic al măduvei osoase; severitatea este dependentă de doza de medicament și de schema de administrare. Tratamentul trebuie început cu prudență la pacienții cu supresie medulară indusă de tratamentele medicamentoase anterioare. Pacienții care sunt în tratament cu acest medicament trebuie să fie sub supraveghere medicală atentă și, în timpul tratamentului de inducere, trebuie să li se verifice zilnic numărul de leucocite, concentrația plasmatică de hemoglobină și numărul de trombocite. Examinarea medulară trebuie efectuată frecvent după dispariția blaștilor din sângele periferic.

Principalul efect toxic al citarabinei este reprezentat de supresia medulară cu leucopenie, trombocitopenie, anemie, megaloblastoză și reducerea reticulocitelor. Toxicitatea mai puțin gravă include greață, vărsături, diaree și durere abdominală, ulcerații orale și disfuncție hepatică (vezi pct. 4.8).

Ulterior unei perfuzări constante cu durata de 5 zile sau unei injecții acute de 50 mg/m² până la 600 mg/m², deprimarea nivelului de celule albe urmează un curs bifazic. Indiferent de valoarea inițială, nivelul dozelor sau schema terapeutică, se observă o scădere inițială care începe în primele 24 de ore și atinge cea mai mică valoare în zilele 7-9. Aceasta este urmată de o creștere scurtă care atinge punctul maxim în ziua douăsprezece. O scădere secundară, mai pronunțată, atinge cea mai mică valoare în zilele 15-24. Apoi, urmează o creștere rapidă, peste valoarea inițială, în următoarele 10 zile. Deprimarea trombocitară este sesizabilă după 5 zile, atingând valoarea minimă între zilele 12-15. După aceea, o creștere rapidă, peste valoarea inițială, are loc în următoarele 10 zile.

Trebuie asigurată disponibilitatea mijloacelor adecvate pentru tratamentul complicațiilor supresiei medulare (infecții induse de granulocitopenie și diminuarea altor mijloace de apărare a organismului, hemoragii cauzate de trombocitopenie), care pot fi letale.

Ca urmare a tratamentului cu citarabină au apărut reacții anafilactice. A fost raportată anafilaxie, care a determinat stop cardiorespirator acut, care a necesitat resuscitare. Această reacție a apărut imediat după administrarea intravenoasă a citarabinei (vezi pct. 4.8).

Scheme terapeutice cu doze mari: a fost raportată toxicitate SNC, GI și pulmonară (diferită față de cea observată în schemele de tratament convenționale cu citarabină), severă și uneori letală, ca urmare a unor scheme terapeutice experimentale cu doze mari (2-3 g/m²) de citarabină. Aceste reacții includ toxicitate corneană reversibilă, disfuncție cerebrală și cerebeloasă, de obicei, reversibilă; somnolență; convulsii; ulcerații gastrointestinale severe, inclusiv pneumatoză intestinală chistică, care poate duce la peritonită; sepsis și abces hepatic și edem pulmonar (vezi pct. 4.8).

Citarabina s-a dovedit a fi cancerigenă la animale. Posibilitatea unui efect similar trebuie avută în vedere, atunci când se planifică abordarea terapeutică de lungă durată a pacientului.

Precauții:

Pacienții care sunt în tratament cu citarabină trebuie să fie atent monitorizați. În mod frecvent, este obligatoriu să fie urmărite concentrațiile plasmatiche ale hemoglobinei, numărul trombocitelor și leucocitelor. În cazul în care supresia medulară indusă medicamentos determină scăderea numărului

de trombocite sub 50000 sau a numărului de granulocite polimorfonucleare sub 1000/mm³ trebuie avută în vedere posibila întrerupere a tratamentului sau modificarea schemei terapeutice. Numărul elementelor mature din sângele periferic poate continua să scadă după întreruperea tratamentului medicamentos și să atingă cele mai scăzute valori după intervale de 12 până la 24 de zile de la întreruperea administrării medicamentului. Dacă este indicat, tratamentul poate fi reluat numai după apariția semnelor clare de refacere medulară (constatată după examene medulare succesive). Pacienții cărora nu li se mai administrează medicamentul până la “normalizarea” valorilor din sângele periferic pot scăpa de sub control.

Neuropatiile periferice motorii și senzoriale au apărut la pacienții adulți cu leucemie acută nonlimfocitară, după consolidarea cu doze mari de citarabină, daunorubicină și asparaginază.

