

Odpowiedzi na Uwagi Minimalne

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów
z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B,
bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Odpowiedzi na Uwagi AOTMiT	4
1 Cel opracowania	5
2 Uwagi do całości analiz	5
2.1 Uwaga 1	5
2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy	5
3 Uwagi w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD)	8
3.1 Uwaga 2	8
3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy	8
4 Uwagi w ramach analizy klinicznej (AKL)	50
4.1 Uwaga 3	50
4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy	50
4.2 Uwaga 4	52
4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy	52
4.3 Uwaga 5	52
4.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy	52
4.4 Uwaga 6	53
4.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy	53
5 Uwagi w ramach analizy ekonomicznej (AE)	54
5.1 Uwaga 7	54
5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy	54
5.1 Uwaga 8	55
5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy	55
6 Uwagi w ramach analizy wpływu na budżet (BIA)	56
6.1 Uwaga 8	56
6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy	56
7 Uwagi dodatkowe	56
7.1 Prośby zawarte w piśmie – 1	56
7.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy	57
Spis Tabel	58
Piśmiennictwo	59

Odpowiedzi na Uwagi AOTMiT



1 Cel opracowania

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa z dnia 23 maja 2025 r. (znak sprawy: OT.423.1.29.2025.12.MR).

2 Uwagi do całości analiz

2.1 Uwaga 1

W ramach przedłożonych analiz HTA istnieje rozbieżność między zadeklarowanym w analizie problemu decyzyjnego (APD) komparatorem, a rzeczywistym, z którym porównano wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej (AKL), koszty i efekty zdrowotne w analizie ekonomicznej (AE) oraz przejmowanie udziałów w populacji docelowej w analizie wpływu na budżet (AWB). W APD Wnioskodawca wskazał jako komparator „leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich odpowiada mu schemat PALG-ALL7”, natomiast w analizach HTA uwzględniono wyniki zdrowotne i koszty schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910.

W opinii Agencji należy przedstawić dowody wskazujące na równorzędność kliniczną schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910 ze schematem PALG-ALL7, zaś w AE i BIA uwzględnić koszty stosowanego w Polsce schematu PALG-ALL7.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do powyższego należy wskazać, że w ramach APD zaznaczono, że zgodnie z przeprowadzonym wyszukiwaniem wytycznych klinicznych u chorych na Ph- CD19+ BCP ALL rekomenduje się zastosowanie różnorodnych schematów wielolekowych chemioterapii konsolidującej, które mogą różnić się zależnie od praktyki krajowej (*ELN 2024a*, *NCCN 3.2024*, *PALG ALL7*, *PTOK 2020*). W związku z tym, mając na uwadze zalecenia towarzystw naukowych krajowych oraz zagranicznych i międzynarodowych opisujących opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na Ph- CD19+ BCP ALL stwierdzono, że komparatorem dla blinatumomabu w monoterapii w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia standardowa stosowana w ramach leczenia konsolidującego po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji. Jednocześnie, ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe

postępowanie w docelowym wskazaniu, któremu jak zaznaczono, w warunkach polskich odpowiada schemat PALG-ALL7. Również w ramach PICOS jako komparator przyjęty w ramach analiz przyjęto standardową terapię konsolidującą (standardowe protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką [CTH], co dodatkowo omówiono w ramach dyskusji do analizy klinicznej.

Pragniemy zauważyć, że w trakcie prac nad wnioskiem refundacyjnym dla leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny), jako komparator w ramach przedkładanych analiz również wskazano chemioterapię standardową, a w APD do tego wniosku doprecyzowano, że „jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu - w warunkach polskich schemat PALG-ALL7”. Argumentacja ta została uznana za prawidłową w ocenie Analityków AOT-MiT gdzie w AWA [[Zlecenie MZ 101/2019](#)] nie zaprezentowano uwag do wyboru komparatorów i jego uzasadnienia, podczas gdy w badaniu klinicznym INO-VATE, będącym podstawą wnioskowania porównywano inotuzumab ozogamycyny ze standardowym leczeniem, wybranym przez lekarza prowadzącego z 3 dostępnych opcji: a) fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, b) cytarabina+mitoksantron, c) cytarabina w wysokiej dawce. Jednocześnie Agencja nie wymagała przedstawienia dowodów wskazujących na równorzędność kliniczną schematu chemioterapii z badania INO-VATE ze schematem PALG-ALL7.

Analogicznie, w przypadku rozpatrywanego wniosku dla leku Blincyto w ramach badania E1910 porównano stosowanie blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii (Blin+CTH) w odniesieniu do schematu leczenia konsolidującego opartego tylko na chemioterapii (CTH). Chemioterapię wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993, którą otrzymywali chorzy włączeni do badania E1910, ustalono na podstawie wcześniejszego badania E2993. Jak zaznaczono w EPAR terapia ta została wybrana jako standard postępowania w momencie akceptacji protokołu badania, w oparciu o obowiązujące w tym czasie wytyczne kliniczne (EPAR *Blincyto* 2024).

