

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Citarabină Accord 20 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține citarabină 20 mg.

Fiecare flacon a 2 ml soluție conține citarabină 40 mg.

Fiecare flacon a 5 ml soluție conține citarabină 100 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu <1 mmol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, lipsită de particule vizibile.

pH: 7,0 până la 9,5

Osmolalitate: aproximativ 300 mOsmol/kg

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pentru inducerea remisiunii în leucemia mieloidă acută la adulți și pentru alte tipuri de leucemii acute, la adulți, adolescenți și copii, inclusiv profilaxia și tratamentul implicării SNC (leucemie meningeală)..

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Citarabină Accord este destinat administrării intravenoase, intramusculare, subcutanate sau intratecale.

Injecția subcutanată este în general bine tolerată și poate fi recomandată atunci când este administrată în terapia de întreținere.

Citarabină Accord poate fi diluat cu soluție sterilă de apă pentru preparate injectabile, soluție perfuzabilă de glucoză sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu.

Tratamentul cu citarabină trebuie inițiat de către un medic cu experiență vastă în tratamentul cu citostatice sau în consultare cu acesta. Se pot oferi numai recomandări generale, deoarece leucemia acută este tratată, aproape exclusiv, cu asocieri de medicamente citostatice.

Recomandările cu privire la doze pot fi efectuate în funcție de greutatea corporală (mg/kg) sau în funcție de suprafața corporală (SC, mg/m<sup>2</sup>). Exprimarea dozelor recomandate în funcție de masa corporală poate fi transformată în exprimarea în funcție de suprafața corporală prin intermediul nomogramelor.

### **Inducerea remisiunii**

**Tratament continuu:** doza uzuală pentru leucemie este de 2 mg/kg/zi în injecție rapidă intravenoasă, zilnic, timp de 10 zile. Dacă după 10 zile nu se observă niciun efect anti-leucemic și nu există toxicitate aparentă, se poate crește doza la 4 mg/kg/zi și se menține până când răspunsul terapeutic sau toxicitatea devin evidente. Aproape toți pacienții pot prezenta toxicitate la aceste doze.

Se poate administra o doză de 0,5-1,0 mg/kg/zi printr-o perfuzie zilnică cu durata de 1 până la 24 de ore, timp de 10 zile, apoi doza poate fi crescută la 2 mg/kg/zi, până când apare toxicitatea. Se va continua până la apariția toxicității sau până la apariția remisiunii. Rezultatele obținute ca urmare a perfuziilor cu durata de o oră au fost satisfăcătoare la majoritatea pacienților.

**Tratament intermitent:** Citarabina poate fi administrată în doze intermitente intravenoase de 3-5 mg/kg zilnic, timp de cinci zile consecutiv. După o perioadă de pauză de 2 până la 9 zile, se poate repeta ciclul și se poate continua 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 o perioadă de probă, 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.

Doza de citarabină 100-200 mg/m<sup>2</sup>/24 de ore, a fost utilizată sub formă de perfuzie continuă timp de 5-7 zile în monoterapie sau în asociere cu alte citostatice, incluzând, de exemplu, o antraciclină. Pot fi administrate cicluri adiționale la intervale de 2-4 săptămâni, până când se atinge remisia sau se produce toxicitate inacceptabilă.

### **Tratamentul de întreținere:**

Remisiile pot fi menținute prin injectarea intravenoasă sau subcutanată a dozei de 1 mg/kg săptămânal sau de două ori pe săptămână.

De asemenea, citarabina a fost administrată în doze de 100-200 mg/m<sup>2</sup> sub formă de perfuzie continuă timp de 5 zile, lunar, în monoterapie sau în asociere cu alte citostatice.

### **Administrarea intratecală**

Au fost administrate doze cuprinse între 5 și 30 mg /m<sup>2</sup> SC.