Pacienții tratați cu doze mari de citarabină trebuie ținuti sub observație pentru apariția neuropatiilor, întrucât pot fi necesare modificări ale schemei terapeutice, pentru a evita tulburări neurologice ireversibile.

Ca urmare a administrării tratamentului cu citarabină în schemele terapeutice experimentale cu doze mari s-au produs toxicitate pulmonară, severă și uneori letală, sindrom de detresă respiratorie la adulți și edem pulmonar.

Atunci când dozele intravenoase sunt administrate rapid, pacienții resimt frecvent greață și pot prezenta vărsături timp de mai multe ore după aceea. Această problemă tinde să fie mai puțin severă dacă medicamentul este administrat prin perfuzare.

Scheme de tratament convenționale: La pacienții tratați cu doze convenționale de citarabină în asociere cu alte medicamente, au fost raportate sensibilitate abdominală (peritonită) și colită guaiac-positivă, concomitent cu neutropenie și trombocitopenie. Pacienții au răspuns la tratament medical nechirurgical.

Paralizia progresivă ascendentă apărută tardiv, având rezultat letal, a fost raportată la copii cu LMA (leucemie mielogenă acută) ca urmare a administrării intratecale și intravenoase de citarabină la doze convenționale, în asociere cu alte medicamente.

Funcția hepatică și/sau renală: s-a observat că ficatul uman metabolizează o fracțiune substanțială din doza administrată de citarabină. În mod special, pacienții cu funcție renală sau hepatică deteriorată pot fi mai predispuși la toxicitate a SNC după tratamentul cu doze mari de citarabină. Medicamentul trebuie utilizat cu precauție și în doze reduse la pacienții a căror funcție hepatică este slăbită. În cazul tratamentului cu citarabină, se recomandă examinarea periodică a funcțiilor medulară, hepatică și renală.

Efecte neurologice: cazuri de reacții adverse neurologice grave, de la cefalee la paralizie, comă și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral au fost raportate cu precădere la tineri și adolescenți cărora li s-a administrat citarabină, intravenos, în asociere cu metotrexat, intratecal. Nu a fost stabilită siguranța acestui medicament pentru utilizarea la copii.

Sindrom de liză tumorală: ca și în cazul altor medicamente citotoxice, citarabina poate induce hiperuricemie secundară lizei rapide a celulelor neoplazice. Medicul trebuie să monitorizeze uricemia și să aibă disponibile mijloace farmacologice și de susținere necesare intervenției în aceste situații.

Pancreatită: au fost observate cazuri de pancreatită asociate cu administrarea tratamentului de inducere cu citarabină.

Efecte imunosupresive/susceptibilitate crescută la infecții: utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii atenuate la pacienții cu imunitate compromisă indusă de administrarea de medicamente chimioterapice, inclusiv citarabină, poate duce la infecții grave sau letale. Vaccinarea cu un vaccin cu virus viu trebuie evitată la pacienții tratați cu citarabină. Pot fi administrate vaccinurile inactivate; cu toate acestea, răspunsul la aceste vaccinuri poate fi diminuat.

Doze mari: riscul de reacții adverse la nivelul SNC este mai mare la pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament la nivelul SNC sub formă de chimioterapie administrată intratecal sau radioterapie.

În cazul utilizării experimentale de doze mari de citarabină în asociere cu ciclofosfamidă în pregătirea pentru transplant medular, au fost raportate cazuri de cardiomiopatie cu deces consecutiv. Acest lucru poate fi dependent de schema de tratament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

5-fluorocitozină: 5-fluorocitozina nu trebuie administrată concomitent cu citarabina, întrucât s-a demonstrat faptul că eficacitatea terapeutică a 5-fluorocitozinei a fost anulată în cadrul unei astfel de scheme de tratament.

Digoxină: scăderi reversibile ale concentrației plasmatice la starea de echilibru a digoxinei și ale eliminării renale a glicozidului au fost observate la pacienți care au primit beta-acetildigoxină și chimioterapie cu ciclofosfamidă, vincristină și prednison, cu sau fără utilizarea concomitentă a citarabinei sau procarbazinei. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale digoxinei nu par a fi influențate. De aceea, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei la pacienții tratați cu asocieri de chimioterapice, cum sunt cele menționate. Utilizarea digoxinei la acești pacienți poate fi considerată o alternativă.