Tym samym należy uznać, że wybór komparatora jest prawidłowy, a wskazanie schematu chemioterapii standardowej obowiązującego w praktyce krajowej jako reprezentanta standardowej terapii konsolidującej było już wcześniej praktyką akceptowaną przez AOTMiT, niebudzącą zastrzeżeń.

Należy przy tym podkreślić, że zakres wskazania rejestracyjnego dla leku Blincyto nie determinuje z którym ze schematów leczenia konsolidującego należy go zastosować. Refundacja blinatumomabu nie powinna być więc ograniczona do konkretnego schematu chemioterapii w fazie konsolidacji. W leczeniu Ph– B-ALL na całym świecie powszechnie stosuje się wiele różnych schematów chemioterapii, które różnią się w zależności od kraju. W ich ramach faza konsolidacji obejmuje zwykle kombinację winkrystyny, antracyklin, kortykosteroidów, asparaginazy, cyklofosfamidu oraz różnych leków

przeciwnowotworowych z grupy antymetabolitów i różni się długością i intensywnością w zależności od zastosowanego protokołu. Choć porównanie różnych schematów nie jest wykonalne (m.in. z uwagi na różnice w projekcie i wieku włączanych chorych w badaniach je oceniających), zgodnie z opinią kliniczną skuteczność różnych schematów chemioterapii jest generalnie porównywalna, bez wyraźnej przewagi któregoś z nich (*Jabbour 2024*). Schematy PALG-ALL7 (wyznaczający polską praktykę krajową) oraz stosowany w badaniu E1910 schemat MRC UKALL XII/ECOG E2993 są do siebie bardzo zbliżone, co przemawia za tym, że można wnioskować o ich porównywalności.

Tabela 1. Substancje czynne stosowane w ramach schematu konsolidacji w badaniu E1910 oraz w schemacie PALG-ALL7.

Schemat	PALG-ALL7	E1910
Alkaloid vinca		winkrystyna
Antracyklina	mitoksantron	daunorubicyna
Kortykosteroid	deksametazon	deksametazon
Asparaginaza	pegaspargaza	pegaspargaza
Związek alkilujący	cyklofosfamid	cyklofosfamid
Antymetabolit	metotreksat	metotreksat
	cytarabina / arabinozyd cytozyny	cytarabina
	fludarabina	merkaptopuryna
Inhibitor topoizomerazy	etopozyd	etopozyd
mAB	rytuksymab	rytuksymab

Konsekwentnie obiecujące wyniki odnotowano również w badaniach, w których blinatumomab dodawano do innych, różnych standardowych schematów chemioterapii (*Boisset 2022*). Dodatkowo wskazuje to, że poszczególne schematy chemioterapii stosowane w fazie konsolidacji są na ogół porównywalne pod względem skuteczności.

Pragniemy również podkreślić, że dopiero wprowadzenie do praktyki klinicznej blinatumomabu doprowadziło do istotnej poprawy całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS), co wykazano w badaniu E1910. Znalazło to również odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej, zgodnie z którymi to właśnie blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej jest wskazywany jako opcja preferowana (*ESMO 2024, Lech-Marańda 2024, NCCN 3.2024*).

3 Uwagi w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD)

3.1 Uwaga 2

W ramach APD nie określono sposobu i poziomu finansowania deksametazonu. Nie opisano schematów terapii konsolidującej stosowanej u pacjentów w wieku powyżej 55 lat, natomiast zapisy uzgodnionego programu lekowego obejmują również tę populację pacjentów. Dodatkowo należy wskazać, iż w sposób niewystarczający opisano technologie opcjonalne, m.in. pominięto przeciwwskazania do ich stosowania oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do powyższej uwagi pragniemy wyjaśnić, że w APD zamieszczono opisy schematów PALG-ALL 7 zarówno dla populacji osób do jak i powyżej 55 lat, jednak nie było to widoczne przez zduplikowane nagłówki tabel (Tabela 30 odnosiła się do populacji do 55 lat, Tabela 31 do populacji powyżej 55 lat). W odpowiedzi zamieszczamy ponownie opis schematu PALG-ALL 7 oraz opracowanie powstałe na podstawie informacji zawartych w charakterystykach produktów leczniczych dla poszczególnych leków wchodzących w jego skład wraz z informacjami o ich statusie refundacyjnym.

Tabela 2. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (PALG ALL7).

Lek	Dawka	Dni	
		Po indukcji I	Po indukcji II
Konsolidacja I (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%, oraz wszystkich chorych w CR po 2 cyklach indukcji)			
metotreksat i.v.	1500 mg/m ² we wlewie 24-godzinnym i.v. ¹ (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
deksametazon i.v.	10 mg/m ²	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78.–81., 85.–88. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)
etopozyd i.v.	100 mg/m ²	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
rytuksymab ² i.v	375 mg/m ²	35., 42. (dzień przed rozpoczęciem 6. i 7. tygodnia chemioterapii) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	77., 84. (dzień przed rozpoczęciem 12. i 13. tygodnia chemioterapii) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
trójlekowe i.t. ³ (metotreksat / arabinozyd cytozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 8. tygodniu	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 14. tygodniu
Konsolidacja II (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%)			
cyklofosfamid i.v.	1000 mg/m ²	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.)	
cytarabina i.v. ⁴	2 × 2 g/m ²	58., 59., 75., 76. (9.–11. tydzień leczenia, doby 2.–3. oraz 19.–20.)	