Pentru tratamentul leucemiei meningeale, se administrează de obicei o doză de 30 mg/m<sup>2</sup> SC o dată la 4 zile, până când rezultatele lichidului cefalorahidian sunt normale, urmată de o doză suplimentară. Injectarea trebuie să fie lentă. Vezi pct. 4.8.

### **Doze mari:**

Sub supraveghere medicală strictă, citarabina se administrează în monoterapie sau în asociere cu alte citostatice, în doză de **2-3 g/m<sup>2</sup>**, în perfuzie intravenoasă cu durata de 1-3 ore, la interval de 12 ore, timp de 2-6 zile (în total 12 doze pe ciclu). Nu trebuie să se depășească o doză totală de **36 g/m<sup>2</sup>** per tratament. Frecvența ciclurilor de tratament depinde de răspunsul la tratament și de toxicitatea hematologică și non-hematologică. A se consulta, de asemenea, măsurile de precauție (vezi pct. 4.4) pentru cerințele de întrerupere a tratamentului.

### **Copii și adolescenți:**

Copiii par să tolereze doze mai mari decât adulții și, acolo unde sunt citate dozele, copiii trebuie să primească doza mai mare, iar adulții pe cea mai mică.

### **Pacienți cu insuficiență hepatică și insuficiență renală**

Pacienți cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală: dozele trebuie reduse.

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

### **Vârstnici:**

Tratamentul cu doze mari la pacienții cu vârsta > 60 de ani trebuie administrat numai după evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu. Nu există informații care să sugereze că o modificare a dozei este justificată la vârstnici. Cu toate acestea, pacientul în vârstă nu tolerează toxicitatea medicamentului, nici pacientul mai tânăr, trebuind acordată astfel atenție deosebită leucopeniei induse de medicament, trombocitopeniei și anemiei, cu inițierea corespunzătoare a terapiei de susținere atunci când este indicată.

### **Mod de administrare:**

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la citarabină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Anemie, leucopenie și trombocitopenie de etiologie non-malignă (de exemplu, aplazie medulară), cu excepția situației în care beneficiile depășesc riscurile.

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

În timpul sarcinii, citarabina trebuie administrată numai la indicație strictă, în cazul în care beneficiile medicamentului la mamă sunt comparate cu riscurile posibile pentru făt (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **General:**

Numai medicii cu experiență în chimioterapia cancerului trebuie să administreze citarabină.

### **Atenționări:**

Citarabina este un supresor puternic al măduvei osoase; severitatea depinde de doza medicamentului și de schema de administrare. Tratamentul trebuie început cu prudență la pacienții cu supresie medulară indusă de tratamentele medicamentoase anterioare. Pacienții tratați cu acest medicament trebuie supravegheați îndeaproape, iar în timpul tratamentului de inducție, numărul de leucocite și de trombocite trebuie evaluat zilnic. Examinarea medulară trebuie efectuată frecvent după dispariția blaștilor din sângele periferic.

Principalul efect toxic al citarabinei este supresia măduvei osoase cu leucopenie, trombocitopenie, anemie, megaloblastoză și reticulocite reduse. Toxicitatea mai puțin gravă include greață, vărsături, diaree și durere abdominală, ulceratii orale și disfuncție hepatică (vezi pct. 4.8).

După perfuzii constante timp de 5 zile sau injecții acute de 50 mg/m<sup>2</sup> până la 600 mg/m<sup>2</sup>, scăderea numărului leucocitelor urmează o traiectorie bifazică. Indiferent de numărul inițial, nivelul dozei sau schema de tratament, se înregistrează o scădere inițială începând cu primele 24 de ore cu un maxim în zilele 7-9. Aceasta este urmată de o scurtă creștere care se ridică în jurul zilei 12. Cea de-a doua și mai adâncă cădere atinge valoarea maximă în zilele 15-24. Apoi, se înregistrează o creștere rapidă până la valoarea inițială în următoarele 10 zile. Scăderea plachetară este vizibilă la 5 zile, cu un vârf al scăderii

care apare între zilele 12-15. Apoi, o creștere rapidă față de valoarea inițială are loc în următoarele 10 zile.