Gentamicină: un studiu de interacțiune *in vitro* între gentamicină și citarabină a arătat antagonismul citarabinei față de sensibilitatea tulpinilor de *K. pneumoniae*. La pacienții tratați cu citarabină cărora li se administrează concomitent gentamicină pentru infecții cu *K. pneumoniae*, lipsa unui răspuns terapeutic prompt poate indica necesitatea reevaluării terapiei antibacteriene.

Metotrexat: administrarea de citarabină pe cale intravenoasă, concomitent cu metotrexat pe cale intratecală poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse neurologice grave cum ar fi cefalee, paralizie, comă și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Citarabina are efecte teratogene la anumite specii de animale. Administrarea citarabinei la gravide sau la femeile care plănuiesc să devină gravide se va face numai după evaluarea beneficiilor și riscurilor potențiale.

Din cauza potențialului pentru anomalii asociat tratamentului citotoxic, în special în timpul primului trimestru, pacientele care sunt sau care ar putea să devină însărcinate în timpul tratamentului cu citarabină trebuie să fie informate despre riscurile potențiale asupra fătului și despre oportunitatea continuării sarcinii. Există un risc definit, dar considerabil redus, dacă tratamentul este inițiat în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru. Deși copii normali au fost născuți de către paciente care au fost tratate în toate cele trei trimestre de sarcină, se recomandă urmărirea acestor copii. Bărbații și femeile trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de până la 6 luni după tratament.

Alăptarea:

Citarabina nu trebuie administrată mamelor care alăptează. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Din cauză că numeroase medicamente trec în laptele matern și din cauza potențialului pentru reacții adverse grave la sugari provocate de citarabină, o decizie trebuie să fie luată cu privire la continuarea alăptării sau întreruperea tratamentului cu citarabină, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea:

Nu au fost raportate studii formale privind fertilitatea, cu toate acestea, la șoareci, au fost observate anomalii ale capului spermatozoizilor ca urmare a tratamentului cu citarabină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Citarabina nu are niciun efect asupra funcției intelectuale sau performanțelor psihomotorii.

Cu toate acestea, pacienții cărora li se administrează chimioterapie pot avea o capacitate scăzută de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje și trebuie avertizați cu privire la această posibilitate, fiind sfătuiți să evite astfel de activități, dacă sunt afectați.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță (vezi și pct. 4.4)

Cele mai frecvente reacții adverse includ greață, vărsături, diaree, febră, erupție cutanată tranzitorie, anorexie, inflamație sau ulcerăție orală și anală și disfuncție hepatică.

Tulburări hematologice și limfatice:

Din cauză că citarabina este un medicament supresor al măduvei osoase, ca urmare a administrării acesteia, pot să apară anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastoza și număr redus de reticulocite. Severitatea acestor reacții este dependentă de doze și schema de tratament. Pot să apară modificări celulare în morfologia măduvei osoase și în testele pe frotiu cu sânge periferic.

Infecții și infestări:

Infecții virale, bacteriene, micotice, parazitare sau saprofite, în oricare parte a corpului, pot fi asociate cu utilizarea de citarabină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente imunosupresoare ca urmare a administrării dozelor imunosupresoare care afectează imunitatea celulară sau umorală. Aceste infecții pot fi ușoare, dar pot fi severe și uneori letale.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

A fost descris un sindrom caracteristic citarabinei. Acesta este caracterizat prin febră, mialgie, dureri osoase, dureri toracice, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, conjunctivită și stare generală de disconfort. Apare de obicei la 6-12 ore după administrarea medicamentului. S-a dovedit că administrarea de corticosteroizi este benefică în tratamentul sau prevenția acestui sindrom. În cazul în care simptomele acestui sindrom sunt suficient de grave astfel încât să se impună tratament, trebuie avute în vedere administrarea de corticosteroizi și continuarea tratamentului cu citarabină.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și a frecvenței. Frecvențele sunt definite utilizând următoarele convenții:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Tabel privind reacțiile adverse	
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Sepsis, pneumonie, infecție ^a
Frecvență necunoscută	Celulită la locul administrării, abces hepatic
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Insuficiență a măduvei osoase, trombocitopenie, anemie, anemie megaloblastică, leucopenie, scădere a numărului de reticulocite
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvență necunoscută	Reacție anafilactică, edem alergic