Lek	Dawka	Dni	
		Po indukcji I	Po indukcji II
pegylowana asparaginaza i.v. 5	2000 jm./m ² (maks. 3750 jm.)	61., 78. (9.–11. tydzień leczenia: doby 15. oraz 22.)	
rytuksymab i.v. 2	375 mg/m ²	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	
trójkłkowe i.t. 3 (metotreksat / arabinozyd cytozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (czyli w 12. tygodniu leczenia)	
Konsolidacja III (dotyczy chorych z grupy standardowego ryzyka)			
metotreksat i.v.	1500 mg/m ² we wlewie 24-go- dzinnym i.v. 1 (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN we wle- wie 4-godz.)	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	
deksametazon i.v.	10 mg/m ²	99.–103., 106.–110. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	
etopozyd i.v.	100 mg/m ²	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	
rytuksymab 2 i.v.	375 mg/m ²	99. (15. tydzień leczenia: 1. doba) <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	
trójkłkowe i.t. 3 (metotreksat/ arabinozyd cy- tozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 17. tygodniu	

1 – 10% dawki w 30-min. wlewie i.v., a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie i.v.;

2 – dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów;

3 – wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, z ang. *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT, z ang. *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, z ang. *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kcp), świeżo mrożonego osocza (FFP, z ang. *fresh frozen plasma*) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe;

4 – 45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h;

5 – pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp.

Tabela 3. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku powyżej 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (PALG ALL7).

Lek	Dawka	Dni
Konsolidacja mini-FLAM (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR oraz wszystkich chorych na T-ALL w CR po 1 lub 2 cyklach indukcji)		
fludarabina i.v.	2 × 15 mg/m ² *	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
cytarabina i.v.	8 × 100 mg/m ² **	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
mitoksantron i.v.	10 mg/m ²	38. (6. tydzień leczenia: 3. doba)
rytuksymab i.v. ¹	375 mg/m ²	35., 42. <u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy
trójkłkowe i.t. ² (metotreksat/ arabinozyd cy- tozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu
Konsolidacja II i III (dotyczy chorych niekwalifikowanych do allo-HSCT lub z odroczonym allo-HSCT)		
Konsolidacja II: 70. Konsolidacja III: 105.		
rytuksymab i.v. ¹	375 mg/m ²	<u>premedykacja</u> : steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy (dzień przed podaniem cytostatyków: dzień przed rozpoczęciem 11. i 16. tygodnia chemioterapii)

Lek	Dawka	Dni
cytarabina i.v.	2 g/m ² (wlew 3-godz., przed metotreksatem)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)
metotreksat i.v. ³	Bez zajęcia OUN 1500 mg/m ² # (wlew 24-godz.) W przypadku zajęcia OUN 3500 mg/m ² (wlew 4-godz.)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)
pegylowana asparaginaza i.v. ⁴	1000 j.m./m ²	Konsolidacja II: 85. (13. tydzień leczenia, 15. doba cyklu) Konsolidacja III: 120. (18. tydzień leczenia, 15. doba cyklu)
trójleukowe i.t. ² (metotreksat/ arabinozyd cytozyny/ deksametazon)	15 mg/40 mg/4 mg	raz w trakcie cyklu (nie wcześniej niż 7 dni po MTX, czyli w 12. i 17. tygodniu leczenia)

* – 30-min. wlew co 12 h;

** – 45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h;

– 10% dawki w 30-min. wlewie i.v., a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie i.v.;

1 – dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów;

2 – wykonanie punkcji łędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, z ang. *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT, z ang. *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, z ang. *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kcp), świeżo mrożonego osocza (FFP, z ang. *fresh frozen plasma*) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe;

3 – leukoworyna (folinian wapnia) w dawce 50 mg i.v. jest podawana dobowo po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 h 8 razy lub do chwili obniżenia stężenia MTX < 0,1 μmol/l. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50–100 mg i.v. co 4–6 h, jeśli stężenie MTX wynosi ≥ 20 μmol w 0. godzinie; nie mniej niż 1 μmol/l w 24. godzinie; co najmniej 0,1 μmol/l w 48. godzinie po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywane < 7,0);

4 – pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp.

Tabela 4. Fludarabina (*ChPL Fludara Oral 2013*).