Trebuie asigurată disponibilitatea mijloacelor adecvate pentru tratamentul complicațiilor, aplazie medulară posibil letală (infecții induse de granulocitopenie și diminuarea altor mijloace de apărare a organismului, hemoragii determinate de trombocitopenie).

Ca urmare a tratamentului cu citarabină au apărut reacții anafilactice. A fost raportată anafilaxie, care a avut ca rezultat stop cardiorespirator acut, care a necesitat resuscitare. Această reacție a apărut imediat după administrarea intravenoasă a citarabinei.

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 cu doze experimentale mari (2-3 g/m<sup>2</sup>) de citarabină. Aceste reacții includ toxicitate corneană reversibilă, disfuncție cerebrală și cerebeloasă, de obicei reversibilă; somnolență; convulsii; ulceratii gastrointestinale severe, inclusiv pneumatiză intestinală chistică, care poate duce la peritonită, sepsis și abces hepatic și edem pulmonar.

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

### **Precauții:**

Pacienții tratați cu citarabină trebuie monitorizați îndeaproape. Evaluarea frecventă a numărului de trombocite și de leucocite este obligatorie. În cazul în care numărul de trombocite este sub 50000 sau numărul de leucocite polimorfonucleare sub 1000/mm<sup>3</sup> 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 12-24 zile de la întreruperea administrării medicamentului. Dacă este indicat, tratamentul poate fi reluat numai după apariția semnelor de remisiune medulară (constatată după examene medulare succesive). În cazul pacienților cărora nu li se mai administrează medicamentul până la "normalizarea" valorilor din sângele periferic, tratamentul poate 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 ținuți 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 cu doze mari s-au produs toxicitate pulmonară, severă și uneori letală, sindrom de destresă respiratorie la adulți și edem pulmonar.

În cazul utilizării experimentale de doze mari de citarabină în asocieră cu ciclofosfamidă în pregătirea pentru transplant medular, au fost raportate cazuri de cardiomiopatie cu deces ulterior. Aceasta poate să fie dependentă de schema de tratament.

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 perfuzie.

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

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

#### *Afectare hepatică și renală*

Ficatul uman aparent detoxifică o fracție substanțială a unei doze administrate de citarabină. În special, pacienții cu insuficiență renală sau hepatică pot avea o probabilitate mai mare de toxicitate asupra SNC după tratamentul cu doze mari de citarabină. Utilizați medicamentul cu prudență și la doză redusă la pacienții a căror funcție hepatică este slabă.

În cazul pacienților cu antecedente de insuficiență hepatică, citarabina trebuie administrată doar cu precauție maximă.

În cazul tratamentului cu citarabină, se recomandă examinarea periodică a funcțiilor medulară, hepatică și renală.

Siguranța administrării acestui medicament la sugari nu este stabilită.

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.

#### *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 toxicitate la nivelul SNC crește dacă se administrează doze mari de citarabină împreună cu alte tratamente cu toxicitate asupra SNC, cum este radioterapia sau la pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament la nivelul SNC sub formă de chimioterapie administrată intratecal.

Trebuie evitată transfuzia concomitentă de granulocite, deoarece a fost raportată insuficiență respiratorie severă.

În cazul utilizării experimentale de doze mari de citarabină în asocieri cu ciclofosamidă în pregătirea pentru transplant medular, au fost raportate cazuri de cardiomiopatie cu deces ulterior.

#### **Sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1mmol (23 mg) în 5 ml, adică practic "nu conține sodiu".

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Digoxină

După administrarea de beta-acetildigoxină și chimioterapie cu ciclofosamidă, vincristină și prednison, cu sau fără utilizarea concomitentă de citarabină sau procarbazină apare o scădere reversibilă a concentrației plasmatice la starea de echilibru a digoxinei și a eliminării renale a glicozidului. Date limitate sugerează că gradul de absorbție a digoxinei la nivel GI nu este în mod substanțial afectat de administrarea concomitentă a schemelor de chimioterapie combinată cunoscute a scădea absorbția digoxinei. De aceea, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de digoxină la pacienții tratați cu asocieri de chimioterapice cum sunt cele menționate. Utilizarea de digoxină 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.

