

Листовка: информация за потребителя

Алексан 50 mg/ml инжекционен разтвор
 Alexan 50 mg/ml solution for injection
 цитарабин (cytarabine).

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Алексан и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Алексан
3. Как да приемате Алексан
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Алексан
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Алексан и за какво се използва

Алексан е предназначен за лечение на рак. Алексан може да се използва и самостоятелно, но най-често се прилага в комбинация с други противоракови лекарствени продукти.

Алексан е показан при:

- Остра миелоидна левкемия (AML)
- Остра лимфобластна левкемия (ALL)
- Хронична миелоидна левкемия (CML)
- Неходжкинови лимфомии със средна и висока злокачественост (като лимфобластен неходжиконов лимфом и Бъркитов неходжкинов лимфом)
- Профилактика и лечение на левкозни инфилтрати в централната нервна система.

Алексан може да се прилага интратекално (вътре в обвивките на гръбначния мозък) в комбинация с метотрексат и кортикостероиди.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Алексан

Не приемайте Алексан

- ако сте свръхчувствителни (алергични) към Алексан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако сте лекуван/а с лекарство, което може да потисне костно-мозъчната функция, с изключение на случаите, когато по преценка на лекаря лечението с Алексан е жизнено важно;
- ако имате анемия, намален брой на белите кръвни телца, намален брой на тромбоцитите в кръвта, предизвикани от неракова болест, освен ако Вашия лекар не прецени, че тази терапия е най-подходящата алтернатива за Вас.
- кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Алексан.



Предупреждения и предпазни мерки

Консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Алексан.

Алексан трябва да се предписва и да се прилага само от лекари-специалисти с опит в химиотерапията на злокачествени заболявания.

Алексан е цитотоксичен лекарствен продукт. Пациентите, лекувани с Алексан, трябва да бъдат под лекарско наблюдение.

Бързите интравенозни дози Алексан се понасят по-добре от стомашно-чревния тракт в сравнение с бавното интравенозно вливане.

При пациенти с чернодробни заболявания лекарството трябва да се прилага с повишено внимание и в ниски дози поради разпадането му предимно в черния дроб.

Алексан трябва да се прилага с повишено внимание и по възможност в по-ниски дози при пациенти с отслабена чернодробна или бъбречна функция.

Алексан не трябва да се прилага при пациенти с остри и/или сериозни инфекции.

По време на лечение с Алексан и най-малко шест месеца след това трябва да приемат строги мерки против забременяване както при мъжете, така и при жените.

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на излагане по време на работа с продукта. Възможно е незначително възпаление на очите. Повторен или продължителен контакт на продукта с кожата може да причини възпаление. При контакт с кожата участъкът трябва да се изплакне с обилно количество вода и сапун.

При пациенти с остра левкемия лечението с Алексан неизбежно завършва с по-малка или по-сериозна, но временна, костно-мозъчна депресия (потискане на функцията на костния мозък). Необходимо е проследяване на броя на тромбоцитите и гранулоцитите с цел назначаване на поддържащо лечение, ако е необходимо.

Необходимо е редовно провеждане на бъбречни и чернодробни тестове.

Алексан може да доведе до повишаване на пикочната киселина в кръвта като резултат от разрушаване на ракови клетки. Препоръчва се редовно проследяване на нивата на пикочна киселина в кръвта. При пациенти с голям брой бластни клетки или големи туморни маси (неходжкинови лимфоми) се препоръчва профилактика на повишеното ниво на пикочна киселина в кръвта.

В допълнение на очакваната хематологична токсичност са описани също така случаи на сериозни или живота-застрашаващи нежелани реакции върху централната нервна система, стомашно-чревния тракт и белите дробове.

Особено внимание се изисква към пациенти със стомашно-чревни язви или пациенти, претърпели оперативна намеса, при появата на симптоми за кръвоизлив. Ако е необходимо, трябва да се приложи преливане на тромбоцити.