Fludarabina – w oparciu o <i>ChPL Fludara Oral 2013</i>	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Genzyme Europe B.V. Gooimeer 10 1411 DD Naarden Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	11833
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	30.04.2004 r. 29.04.2008 r. 29.09.2008 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18.02.2013 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antymetabolity; Analogi puryn; Fludarabina
Kod ATC	L01BB05
Dostępne preparaty	Fludara Oral, 10 mg, tabletki powlekane.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania
	Produkt Fludara Oral zawiera fosforan fludarabiny, fluorowany analog nukleotydowy widarabiny, produktu leczniczego o działaniu przeciwwirusowym – 9-beta-D-arabino-furanosyladeninę (ara-A). Jest ona częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową. Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest pobierany przez komórki organizmu i następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trifosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α , δ i ϵ DNA. Prymaza DNA i ligaza DNA hamują tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek. Pomimo, że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie są dotychczas znane, uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek, hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Dodatkowo, w badaniach <i>in vitro</i> w limfocytach w przewlekłej białaczce limfocytowej typu B-komórkowego (CLL) po ekspozycji na 2F-ara-A, stwierdzono charakterystyczną dla apoptozy rozległą fragmentację DNA i śmierć komórki.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakokinetyczne
	Farmakokinetyka fludarabiny (2F-ara-A) w osoczu i w moczu
	Farmakokinetykę fludarabiny (2F-ara-A) badano po dożylnym podaniu związku w formie szybkiego wstrzyknięcia w bolusie, krótkiej infuzji jak również po ciągłym wlewie oraz po podaniu doustnym. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy farmakokinetyką 2F-ara-A a skutecznością leczenia chorych na raka. Natomiast występowanie neutropenii i zmian hematokrytu wskazuje na zależny od dawki toksyczny wpływ fosforanu fludarabiny, hamujący hematopoezę.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Dystrybucja i metabolizm
	2F-ara-AMP jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem fludarabiny (2F-ara-A), który w organizmie ulega szybkiej i ilościowej defosforylacji do nukleozydu fludarabiny (2F-ara-A). Inny metabolit, 2F-ara-hipoksantyna, będąca głównym metabolitem u psów, w organizmie człowieka występuje tylko w niewielkiej ilości. U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową po podaniu 25 mg/m ² pc. 2F-ara-AMP w jednorazowej, trwającej 30 minut infuzji, uzyskano po zakończeniu infuzji średnie maksymalne stężenie w osoczu krwi- 3,5-3,7 μ M. Po podaniu 5. dawki, kolejne stężenia 2F-ara-A wskazywały na umiarkowaną kumulację związku, ze średnim stężeniem maksymalnym 4,4-4,8 μ M pod koniec infuzji. Podczas pięciodniowego schematu leczenia, stężenie 2F-ara-A w osoczu wzrosło dwukrotnie. Można wykluczyć, że 2F-ara-A kumuluje się w czasie kilku cykli leczenia. Po osiągnięciu maksimum stężenia zmniejszały się w 3 fazach z początkowym okresem półtrwania wynoszącym około 5 minut, pośrednim okresem półtrwania wynoszącym 1-2 godzin oraz końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 20 godzin. Porównano parametry farmakokinetyczne 2F-ara-A uzyskane z różnych badań – całkowity średni

Fludarabina – w oparciu o ChPL Fludara Oral 2013

klirens osoczowy (CL), wynoszący 79 ml/min/m² pc. (2,2 ml/min/kg) oraz średnią objętość dystrybucji (Vss) wynoszącą 83 l/m² (2,4 l/kg). Dane wykazywały dużą zmienność osobniczą. Po dożylnym podaniu fosforanu fludarabiny stężenia 2F-ara-A w osoczu oraz pola powierzchni pod krzywą wykresu stężenia w osoczu względem czasu zwiększały się liniowo wraz z wielkością dawki. Okresy półtrwania, klirens osoczowy oraz objętości dystrybucji pozostały stałe niezależnie od dawki, co wskazuje na charakterystykę liniową. Po podaniu doustnym fosforanu fludarabiny, stężenie 2F-ara-A w osoczu osiąga maksimum w czasie 1-2 godzin po podaniu. Stanowi to około 20-30% stężenia 2F-ara-A po podaniu dożylnym, oznaczanego pod koniec infuzji. Po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej, dostępność układowa 2F-ara-A wynosiła około 50-65% i była podobna do dostępności układowej uzyskanej po doustnym podaniu roztworu lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Po doustnym podaniu 2F-ara-AMP jednocześnie z pożywieniem obserwowano nieznaczne zwiększenie (<10%) dostępności układowej (AUC), niewielkie zmniejszenie i opóźnione wystąpienie maksymalnego stężenia (Cmax) 2F-ara-A w osoczu; końcowe okresy półtrwania nie uległy zmianie

Eliminacja

Nukleozyd fludarabiny 2F-ara-A wydalaný jest głównie przez nerki. Od 40% do 60% dożylnie podanej dawki wydane jest w moczu. Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych z zastosowaniem znakowanego izotopem wodoru 3H-2F-ara-AMP wykazały, iż całkowita ilość znakowanego związku wydalana się w moczu.

Sytuacje szczególne

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek całkowity klirens związku jest mniejszy, co wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Badania w warunkach in vitro z użyciem białek osocza ludzkiego nie wykazały wyraźnej tendencji do wiązania 2F-ara-A z białkami.