#### 5-Fluorocitozina

5-Fluorocitozina nu trebuie administrată concomitent cu citarabina, întrucât s-a demonstrat faptul că 5-fluorocitozina nu are eficacitate terapeutică în cadrul unei astfel de scheme de tratament.

#### Utilizarea citarabinei în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente imunosupresoare

Din cauza acțiunii imunosupresoare a citarabinei, infecțiile virale, bacteriene, fungice, parazitare sau saprofite, cu diverse localizări în organism, pot fi asociate cu utilizarea citarabinei în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente imunosupresive, ca urmare a utilizării unor doze imunosupresive, care afectează imunitatea celulară sau umorală. Aceste infecții pot fi ușoare dar, uneori, pot fi severe și chiar letale.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile cu potențial fertil/contracepție la bărbați și femei

Femeile trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Având în vedere faptul că citarabina are un potențial mutagen, care ar putea induce anomalii cromozomiale la nivelul spermatozoizilor, bărbații care urmează tratament cu citarabină și partenerii lor trebuie sfătuiți să folosească o metodă contraceptivă de încredere în timpul și până la 6 luni după tratament.

#### **Sarcina**

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

Din cauza potențialului de apariție de anomalii datorate terapiei citotoxice, în special în timpul primului trimestru, o pacientă care este sau care poate rămâne gravidă în timpul tratamentului cu citarabină trebuie să fie informată despre riscul potențial pentru făt și despre oportunitatea continuării sarcinii. Există un risc clar, dar semnificativ redus dacă terapia este inițiată în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru. Deși sugari normali au fost născuți de paciente tratate în toate cele trei trimestre de sarcină, se recomandă monitorizarea acestor sugari.

#### **Alăptarea**

Nu se știe dacă acest medicament este excretat în laptele uman. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman și datorită potențialului de reacții adverse grave la copiii care sunt alăptați în timpul tratamentului cu citarabină, trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului, luând în considerare importanța medicamentului pentru mamă. De regulă, acest medicament nu trebuie administrat pacientelor gravide sau mamelor care alăptează.

#### **Fertilitatea**

Nu au fost efectuate studii de fertilitate pentru a evalua toxicitatea asupra funcției de reproducere a citarabinei. Suprimarea funcției gonadelor, având ca rezultate amenoree sau azoospermie, poate să apară la pacienții care urmează tratament cu citarabină, mai ales în asociere cu agenți alchilanți. În general, aceste efecte par a fi legate de doză și de durata tratamentului și pot fi ireversibile (vezi pct. 4.8).

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

Citarabina nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

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

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu tratamentul cu citarabină. 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 ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

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

Tulburări hematologice și limfatice: deoarece citarabina este un supresor al maduvei osoase, pot fi de așteptate anemii, leucopenie, trombocitopenie, megaloblastoză și reticulocite reduse ca urmare a administrării. Severitatea acestor reacții adverse este proporțională cu doza și cu regimul de administrare. Sunt de așteptat modificări morfologice la nivel medular și pe frotiurile de sânge periferic.