При прилагане на високи дози Алексан токсичността на продукта може да бъде много по-висока в сравнение с токсичността му при използване на нормални дози и може да включва церебеларна (за малкия мозък) и церебрална (за главния мозък) токсичност, конюнктивит (заради което пациентът трябва да използва стероидни капки за очи по време на лечението), корнеален кератит (увреждане на роговицата), екзантема (вид обрив), хипербилирубинемия (повишено ниво на билирубин в кръвта), чернодробни нарушения, перфорация в стомашно-чревния тракт, панкреатит (възпаление на панкреаса), белодробен оток, перикардит



(възпаление на външната обвивка на сърдечния мускул) и тампонада (затруднена дейност на сърцето поради натрупване на течност около него).

Терапия с високи дози при пациенти над 60 годишна възраст трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението риск-полза.

Други лекарства и Алексан

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори и такива, отпускани без рецепта.

Алексан често се прилага в комбинация с други лекарствени продукти.

Комбинирането на Алексан с други онколитици (противоракови лекарства), лекарствени продукти, които потискат функцията на костния мозък, или лъчелечение може в някои случаи да намали имunosупресивното действие (потискане на имунната система) на тези лекарствени продукти. Възможно е приспособяване на дозата.

При комбиниране на дигоксин с химиотерапевтици (включително Алексан) е възможно да настъпи намаляване на абсорбцията на дигоксин, което най-вероятно се дължи на временното увреждане на лигавицата. Препоръчва се проследяване на плазмените нива на дигоксин.

При *in vitro* проучване е установено, че Алексан неутрализира въздействието на гентамицин срещу *Klebsiella pneumoniae*.

Алексан не трябва да се прилага с метотрексат и 5-флуороурацил.

Комбинирането на флуороцитозин с Алексан може да доведе до намаляване на ефикасността на флуороцитозин.

Бременност, кърмене и фертилитет

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемате лекарства!

Бременност

Алексан може да се прилага по време на бременност или при жени, които може да забременеят, само при стриктни показания и в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск от лечението.

При използването на това лекарство по време на бременност трябва да се прецени потенциалният риск спрямо плода.

Фертилитет

По време на лечението с Алексан и най-малко шест месеца след това трябва да се вземат строги мерки против забременяване, както при мъжете, така и при жените.

Тъй като Алексан може да увреди семенната течност, пациентите от мъжки пол, подложени на терапия с Алексан, и техните партньорки, трябва да използват сигурен метод на контрацепция.

Кърмене

Не е установено дали Алексан преминава в майчиното мляко. Подобно на други лекарствени продукти, които се излъчват с майчиното мляко, Алексан може да причини сериозни нежелани реакции у кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Алексан.

Алексан обикновено не трябва да се прилага при бременни или кърмещи жени.

Шофиране и работа с машини

Алексан не оказва въздействие върху психомоторната дейност. Въпреки това при пациенти, подложени на химиотерапия, се наблюдава намалена способност за шофиране и работа с машини.



машини и те трябва да бъдат предупредени за тази възможност. Препоръчва се пациентите да избягват този тип дейности, ако са засегнати по този начин.

При пациенти, при които са наблюдавани повръщане, виене на свят и очни смущения, не се препоръчва да шофират и да работят с машини.

3. Как да приемате Алексан

Вашият лекар ще назначи лечението Ви с Алексан!

При поява на нежелани лекарствени реакции незабавно се обърнете към Вашия лекар или фармацевт!

Ако сте приели повече от необходимата доза Алексан

Няма специфичен антидот.

При предозиране незабавно се обърнете към вашия лекар!

В случай на предозиране терапията трябва незабавно да се прекъсне и да се проведе лечение на последващата костно-мозъчна депресия (потискане на функцията на костния мозък), включително цялостно кръвопреливане или преливане на тромбоцити и антибиотично лечение.

Дванадесет дози от $4,5 \text{ g/m}^2$, приложени като интравенозна инфузия с продължителност 1 час на всеки 12 часа предизвикват необратима и фатална токсичност на нервната система.

В случай на предозиране при интратекално приложение (вътре в обвивките на гръбначния мозък) незабавно трябва да се започне подмяна на цереброспиналната течност с изотоничен физиологичен разтвор.

Алексан може да се отстрани чрез хемодиализа.

Ако сте пропуснали да приемете Алексан

При пропускане на назначената доза не приемайте двойна доза. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемате каквито и да е лекарствени продукти.