Wewnątrzkomórkowa farmakokinetyka trifosforanu fludarabiny

2F-ara-A jest aktywnie transportowana do komórek białaczkowych, gdzie ulega ponownej fosforylacji do monofosforanu a następnie do di- i trifosforanu. Trifosforan 2F-ara-ATP jest głównym wewnątrzkomórkowym metabolitem fludarabiny i jedynym metabolitem o potwierdzonym działaniu cytotoksycznym. Maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w białaczkowych limfocytach u pacjentów z CLL obserwowano średnio po 4 godzinach; charakteryzowało się ono znaczną zmiennością – średnie maksymalne stężenie wynosiło około 20 nM. Stężenia 2F-ara-ATP w komórkach białaczkowych były zawsze znacznie większe niż maksymalne stężenia 2F-ara-ATP w osoczu, co wskazuje na kumulację tej substancji w miejscach docelowych. Inkubacja limfocytów białaczkowych w warunkach in vitro wykazała istnienie liniowego związku pomiędzy zewnątrzkomórkową ekspozycją na 2F-ara-A (pochodna stężenia 2F-ara-A oraz czasu trwania inkubacji) a zwiększeniem stężenia 2F-ara-ATP w środowisku wewnątrzkomórkowym. Eliminacja 2F-ara-ATP z komórek docelowych wykazywała średnie wartości okresu półtrwania 15 i 23 godziny.

Wskazanie

Produkt Fludara Oral jest wskazany w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (CLL) oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego produkt alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.

Dawkowanie i sposób podawania

Nie odniesiono się do dawkowania w ALL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności nerek z klirens kreatyniny < 30 ml/min.
- Niewyrównana niedokrwistość hemolityczna.
- Laktacja

Mielosupresja

U pacjentów leczonych produktem Fludara obserwowano ciężkie zahamowanie czynności szpiku, w wyniku którego dochodziło zwłaszcza do niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii. W badaniu I fazy po dożylnym podaniu dorosłym pacjentom z guzami litymi, średni czas osiągnięcia nadirów wyników badań laboratoryjnych, wynosił 13 dni (zakres 3-25 dni) dla granulocytów i 16 dni (zakres 2-32 dni) dla płytek krwi. U większości pacjentów pogorszenie hematologicznego obrazu krwi związane było z przebiegiem choroby lub nastąpiło w wyniku wcześniejszego leczenia hamującego czynność szpiku kostnego. Obserwowano kumulację działania hamującego czynność szpiku kostnego. Podczas gdy zahamowanie czynności szpiku spowodowane chemioterapią często jest odwracalne, stosowanie fosforanu fludarabiny wymaga dokładnego kontrolowania obrazu krwi. Fosforan fludarabiny jest silnym środkiem przeciwnowotworowym o potencjalnie ciężkich, toksycznych działaniach niepożądanych. Pacjenci poddawani leczeniu powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia hematologicznych i nie hematologicznych objawów przedmiotowych toksyczności. W celu wykrycia rozwoju niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii zaleca się okresową ocenę morfologii krwi obwodowej. U dorosłych pacjentów zaobserwowano kilka przypadków hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego trzech linii komórek macierzystych, prowadzących do pancytopenii, która w niektórych przypadkach kończyła się śmiercią. W opisanych przypadkach czas trwania istotnej klinicznie cytopenii wahał się od około 2 miesięcy do około 1 roku. Objawy te występowały zarówno u wcześniej leczonych jak i nieleczonych pacjentów. Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność z fosforanem fludarabiny w przypadku pobierania kolejnych próbek hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Progresja choroby

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego zwykle dochodzi do progresji choroby lub jej przekształcenia (np. w zespół Richtera).

Zaburzenia autoimmunologiczne

Fludarabina – w oparciu o ChPL Fludara Oral 2013

Niezależnie od przebytych procesów autoimmunologicznych lub wyniku testu Coombsa, w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral, donoszono o występowaniu zagrażających życiu, a czasem prowadzących do zgonu zjawisk autoimmunologicznych. U większości pacjentów, u których wystąpiła polekowa niedokrwistość hemolityczna, nastąpił nawrót procesów hemolizy po ponownej ekspozycji na produkt Fludara Oral. Pacjenci leczeni produktem Fludara Oral, powinni być dokładnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych hemolizy. W przypadku wystąpienia hemolizy zaleca się odstawienie produktu Fludara Oral. Najczęściej stosowanym leczeniem autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej jest transfuzja krwi (napromienionej, patrz wyżej) i podawanie preparatów zawierających adrenokortykosteroidy.

Neurotoksyczność

Wpływ długotrwałego stosowania produktu Fludara Oral na ośrodkowy układ nerwowy nie jest znany. Jednakże w niektórych badaniach pacjenci tolerowali zalecane dawki przez stosunkowo długi czas leczenia (do 26 cykli terapeutycznych). Należy ściśle obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia neurologicznych objawów przedmiotowych. U pacjentów z ostrą białaczką, którym w celu doboru odpowiedniej dawki podawano dożylnie duże dawki produktu Fludara, stwierdzano poważne zaburzenia neurologiczne, między innymi utratę wzroku, śpiączkę i zgon. Objawy podmiotowe występowały w ciągu 21 do 60 dni od podania ostatniej dawki. Te ciężkie objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły u 36% pacjentów leczonych dożylnie dawkami około czterokrotnie większymi (96 mg/m² pc. na dobę przez 5 do 7 dni) od dawki zalecanej. U pacjentów, którym podawano dawki zalecane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, objawy ciężkiej toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego występowały rzadko (śpiączka, drgawki, pobudzenie) lub niezbyt często (splątanie). Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wynika, że działanie neurotoksyczne występowało wcześniej lub później niż w badaniach klinicznych.