<b>Infecții și infestări</b>	<u>Mai puțin frecvente:</u> Sepsis (imunosupresie), celulită la locul administrării  <u>Cu frecvență necunoscută:</u> Pneumonie, abces hepatic
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<u>Cu frecvență necunoscută:</u> Anafilaxie, edem alergic
<b>Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)</b>	<u>Mai puțin frecvente:</u> Lentigo
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<u>Frecvente:</u> Trombocitopenie, anemie, megaloblastoză, leucopenie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<u>Frecvente:</u> Anorexie, hiperuricemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Frecvente:</u> La doze mari, influențe cerebeloase sau cerebrale, cu deteriorare a nivelului de conștiență, dizartrie, nistagmus  <u>Mai puțin frecvente:</u> Cefalee, neuropatie periferică și paraplegie la administrarea intratecală  <u>Cu frecvență necunoscută:</u> Amețeli, nevrită, toxicitate neuronală
<b>Tulburări oculare</b>	<u>Frecvente:</u> Conjunctivită hemoragică reversibilă (fotofobie, senzație de arsură, tulburări vizuale, lacrimație accentuată), keratită, conjunctivită (poate fi asociată cu erupție cutanată tranzitorie)
<b>Tulburări cardiace</b>	<u>Mai puțin frecvente:</u> Pericardită  <u>Cu frecvență necunoscută:</u> Bradycardie sinusală
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Cu frecvență necunoscută:</u> Tromboflebită

<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Mai puțin frecvente:</u> Dispnee, dureri în gât
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	<u>Frecvente:</u> Disfagie, greață, vărsături, diaree, inflamație sau ulcerație orală sau anală, diaree, dureri abdominale  <u>Mai puțin frecvente:</u> Esofagită, ulcerație esofagiană, pneumatoză intestinală cistoidă, colită necrozantă, peritonită.  <u>Cu frecvență necunoscută:</u> Pancreatită, necroză gastrointestinală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<u>Frecvente:</u> Efecte reversibile asupra ficatului, cu creșterea concentrațiilor enzimelor  <u>Cu frecvență necunoscută:</u> Disfuncție hepatică, icter
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<u>Frecvente:</u> Efecte adverse reversibile care afectează pielea, precum eritem, dermatită buloasă, urticarie, vasculită, alopecie.  <u>Mai puțin frecvente:</u> Ulcerație a pielii, prurit,  <u>Foarte rare:</u> Hidradenită ecrină neutrofilică  <u>Cu frecvență necunoscută:</u> Pistrui, erupție cutanată tranzitorie, sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare
<b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<u>Mai puțin frecvente:</u> Mialgie, artralgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<u>Frecvente:</u> Insuficiență renală, retenție urinară.
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<u>Frecvente:</u> Febră, tromboflebită la locul de administrare  <u>Cu frecvență necunoscută:</u> Dureri în piept și reacții la nivelul locului de injectare (durere și inflamație la nivelul locului de injectare subcutanată)
<b>Investigații diagnostice</b>	<u>Cu frecvență necunoscută:</u> Reticulocite reduse, modificări celulare în morfologia medulară și pe frotiurile de sânge periferic

**Sindrom citarabinic (Ara-C): (efect imunoalergic):**

Pot apărea febră, mialgie, dureri osoase, dureri ocazionale în piept, exantem, conjunctivită și stare generală de rău la 6-12 ore după administrarea medicamentului. Corticosteroizii pot fi luați în considerare în tratamentul sau prevenția sindromului. Dacă sunt eficiente, tratamentul cu citarabină poate continua.

**Dupa administrarea intratecala  
Tulburări ale sistemului nervos**



Riscul toxicității la nivelul SNC crește dacă tratamentul cu citarabină – administrat în doză mare i.v. sau intratecal – este combinat cu un alt tratament toxic asupra SNC, cum ar fi radioterapia, metotrexatul în doze mari administrat intratecal sau când este administrat intratecal în intervale scurte sau în doze mai mari de 30 mg/m<sup>2</sup>.

După tratamentul intratecal au fost raportate leucencefalopatie necrotizantă, deprimarea măduvei osoase, mielopatie care a condus la para- sau cvadriplegie, paralizie și alte neurotoxicități izolate.

#### ***Tulburări oculare***

Orbire.

#### ***Tulburări gastrointestinale***

Greață, vărsături.