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hiperuricemie
Frecvență necunoscută	Lipsă a poftei de mâncare
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvență necunoscută	Neurotoxicitate, nevrită, amețeală, cefalee
Tulburări oculare	
Frecvență necunoscută	Conjunctivită ^b
Tulburări cardiace	
Foarte rare	Aritmie
Frecvență necunoscută	Pericardită, bradicardie sinusală
Tulburări vasculare	
Frecvență necunoscută	Tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvență necunoscută	Dispnee, durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Stomatită, ulcerație bucală, ulcerație anală, inflamație anală, diaree, vărsături, greață, durere abdominală
Frecvente	Disfagie
Mai puțin frecvente	Pneumatoză intestinală chistică, colită necrozantă, peritonită
Frecvență necunoscută	Pancreatită, ulcerație esofagiană, esofagită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente	Funcție hepatică anormală
Frecvență necunoscută	Icter
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente	Ulcerații cutanate
Foarte rare	Hidradenită ecrină neutrofilică
Frecvență necunoscută	Eritrodisestezie palmo-plantară, urticarie, prurit, efelide
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvență necunoscută	Sindromul citarabinei
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvență necunoscută	Insuficiență renală, retenție urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie
Frecvență necunoscută	Dureri toracice, reacție la nivelul locului de injectare ^c
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Biopsie anormală a măduvei osoase, frotiu de sânge anormal

^a poate fi ușoară, dar poate fi severă și uneori letală

^b poate să apară împreună cu erupție cutanată tranzitorie și poate fi hemoragică la tratamentele cu doze mari

^c durere și inflamație la nivelul locului de injectare subcutanată

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu doze mari (vezi pct. 4.4) sunt incluse în următorul tabel:

Tabel privind reacțiile adverse (tratament cu doze mari)	
Infecții și infestări	
Frecvență necunoscută	Abces hepatic, sepsis
Tulburări psihice	
Frecvență necunoscută	Tulburarea personalității ^a
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Tulburări cerebrale, tulburări cerebeloase, stare de somnolență
Frecvență necunoscută	Comă, convulsii, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzitivă periferică
Tulburări oculare	
Foarte frecvente	Tulburări corneale

Tulburări cardiace	
Frecvență necunoscută	Cardiomiopatie ^b
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Colită necrozantă
Frecvență necunoscută	Necroză gastro-intestinală, ulcer gastro-intestinal, pneumonie intestinală, peritonită
Tulburări hepatobiliare	
Frecvență necunoscută	Leziuni hepatice, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Exfolierea pielii

^a Tulburarea personalității a fost raportată în asociere cu tulburări cerebrale și cerebeloase.

^b Urmată de deces.

Alte reacții adverse

La pacienții tratați cu doze experimentale intermediare de citarabină (1g/m²), cu sau fără alte medicamente hemoterapeutice (meta-AMSA, daunorubicină, VP-16), a fost raportată pneumonia interstițială difuză fără cauză clară, posibil asociată citarabinei.

Consecutiv terapiei cu doze experimentale mari de citarabină, administrată în vederea tratării recidivei leucemiei, a fost raportat un sindrom de detresă respiratorie bruscă, care a progresat rapid spre edem pulmonar și cardiomegalie pronunțată, vizibil radiografic; a fost raportat un rezultat fatal.

Tulburări ale sistemului nervos

După tratamentul cu doze mari de citarabină, simptomele afectării cerebrale sau cerebeloase, cum sunt tulburări de personalitate, vigilență afectată, dizartrie, ataxie, tremor, nistagmus, cefalee, confuzie, somnolență, amețeală, comă, convulsii etc. apar la 8-37% dintre pacienții tratați. Incidența la vârstnici (> 55 de ani) poate fi chiar mai mare. Alți factori predispozanți sunt insuficiența hepatică și insuficiența renală, tratamentul anterior la nivel SNC (de exemplu, radioterapie) și abuzul de alcool. Tulburările la nivelul SNC sunt, în cele mai multe cazuri, reversibile.

Riscul de toxicitate la nivelul SNC crește dacă tratamentul cu citarabină - administrat în doză mare i.v. - este asociat cu alt tratament citotoxic la nivel SNC, cum sunt radioterapia sau utilizarea de doze mari.