Zespół lizy guza

U pacjentów z dużą masą guza obserwowano zespół lizy guza. Ponieważ produkt Fludara Oral może wywołać reakcję lizy już w pierwszym tygodniu leczenia, u pacjentów zagrożonych tym powikłaniem należy zachować ostrożność.

Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Po transfuzji krwi nienapromienionej u pacjentów leczonych produktem Fludara Oral, obserwowano poprzetoczeniową chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (reakcja spowodowana przetoczeniem, immunokompetentnych limfocytów w stosunku do gospodarza). W wyniku tej choroby bardzo często dochodziło do zgonu. Dlatego, aby zminimalizować ryzyko poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, pacjenci, u których wymagana jest transfuzja krwi lub poddawani są transfuzji, lub którzy leczeni są produktem Fludara Oral, powinni otrzymywać tylko napromienioną krew.

Rak skóry

U niektórych pacjentów w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral, występowało pogorszenie lub nawrót wcześniej występujących zmian nowotworowych skóry, jak również zgłaszano nowe zachorowania na raka skóry.

Zły stan ogólny

Przed podaniem produktu Fludara Oral pacjentom w ogólnie złym stanie zdrowia, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem i zachować ostrożność w czasie stosowania leku. Dotyczy to w szczególności pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego (trombocytopenia, niedokrwistość, i (lub) granulocytopenia), zaburzeniami odporności lub przebyłym zakażeniem oportunistycznym. Należy rozważyć leczenie profilaktyczne u pacjentów zagrożonych rozwinieniem zakażeń oportunistycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens 2-fluoro-ara-adeniny (2F-ara-A) – głównego metabolitu w osoczu – jest zgodny z klirensiem kreatyniny, co świadczy o tym, że podstawowe znaczenie dla eliminacji związku z organizmu ma wydalanie przez nerki. U pacjentów z pogorszeniem czynności nerek wykazano zwiększenie całkowitej ekspozycji organizmu (AUC 2F-ara-A). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min). Produkt Fludara Oral należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny wynosi pomiędzy 30 a 70 ml/min) należy zredukować dawkę fludarabiny do 50% i dokładnie monitorować stan pacjenta. Leczenie produktem Fludara Oral jest przeciwwskazane w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fludara Oral u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat), ze względu na istnienie ograniczonych danych, dotyczących podawania produktu Fludara Oral tej grupie pacjentów. U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych przed rozpoczęciem leczenia należy zmierzyć klirens kreatyniny.

Ciąża

Produktu Fludara Oral nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacji zagrożenia życia, gdy brak jest dostępnego bezpieczniejszego leczenia alternatywnego bez pogorszenia korzyści terapeutycznych, a leczenia nie można uniknąć). Produkt leczniczy może być szkodliwy dla płodu. Lekarze mogą rozważyć stosowanie produktu Fludara Oral wyłącznie wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko względem płodu. Podczas leczenia produktem Fludara Oral kobiety powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku względem płodu.

Antykoncepcja

Fludarabina – w oparciu o ChPL Fludara Oral 2013

W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie należy rozpoczynać karmienia piersią podczas leczenia produktem Fludara Oral. Kobiety karmiące powinny przerwać karmienie piersią.

Szczepienia

W trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia produktem Fludara Oral należy unikać szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje.

Możliwości terapeutyczne po wcześniejszym leczeniu produktem Fludara Oral

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie produktem Fludara Oral należy unikać leczenia naprzemiennego i stosowania chlorambucylu, ponieważ u większości pacjentów z opornością na fludarabinę zastosowanie chlorambucylu będzie również nieskuteczne.

Laktoza

Każda tabletkowa powlekana produktu Fludara Oral 10 mg zawiera 74,75 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt Fludara Oral powinien być stosowany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *fludarabinum* są finansowane ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii (załącznik C.25.).

Tabela 5. Cytarabina (ChPL Alexan 2021).

Cytarabina – w oparciu o ChPL Alexan 2021	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria
Daty	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Pozwolenie nr R/1812
Data	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.05.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	29.06.2021 r.
Kod ATC	Antymetabolity (analogi pirymidyn).
	L01BC01
Dostępne preparaty	Alexan, 50 mg/ml, roztwór do infuzji

Cytarabina – w oparciu o ChPL Alexan 2021

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Substancją czynną produktu Alexan jest cytarabina – antymetabolit z grupy antagonistów pirymidyny. Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Cytarabina jest szybko metabolizowana, a po podaniu doustnym nie jest skuteczna. Mniej niż 20% dawki podanej doustnie wchłania się z przewodu pokarmowego. W przypadku dożylnego podawania cytarabiny w ciągłej infuzji uzyskuje się praktycznie stałe stężenia leku w osoczu. Po podskórnym lub domięśniowym podaniu cytarabiny maksymalne stężenia w osoczu uzyskiwane są po upływie około 20-60 minut od podania i są one znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po podaniu dożylnym. Stężenia cytarabiny w surowicy krwi mogą znacznie różnić się u poszczególnych pacjentów otrzymujących identyczną dawkę leku. W niektórych badaniach wykazano, że różnice te mają związek z odpowiedzią kliniczną: duże stężenia leku w surowicy dają większe szanse na remisję hematologiczną.