#### ***Tulburări generale și la nivelul locului de administrare***

Cefalee, febră și/sau alte simptome de arahnoidită

#### ***Reacțiile adverse determinate de tratamentul cu citarabină în doze mari, altele decât observate în cazul dozelor convenționale, includ:***

##### ***Infecții și infestări***

Sepsis, apces hepatic

##### ***Toxicitate hematologică:***

Se manifestă ca pancitopenie profundă, care poate dura 15-25 de zile împreună cu aplazie a măduvei spinării mai severă decât observată la doze convenționale.

##### ***Tulburări ale sistemului nervos***

După tratamentul cu doze mari de citarabină, la 8-37% dintre pacienți au fost observate simptome de influență cerebrală sau cerebeloasă, precum modificări de personalitate și ale stării de alertă, dizartrie, ataxie, tremor, nistagmus, cefalee, confuzie, somnolență, amețeli, comă, convulsii, neuropatii motorii și senzoriale. Incidența la vârstnici (>55 ani) poate fi chiar mai mare. Alți factori predispozanți sunt afectare a funcției hepatice și renale, tratamente anterioare la nivelul SNC (de exemplu radioterapie) și abuz de alcool etilic. Tulburările SNC sunt în cele mai multe cazuri reversibile.

Riscul de toxicitate la nivelul SNC crește dacă tratamentul cu citarabină este administrat intravenos în doze mari și în asociere cu alte tratamente toxice pentru SNC, precum radioterapia sau medicamente citotoxice în doze mari.

##### ***Toxicitate corneană și conjunctivală:***

Au fost descrise leziuni reversibile la nivelul corneei și conjunctivită hemoragică. Aceste fenomene pot fi prevenite sau diminuate în intensitate prin instilarea unor picături oculare cu corticosteroizi.

##### ***Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:***

Pot să apară semnele clinice ale edemului pulmonar/SDRA, în special la tratamentul în doze mari. Reacția este cauzată, probabil, de o lezare a capilarelor alveolare. Este dificil de făcut o evaluare a frecvențelor (declarată ca 10-26% în diverse publicații), întrucât, de regulă, pacienții sunt în stadiul de recidivă, iar în acest caz alți factori pot contribui la această reacție.

La pacienți tratați cu doze intermediare experimentale de citarabină (1g/m<sup>2</sup>) cu și fără alți agenți chimioterapeutici (meta-AMSA, daunorubicină, VP-16), s-a raportat o pneumonită interstițială difuză fără cauză clară care poate fi asociată cu citarabina.

A fost raportat un sindrom de detresă respiratorie bruscă, care progresează rapid la edem pulmonar și o cardiomegalie radiografică pronunțată, după o terapie cu doze mari experimentale cu citarabină administrată pentru tratamentul leucemiei recidive; s-a raportat și deces.

##### ***Tulburări gastrointestinale:***

Necroză gastrointestinală, colită necrozantă, ulcerații gastrointestinale (incluzând pneumatoza cistoidă intestinală care duce la peritonită).

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.

#### ***Tulburări hepatobiliare:***

Abcesele hepatice, hepatomegalia, sindromul Budd-Chiari (tromboză venoasă hepatică) și pancreatita au fost observate după tratamentul cu doze mari.

#### ***Afecțiuni cutanate și la nivelul țesutului subcutanat:***

Erupecii cutanată tranzitorie care determină descuamare, alopecie.

#### ***Altele:***

Ca urmare a tratamentului cu citarabină, au fost raportate cardiomiopatia și rabdomioliza. A fost raportat un caz de anafilaxie care a avut ca rezultat stop cardiorespirator acut care a necesitat resuscitare. Această reacție a apărut imediat după administrarea intravenoasă a citarabinei.

Reacțiile adverse gastrointestinale sunt reduse dacă citarabina se administrează sub formă de perfuzie. Se recomandă administrarea locală a glucocorticoizilor ca profilaxie a conjunctivitei hemoragice.

Amenoree și azoospermie (vezi pct. 4.6).