Tulburări gastro-intestinale

Pot apărea reacții mai severe, în plus față de simptomele frecvente, mai ales în cazul tratamentului cu doze mari de citarabină. Au fost raportate perforație intestinală sau necroză cu ileus și peritonită. După tratamentul cu doze mari au fost observate abcese hepatice, hepatomegalie, sindrom Budd-Chiari (tromboză venoasă hepatică) și pancreatită.

Altele:

Ca urmare a tratamentului cu doze mari de citarabină, au fost raportate rabdomioliză, amenoree și azoospermie.

Administrare intratecală

Nu se recomandă administrarea intratecală de citarabină; cu toate acestea, următoarele reacții adverse au fost raportate cu acest tip de administrare. Reacții sistemice așteptate: deprimarea măduvei osoase, greață, vărsături. Ocazional au fost raportate toxicitate severă a măduvei coloanei vertebrale, care poate duce la tetraplegie și paralizie, encefalopatie necrozantă, cu sau fără convulsii, cecitate și alte neurotoxicități izolate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
Tel: +4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific. Recomandările privind abordarea terapeutică a supradozajului includ: întreruperea tratamentului, urmată de tratamentul deprimării medulare consecutive, incluzând transfuzie de sânge integral sau transfuzie de masă trombocitară și antibiotice, după cum este necesar. Administrarea a douăsprezece doze a 4,5 g/m², în perfuzie i.v. cu durata de o oră, la interval de 12 ore, a cauzat o creștere de neacceptat a toxicității ireversibile a sistemului nervos central și deces.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, analogi ai bazelor pirimidinice, codul ATC: L01BC01.

Citarabina, un analog nucleozidic al pirimidinei, este o substanță antineoplazică care inhibă sinteza acidului dezoxiribonucleic. Are, de asemenea, proprietăți antivirale și imunosupresoare. Studiile detaliate privind mecanismul de citotoxicitate efectuate *in vitro* sugerează faptul că acțiunea principală a citarabinei este reprezentată de inhibarea sintezei deoxicitidinei, deși inhibarea citidilat kinazelor și încorporarea compusului în acizii nucleici poate avea, de asemenea, un rol în acțiunea sa citostatică și citocidă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Citarabina este dezaminată la arabinofuranozil uracil în ficat și rinichi. După administrarea intravenoasă la om, numai 5,8% din doza administrată este eliminată nemodificată în urină în decurs de 12-24 de ore, iar 90% din doză este excretată sub formă de substanță dezaminată. Citarabina pare a fi metabolizată rapid, în principal de către ficat și, posibil, de către rinichi. După administrarea intravenoasă de doze unice mari, concentrațiile plasmatice scad până la valori nemăsurabile în decurs de 15 minute, la majoritatea pacienților. Unii pacienți prezintă concentrații nemăsurabile de medicament în sângele circulant chiar la 5 minute după injectare.

Timpul de înjumătățire plasmatică a medicamentului este de 10 minute.

După administrarea de citarabină în doze mari, se ating concentrații plasmatice maxime de până la 200 de ori mai mari decât cele observate în schemele de tratament convenționale. Concentrația plasmatică maximă a metabolitului inactiv, ARA-U, în cazul utilizării schemelor de tratament cu doze mari, se observă după numai 15 minute. Clearance-ul renal este mai lent în cazul administrării de citarabină în doze mari, comparativ cu utilizarea dozelor convenționale de citarabină. Concentrațiile atinse în lichidul cefalorahidian (LCR), după administrarea de doze de citarabină de 1-3 g/m² în perfuzie intravenoasă, sunt în jur de 100-300 nanograme/ml.

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 20-60 de minute după administrarea subcutanată. La doze comparabile, acestea sunt semnificativ mai mici decât concentrațiile plasmatice obținute după administrarea intravenoasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La rozătoare, citarabina prezintă potențial embriotoxic și teratogen în perioada de organogeneză, la

doze clinic relevante. A fost raportat că citarabina cauzează toxicitate asupra dezvoltării, inclusiv afectarea creierului în dezvoltare, atunci când a fost administrată în perioada peri- și post-natală. Citarabina prezintă potențial mutagen și clastogen și produce transformări maligne *in vitro* asupra celulelor de rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Soluțiile care conțin citarabină sunt incompatibile cu diverse medicamente, de exemplu, carbenicilină sodică, cefalotină sodică, fluorouracil, sulfat de gentamicină, heparină sodică, hidrocortizon succinat sodic, insulină normală, metilprednisolon succinat sodic, nafcilină sodică, oxacilină sodică, penicilină G sodică (benzilpenicilină), metotrexat, prednisolon succinat.