4. Възможни нежелани реакции

Освен главното, желано действие, лекарствените продукти могат да имат и нежелано действие, т. нар. *нежелани лекарствени реакции*. Както всички лекарства, Алексан може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Оценяването на нежеланите реакции се базира на информацията за честота, посочена по-долу:

- много чести (засягат 1 или повече на всеки 10 пациенти);
- чести (засягат 1 или повече на всеки 100, но по-малко от 1 на всеки 10 пациенти);
- нечести (засягат 1 или повече на всеки 1 000, но по-малко от 1 на всеки 100 пациенти);
- редки (засягат 1 или повече на всеки 10 000, но по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти);
- много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти);
- с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

По-долу са изброени нежеланите реакции, които могат да възникнат временно при употребата на Алексан, но не е задължително те да се проявят при всеки пациент.

Нежеланите лекарствени реакции на Алексан са дозо-зависими. Най-често се наблюдават стомашно-чревни смущения и миелосупресия (потискане на функцията на костния мозък).



Инфекции и инфестации

Нечести: сепсис (потисната имунна система), целулит на мястото на приложение.

Инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, паразитни или сапрофитни) по цялото тяло могат да се появят при използването на Алексан самостоятелно или в комбинация с други лекарства, които потискат имунната система. Тези инфекции могат да бъдат леки, но също могат да бъдат и тежки и понякога фатални.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия (намален брой на червените кръвни клетки), мегалобластоза (поява на прекалено големи незрели червени кръвни клетки в кръвта), левкопения (намаляване на броя на левкоцитите), гранулоцитопения (намаляване на броя на гранулоцитите в кръвта), тромбоцитопения (намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта), кървене.

Нечести: сепсис (обща инфекция на тялото), имunosупресия (потиснат имунитет).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия (загуба на апетит, съпътствана от невъзможност за хранене), хиперурикемия (подагра, високи нива на пикочна киселина в кръвта)

Нарушения на имунната система

Много чести: цитарабинов синдром (Ara-C) – наблюдава се повишена температура, миалгия (болки в мускулите), болка в костите, понякога болка в гърдите, обрив, конюнктивит и гадене. Тези симптоми обикновено възникват от 6 до 12 часа след началото на терапията. За профилактика и лечение могат да се използват кортикостероиди. Миелосупресията (потискане на имунната система) може да бъде тежка и продължителна.

Нечести: алергичен оток, анафилаксия (тежка алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замаяване). Докладвано е за един случай на анафилаксия непосредствено след интравенозно приложение на Алексан, който е завършил с кардио-пулмонален арест (спиране на сърцето) и прием в реанимация.

Нарушения на нервната система

Чести: при високи дози се наблюдава церебеларна (за малкия мозък) или церебрална (за главния мозък) токсичност с намаление на съзнанието, смущения в говора, нистагъм (неволеви движения), гърчове, главоболие, виене на свят, неврит (възпаления на периферните нерви).

Нечести: главоболие, периферна невропатия (заболяване на нервите, разположени далеч от мозъка и гръбначния мозък), параплегия (парализа на долните или горните крайниците) при интратекално приложение (вътре в обвивките на гръбначния мозък).

Много редки: при интратекално приложение (вътре в обвивките на гръбначния мозък) са описани отделни случаи на некротизираща левкоенцефалопатия (увреждане на бялото мозъчно вещество), параплегия (парализа на долните или горните крайниците) и квадриплегия (парализа и на четирите крайника).

Нарушения на очите

Чести: обратим хеморагичен конюнктивит (светлочувствителност, парене, зрителни смущения, интензивно съзене), кератит (увреждане на роговицата). При хеморагичен конюнктивит се препоръчва като профилактична мярка използване на локални кортикостероиди.

Много редки: описан е случай на ослепяване след интратекално приложение (вътре в обвивките на гръбначния мозък).

Сърдечно-съдови нарушения



- Нечести:* перикардит (възпаление на външната обвивка на сърдечния мускул), болка в гърдите.
- Много редки:* аритмия (нарушение на сърдечния ритъм). Описан е случай на кардиомиопатия (заболяване на сърдечния мускул).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Нечести:* пневмония, диспнея (затруднено дишане), възпаление на гърлото, интерстициална пневмония, синдром на внезапната дихателна недостатъчност, прогресиращ в белодробен оток.