Infecțiile virale, bacteriene, fungice, parazite sau saprofite în orice locație în organism pot fi asociate cu utilizarea citarabinei în monoterapie sau în asociere cu alte imunosupresoare în doze care afectează imunitatea celulară sau umorală. Aceste infecții pot fi ușoare, dar și severe sau uneori letale.

#### 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu citarabină. 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 de 4,5 g/m<sup>2</sup>, în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, la interval de 12 ore, induce toxicitate la nivelul sistemului nervos central, ireversibilă și letală.

În cazul supradozei intratecale: lichidul trebuie înlocuit imediat cu soluție salină izotonică.

Citarabina poate fi eliminată prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, antimetaboliți, analogi ai bazelor pirimidinice, codul ATC: L01BC01.

### **Mecanism de acțiune**

Citarabina, un analog nucleozidic al pirimidinei, este o substanță antineoplazică care inhibă sinteza acidului dezoxiribonucleic, în special în faza S a ciclului celular. 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 prin intermediul metabolitului său trifosfat activ, arabinofuranozil citozin trifosfat ARA-CTP, deși inhibarea citidilat kinazei și încorporarea compusului în acizii nucleici poate avea, de asemenea, un rol în acțiunea sa citostatică și citocidă.

Schemele de tratament cu doze mari de citarabină pot să depășească rezistența celulelor leucemice care nu mai răspund la doze convenționale. Mai multe mecanisme par a fi implicate în această rezistență:

- Creșterea cantității de substrat
- Creșterea cantității intracelulare de ARA-CTP, deoarece există o corelație pozitivă între retenția intracelulară de ARA-CTP și procentul de celule în fază S.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Adminstrare intravenoasă*

##### Biotransformare

Citarabina este dezaminată la arabinofuranozil uracil la nivel hepatic și renal. Se presupune că citarabina este metabolizată rapid, în principal de către ficat și, posibil, de către rinichi.

##### Eliminare

După administrarea intravenoasă la om, doar 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 inactivă, arabinofuranozil uracil (ARA-U). După administrarea intravenoasă de doze unice mari, concentrațiile plasmatică scad până la valori nemăsurabile în decurs de 15 minute, la majoritatea pacienților. Unii pacienți prezintă concentrații nemăsurabile de medicament în sângele circulant chiar și 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 plasmatică maxime de până la 200 de ori mai mari decât cele observate în schemele de tratament cu doze 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/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă, sunt în jur de 100-300 nanograme/ml.

#### *Adminstrare subcutanată*

##### Absorbție

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

#### *Adminstrare intratecală*

##### Absorbție

Citarabina trebuie administrată intratecal ca profilaxie și în tratamentul leucemiei SNC, deoarece citarabina administrată pe cale intravenoasă traversează în mod limitat bariera hemato-encefalică. Administrarea intratecală a citarabinei are ca rezultat concentrații plasmatică foarte scăzute.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Citarabina este embriotoxică și teratogenă la rozătoare, dacă este administrată în timpul perioadei de organogeneză și în doze relevante din punct de vedere clinic. S-a raportat că citarabina determină toxicitate în procesul de dezvoltare, inclusiv leziuni la nivelul creierului aflat în dezvoltare, atunci când este administrat în perioada peri- și postnatală. Nu au fost efectuate studii formale de fertilitate,

deși au fost observate anomalii ale capului spermatozoizilor ca urmare a tratamentului cu citarabină la șoarece.

Citarabina este mutagenă și clastogenă, producând transformări maligne *in vitro* în celulele murine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric concentrat (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, sulfat de gentamicină, heparină sodică, hidrocortizon succinat sodic, insulină normală, metil-prednisolon succinat, 5-fluorouracil, nafcilină sodică, oxacilină sodică, penicilina G sodică (benzilpenicilină), metotrexat și 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**

Înainte de prima deschidere a flaconului: 3 ani

Perioada de valabilitate după deschiderea flaconului: Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru concentrații de 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml și 4,0 mg/ml.