Cu toate acestea, incompatibilitatea depinde de mai mulți factori (de exemplu, concentrația medicamentului, solvenții specifici utilizați, pH-ul rezultat, temperatura). Pentru informații specifice privind compatibilitatea, trebuie consultate referințele de specialitate.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

După prima deschidere:

După prima deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare:

După diluare, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 8 zile la temperaturi sub 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi cuprinse între 15°C și 25°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere și după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pentru flaconul a 1 ml

Soluția injectabilă este conținută într-un flacon din sticlă incoloră de tip I cu capacitatea de 2 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutitic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare verde.

Pentru flaconul a 5 ml

Soluția injectabilă este conținută într-un flacon din sticlă incoloră de tip I cu capacitatea de 5 ml,

închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare albastră.

Pentru flaconul a 10 ml

Soluția injectabilă este conținută într-un flacon din sticlă incoloră de tip I cu capacitatea de 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare roșie.

Pentru flaconul a 20 ml

Soluția injectabilă este conținută într-un flacon din sticlă incoloră de tip I cu capacitatea de 20 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare galbenă.

Ambalajul conține un flacon a 1 ml, 5 ml, 10 ml și, respectiv, 20 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Numai pentru o singură administrare.

Citarabina este indicată numai pentru administrare intravenoasă sau subcutanată.

Soluția diluată trebuie să fie limpede, incoloră, fără particule vizibile.

Medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru a observa prezența particulelor și modificările de culoare, înainte de utilizare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru.

Dacă soluția prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile, trebuie eliminată.

Soluția injectabilă de citarabină poate fi diluată cu apă pentru preparate injectabile sterile, soluție perfuzabilă de glucoză (5% m/v) sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,9% m/v).

Studiul de compatibilitate pentru diluții a fost efectuat utilizând pungi pentru soluții perfuzabile confecționate din poliolefină.

Concentrația pentru care a fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică a citarabinei este de 0,04-4 mg/ml.

În cazul în care se observă cristalizarea ca urmare a expunerii la temperaturi scăzute, redizolvați cristalele prin încălzire la o temperatură de până la 55°C, timp de maximum 30 de minute și agitați până când cristalele se dizolvă. Lăsați să se răcească la temperatura camerei înainte de utilizare.

Odată deschis, conținutul fiecărui flacon trebuie utilizat imediat și nu trebuie păstrat.

Soluțiile perfuzabile care conțin citarabină trebuie utilizate imediat.

Ghid pentru manipularea medicamentelor citotoxice

Administrare:

Trebuie administrat de către sau sub supravegherea directă a unui medic calificat, cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapeutice.

Pregătire (Ghid):

1. Medicamentele chimioterapeutice trebuie pregătite pentru a fi administrate numai de către profesioniști instruiți în utilizarea în siguranță a preparatului.
2. Operațiuni precum diluarea și transferul în seringi trebuie să se desfășoare numai în zona dedicată.
3. Personalul care efectuează aceste proceduri trebuie protejat în mod corespunzător cu

- îmbrăcămintă, mănuși și protecție pentru ochi.
4. Angajatele gravide sunt sfătuite să nu manipuleze medicamente chimioterapeutice.

Contaminare:

- (a) În cazul contactului cu pielea sau cu ochii, zona afectată trebuie spălată cu cantități mari de apă sau ser fiziologic. Se poate utiliza o cremă neutră pentru a trata înțepăturile trecătoare de la nivelul pielii. Trebuie solicitat sfatul medicului în cazul în care sunt afectați ochii.
- (b) În cazul în care se produc scurgeri, personalul trebuie să poarte mănuși și trebuie să curețe materialul vărsat cu un burete depozitat în zonă pentru acest scop. Zona se clătește de două ori cu apă. Toate cantitățile de soluții și toți bureții se pun într-o pungă din plastic și se sigilează.

Eliminare:

Seringile, recipientul, materialele absorbante, soluția și orice alt material contaminat trebuie depozitate într-o pungă groasă din plastic sau într-un alt recipient impermeabil și trebuie incinerate la 1100°C. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10585/2018/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2021