Metabolizm

Cytarabina zostaje szybko przekształcona przez kinazę dezoksycytydyny i inne nukleotydazy w swoją postać aktywną (5'-cytarabiny trifosforan) w drodze fosforylacji w białaczkowych komórkach blastycznych oraz w zdrowych komórkach szpiku kostnego. Przekształcenie cytarabiny w związek nieaktywny, arabinozyd urydyny (1-beta-D-arabinofuranozyouracyl) przez deaminazę cytydyny ma miejsce głównie w wątrobie, a w mniejszym stopniu także w innych tkankach i we krwi. Uważa się, że równowaga między aktywnością kinazy i deaminazy może stanowić ważny czynnik określający wrażliwość lub oporność komórek na cytarabinę.

Wiązanie z białkami osocza

Wiązanie z białkami osocza jest małe (13,3%) w stężeniach 0,005-1 mg/l. W podanym zakresie odsetek związanego leku był niezależny od stężenia.

Wydalenie

Po szybkiej infuzji dożylnej wydalenie cytarabiny z krwi przebiega dwufazowo. Po pierwszej fazie dystrybucji o okresie półtrwania wynoszącym około 10 minut następuje faza eliminacji z okresem półtrwania trwającym od 1 do 3 godzin. Po 24 godzinach około 80% podanej cytarabiny jest wykrywane w moczu, z czego 90% zostaje wydalone w postaci nieaktywnego metabolitu, a 10% w postaci niezmienionej. Ze względu na małą aktywność deaminazy cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, okres półtrwania cytarabiny w OUN w fazie eliminacji wynosi 3 do 3,5 godziny.

Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym:

- ostrych białaczek szpikowych, - ostrych białaczek limfoblastycznych, -
- nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym,
- złośliwych chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma).

Leczenie dużymi dawkami:

- opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma),
- opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych,
- opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych,
- przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.

Cytarabina podana doustnie jest nieaktywna. Dawkowanie i metody podawania są uzależnione od schematu leczenia.

Cytarabina może być podawana w monoterapii lub jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi, a czasami z kortykosteroidami.

Możliwe jest podanie wyłącznie ogólnych zaleceń odnośnie dawkowania, ponieważ białaczka jest często leczona równocześnie kilkoma (2-5) lekami cytotoksycznymi. W literaturze fachowej przedstawiono różne schematy leczenia.

Produkt Alexan może być podawany zarówno dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań), jak i podskórną. W celu przygotowania roztworu do infuzji produkt Alexan należy dodać do 0,9% roztworu sodu chlorku lub 5% roztworu glukozy. Podawanie cytarabiny w postaci szybkich infuzji dożylnych jest lepiej tolerowane przez pacjentów niż podawanie cytarabiny w tej samej dawce w postaci ciągłych infuzji dożylnych. Wskutek szybkiego podawania następuje szybka utrata aktywności leku oraz krótkie narażenie na działanie znaczących stężeń leku zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych.

Dawkowanie**Leczenie indukujące remisję**

Zazwyczaj stosowaną dawką cytarabiny w leczeniu indukującym remisję jest 100 do 200 mg /m² pc. na dobę, w większości przypadków w ciągłej infuzji dożylnej lub w szybkiej infuzji podawanej przez 5 do 10 dni. Czas trwania leczenia zależy od wyników badań klinicznych i morfologicznych (badań szpiku kostnego). Leczenie może trwać do 7 dni, po czym następuje 7-9 dniowa przerwa, aż do uzyskania remisji w szpiku kostnym; następnie cykle terapii (których liczba jest często ograniczona)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Cytarabina – w oparciu o ChPL Alexan 2021

mogą trwać do uzyskania remisji lub do wystąpienia działań toksycznych. Alternatywą jest kontynuacja leczenia aż do wystąpienia hipoplazji szpiku, co należy uznać za próg tolerancji. Przed powtórzeniem cykli terapii (których liczba jest często ograniczona), należy zapewnić przerwę w leczeniu trwającą 14 dni, a najlepiej do chwili uzyskania normalizacji obrazu szpiku kostnego.

Leczenie podtrzymujące remisję

Dawka cytarabiny podtrzymująca remisję wynosi zwykle 70 do 200 mg /m² pc. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym podawanym przez 5 dni co 4 tygodnie lub raz na tydzień.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość o etiologii innej niż nowotworowa (np. aplazja szpiku kostnego), chyba że w opinii lekarza klinicysty terapia ma istotne znaczenie dla pacjenta
- Podczas ciąży cytarabinę należy podawać wyłącznie ze ścisłych wskazań, po rozważeniu korzyści ze stosowania cytarabiny dla matki względem możliwych zagrożeń dla płodu

Produkt Alexan należy podawać z zachowaniem ostrożności, tylko pod nadzorem personelu specjalizującego się w onkologii, wyposażonego w narzędzia do regularnego kontrolowania biochemicznej i hematologicznej skuteczności klinicznej podczas i po zakończeniu podawania cytarabiny.