Стомашно-чревни нарушения

При инфузионно приложение нежеланите лекарствени реакции върху стомашно-чревния тракт намаляват.

- Чести:* мукозит и стоматит (възпаление на лигавицата на устата), анорексия, дисфагия (затруднено преглъщане), стомашни болки, гадене, повръщане, диария, орално/анално възпаление, язви.
- Нечести:* езофагит (възпаление на хранопровода), езофагиална улцерация (язва), кистична интестинална пневматоза (кисти в червата), некротизиращ колит (възпаление на дебелото черво), перитонит (възпаление на корема), гастро-интестинална перфорация, гадене и повръщане след интратекално приложение (вътре в обвивките на гръбначния мозък).

Хепатобилиарни нарушения

- Чести:* чернодробни нарушения с увеличение на ензимните стойности.
- Нечести:* жълтеница.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Чести:* еритема (зачервяване на кожата), булозен дерматит (образуване на мехури по кожата), уртикария (обриви по кожата), васкулит (възпаление на стените на кръвоносните съдове), алоpecia (оплешивяване), които са обратими.
- Нечести:* лентиго (поява на тъмни петна по кожата), целулит на мястото на инжектиране, кожни язви, пруритус (сърбеж), пареща болка по дланите и стъпалата.
- Много редки:* неутрофилен екстринен хидраденит (усложнение след химиотерапия, висока температура и увреждания по кожата).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Нечести:* миалгия (болки в мускулите), артралгия (болки в мускулите)
- Много редки:* рабдомиолиза (увреждане на мускулите).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- Чести:* бъбречни смущения и задържане на урина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Чести:* повишена температура, тромбофлебит (възпаление на вената, предизвикано от съсирек) на мястото на приложение, хиперурикемия (подагра, високи нива на пикочна киселина в кръвта).
- Нечести:* повишена температура след интратекално приложение (вътре в обвивките на гръбначния мозък).

Цитарабинов синдром (Ara-C, имуноалергичен ефект)

Повишена температура, болки в мускулите, болки в костите, понякога болка в гърдите, обрив, конюнктивит и гадене могат да се появят в интервал от 6-12 часа след началото на лечението. За профилактика и лечение могат да се използват кортикостероиди. Ако те имат ефект, терапията с Алексан може да продължи.

Нежелани реакции, дължащи се на лечение с високи дози Алексан, различни от тези наблюдавани при препоръчаните дози:



Нарушения на кръвта и лимфната система (хематологична токсичност):

Тежка панцитопения (силно намаление на кръвните клетки), която може да продължи до 15-25 дни, съпътствана от нарушения на костния мозък в по-тежка форма от тази наблюдавана при препоръчаните дози.

Нарушения на нервната система:

След лечение с високи дози Алексан, при 3-37 % от лекуваните пациенти се появяват симптоми като личностни промени, засегната бдителност, нарушение на говора, некордирани движения, треперене, неконтролируеми движения на очите, главоболие, обърканост, сънливост, замаяност, кома, конвулсии и др. Честотата при пациенти в старческа възраст (> 55 години) може да бъде дори по-висока. Други предразполагащи фактори са увредена чернодробна и бъбречна функция, предишно лечение на централната нервна система (например лъчетерапия) и злоупотреба с алкохол. Нарушенията на централната нервна система в повечето случаи са обратими.

Рискът от токсичност на централната нервна система се увеличава, ако Алексан се прилага в големи дози интравенозно в комбинация с други токсични лечения за централната нервна система, като лъчетерапия или високи дози.

Нарушения на очите (токсичност на роговицата и конюнктивата)

Описани са обратими лезии на роговицата и хеморагичен конюнктивит (възпаление на очите). Тези явления могат да бъдат предотвратени или намалени с кортикостероидни капки за очи.

Стомашно-чревни нарушения

Особено при по-високи дози Алексан могат да се появят по-тежки реакции в допълнение към честите реакции. Докладвани са чревна перфорация с илеус (чревна непроходимост) и перитонит (възпаление на корема).