Medicamentul este stabil timp de 8 zile la o temperatură mai mică de 25 ° C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

2 ml: flacon din sticlă incoloră cu dop din cauciuc butilic și capsă detașabilă din aluminiu cu sigiliu de culoare albastră.

5 ml: flacon din sticlă incoloră cu dop din cauciuc butilic și capsă detașabilă din aluminiu cu sigiliu de culoare roșie.

Flaconul din sticlă este acoperit cu o folie de protecție cu bază non-PVC.

Mărimi de ambalaj:

2 ml: 1 flacon, 5 flacoane, 25 flacoane

5 ml: 1 flacon, 5 flacoane, 25 flacoane

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și ale precauții de utilizare**

Numai pentru o singură administrare. Orice soluție rămasă nefolosită trebuie eliminată.

Citarabină Accord este destinat pentru administrarea intravenoasă, intramusculară, subcutanată sau intratecală.

Soluția diluată trebuie să fie limpede, incoloră, lipsită de particule vizibile. Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a detecta prezența particulelor și a decolorării, înainte de administrare, ori de câte ori soluția și ambalajul permit acest lucru.

Dacă soluția are altă culoare sau conține particule vizibile, trebuie eliminată. Citarabină Accord poate fi diluat cu soluții sterile de apă pentru preparate injectabile, soluție injectabilă de glucoză 5%, sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%.

În cazul contactului cu pielea, zona afectată trebuie spălată cu cantități mari de apă apoi spălată bine cu apă și săpun. Dacă soluția intră în ochi, clățiți foarte atent cu cantități mari de apă, după care trebuie consultat imediat un medic oftalmolog.

Femeile gravide din personalul medical nu trebuie să lucreze cu acest medicament.

### **Reguli privind manipularea substanțelor citotoxice**

#### **Administrare**

Se administrează numai de către sau sub supravegherea directă a unui medic calificat, cu experiență în utilizarea chimioterapicelor citotoxice.

#### **Preparare (reguli)**

1. Medicamentele chimioterapeutice trebuie pregătite pentru a fi administrate numai de către specialiști instruiți în utilizarea în siguranță a medicamentului.
2. Operațiunile cum sunt diluarea și transferul în seringi trebuie să se desfășoare numai în zona desemnată.
3. Personalul care efectuează aceste proceduri trebuie protejat în mod corespunzător cu îmbrăcăminte, mănuși și protecție pentru ochi.
4. Angajatele gravide sunt sfătuite să nu manevreze medicamente chimioterapeutice.

#### **Contaminare**

**a)** În cazul contactului cu pielea sau ochii, zona afectată trebuie spălată cu cantități mari de apă sau soluție salină normală. O cremă emolientă poate fi utilizată pentru a trata usturimea tranzitorie a pielii. Trebuie să discutați cu un medic dacă ochii sunt afectați.

**b)** În cazul în care se produc scurgeri, operatorii trebuie să folosească mănuși și să adune soluția vărsată cu un burete ținut la îndemână în acest scop. Clățiți zona de două ori cu apă. Puneți toate soluțiile și bureții într-o pungă de plastic și sigilați-o.

#### **Eliminare**

Pentru distrugere, utilizați un sac pentru deșeuri citotoxice de risc înalt și incinerati la 1100°C. În cazul în care se produc scurgeri, restricționați accesul în zona afectată; este necesar un echipament de protecție adecvat, inclusiv mănuși și ochelari de protecție. Limitați răspândirea soluției și curățați zona cu hârtie/material absorbant. Scurgerile pot fi de asemenea neutralizate cu soluție de hipoclorit 5%. Zona afectată trebuie spălată cu cantități mari de apă. Puneți materialul contaminat într-un sac impermeabil pentru deșeuri citotoxice și incinerati la 1100°C.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa  
Polonia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15259/2023/01-06

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023