При терапия с високи дози са наблюдавани чернодробни абсцеси, синдром на Budd-Chiari (запушване на вените в черния дроб).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Могат да се появят признаци на белодробен оток/може да се развие остър респираторен дистрес синдром (затруднено дишане), особено при терапия с високи дози. Трудно е да се направи оценка на честотата на поява (посочена като 10-26 % в различни публикации), тъй като пациентите обикновено са били в рецидив, при което други фактори могат да допринесат за появата на тези реакции.

Други:

Кардиомиопатия (увреждане на сърдечния мускул) и рабдомиолиза (увреждане на мускулите). Докладван е един случай на анафилаксия (тежка алергична реакция, която причинява затруднение в дишане и замаяване), която е довела до кардио-пулмонален арест (спиране на сърцето) и е изисквала реанимация.

Гастро-интестиналните нежелани реакции намаляват, ако Алексан се прилага като инфузия. За профилактика на хеморагичния конюнктивит (възпаление на очите) се препоръчват локални глюкокортикоиди.

Аменорея (липса на менструален цикъл) и азооспермия (липса на сперматозоиди в семенната течност)

Потискане на функцията на костния мозък, гадене, повръщане. Понякога са докладвани тежка токсичност на гръбначния мозък, която дори води до квадриплегия (загуба на мускулните функции) и парализа, некротизираща енцефалопатия (нарушение на централната нервна система), слепота и други изолирани невротоксични реакции.

Съобщаване на нежелани реакции



Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Алексан

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху опаковката.

Срок на годност: 2 години.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Доказана е химическа и физическа стабилност след разреждане с 0,9% разтвор на натриев хлорид и 5% разтвор на глюкоза в продължение на 4 дни при температура 2-8 °C и за 24 часа при температура под 25 °C.

В случай, че разреждането не е извършено при валидирани асептични условия, съхранението на продукта трябва да бъде ограничено до 24 часа при 2-8 °C или максимум до 12 часа при температура под 25 °C.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Алексан

- Активното вещество е: цитарабин 50 mg/ml

- Другите съставки са: натриев лактат, млечна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Алексан и какво съдържа опаковката

Оригинална опаковка, съдържаща 10 ml, 20 ml, 40 ml.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg KG

Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

ММ/ГГГГ

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Инструкции при употреба

При приготвяне на инфузионен разтвор Алексан трябва да се разрежи с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

Съвместимостта на Алексан с 0,9% разтвор на натриев хлорид и 5% разтвор на глюкоза е проучвана при концентрации от 0,2-3,2 mg/ml с PVC инфузия, PE инфузионни флакони и перфузионни помпи.

При интратекално приложение за разреждане трябва да се използва 0,9% разтвор на натриев хлорид без консерванти.

Не трябва да се използват разтворители, съдържащи консерванти, особено при интратекално приложение или при терапия с високи дози.



При контакт с кожата засегнатият участък трябва да се измие с обилно количество вода и сапун. При контакт с очите следва изключително внимателно изплакване с обилно количество вода и незабавно да се потърси консултация с лекар-специалист.

Бременни жени не трябва да работят с Алексан.

Всички материали, използвани за прилагане на лекарствения продукт или за почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат унищожени в съгласие с правилата за работа със цитотоксични лекарствени продукти.

При разливане или изтичане на разтвор върху работни плокове повърхността трябва да бъде третирана с 5% разтвор на натриев хипохлорид.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти.

Екстравазация

- В случай на екстравазация процедурата трябва да се прекрати незабавно!
- Инфузията или спринцовката трябва да се замени със спринцовка за еднократна употреба от 5 ml и веднага бавно трябва да се аспирира екстравазираното количество. Не се упражнява натиск върху мястото на екстравазация!
- Докато се аспирира се отстранява интравенозния достъп.
- След изписване от болницата се прилагат редовни грижи.

Несъвместимости

Алексан е несъвместим с хепарин, инсулин, метотрексат, 5-флуороурацил, нафцилин, оксацилин, бензилпеницилин и метилпреднизолон натриев сукцинат.