Działania hematologiczne

Cytarabina jest lekiem silnie hamującym czynność szpiku kostnego. Leczenie należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku wywołanym wcześniejszym leczeniem. Każde leczenie pacjentów z ciężką białaczką powoduje z przyczyn obiektywnych bardziej lub mniej ciężkie (ale tymczasowe) zahamowanie czynności szpiku kostnego. U pacjentów otrzymujących cytarabinę konieczny jest ścisły nadzór lekarski i codzienna kontrola liczby leukocytów i płytek krwi w okresie terapii indukcyjnej. Kontrolowanie liczby płytek i granulocytów we krwi ma na celu ustalenie, czy konieczne jest zastosowanie leczenia wspomagającego. Skuteczność leczenia określa się przez oznaczenie liczby białaczkowych komórek blastycznych we krwi i szpiku kostnym. Po stwierdzeniu, że komórki blastyczne nie są już obecne we krwi obwodowej, należy często badać szpik kostny. Konieczne jest zapewnienie dostępu do sprzętu umożliwiającego leczenie zagrażających życiu powikłań zahamowania czynności szpiku kostnego (zakażeń na skutek granulocytopenii i osłabionej odporności organizmu, a także krwotoków na skutek małopłytkowości). Podczas leczenia cytarabiną odnotowano jeden przypadek anafilaksji, która prowadziła do nagłego zatrzymania krążenia, wymagającego resuscytacji. Wystąpiła ona bezpośrednio po dożylnym podaniu cytarabiny.

Duże dawki

Toksyczne działanie dużych dawek cytarabiny może być cięższe niż toksyczne działanie dawek mniejszych. Dane z badań z eksperymentalnym zastosowaniem dużych dawek cytarabiny (2-3 g/m²) wskazują na występowanie ciężkich i niekiedy zakończonych zgonem działań toksycznych na ośrodkowy układ nerwowy, układ pokarmowy i płuca (innych niż notowane podczas stosowania cytarabiny w standardowych schematach dawkowania). Należą do nich: odwracalne toksyczne uszkodzenie rogówki, zwykle przemijające zaburzenia czynności mózgu i mózdzku, senność, drgawki, ciężkie owrzodzenia żołądka i jelit, w tym odma śródścienna jelit prowadząca do zapalenia otrzewnej, posocznica, ropień wątroby, obrzęk płuc. U pacjentów otrzymujących duże dawki cytarabiny występowały ciężkie, niekiedy prowadzące do zgonu działania toksyczne na płuca, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych oraz obrzęk płuc. Ryzyko działań niepożądanych na OUN jest większe u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie wpływające na czynność OUN, takie jak chemioterapia podawana dokałowo lub radioterapia. Cytarabina w dużych dawkach może wywoływać zapalenie spojówek (należy upewnić się, że podczas terapii cytarabiną pacjent otrzymuje steroidowe krople do oczu), wysypkę, hiperbilirubinemię, uszkodzenie wątroby, perforację przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, odmę płuc, zapalenie osierdzia i tamponadę. Odnotowano przypadki kardiomiopatii prowadzącej do zgonu wśród pacjentów przygotowywanych do przeszczepienia szpiku kostnego po zastosowaniu eksperymentalnej terapii skojarzonej dużymi dawkami cytarabiny z cyklofosfamidem. W badaniach na zwierzętach wykazano mutagenne i rakotwórcze działanie cytarabiny. Możliwość podobnego działania u ludzi należy brać pod uwagę planując długotrwałe leczenie pacjenta. Produkt Alexan jest cytotoksyczny, dlatego pacjenci poddawani terapii wymagają ścisłej obserwacji. Obowiązkowo należy często kontrolować liczbę płytek krwi i leukocytów. Należy przerwać lub zmodyfikować leczenie, jeśli na skutek polekowego zahamowania czynności szpiku liczba płytek krwi będzie mniejsza niż 50 000 lub liczba komórek polimorfonuklearnych będzie mniejsza niż 1000/mm³. Liczba elementów morfotycznych we krwi obwodowej może jeszcze zmniejszać się po odstawieniu cytarabiny i osiągnąć najmniejsze wartości po upływie 5 do 7 dni od zakończenia podawania leku. Jeśli dalsze leczenie jest wskazane, można je wznowić po stwierdzeniu w kolejnych badaniach poprawy wskaźników czynności szpiku kostnego. Pacjenci, u których wstrzymano podawanie produktu leczniczego do czasu uzyskania „prawidłowych” wyników morfologii krwi, mogą nie być wystarczająco kontrolowani. U dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nielimfatyczną terapia konsolidacyjna dużymi dawkami cytarabiny, daunorubicyny i asparaginazy powodowała obwodowe neuropatie ruchowe i czuciowe. Pacjentów leczonych dużymi dawkami cytarabiny należy obserwować, czy nie występują u nich objawy neuropatii, gdyż może być konieczna zmiana schematu dawkowania w celu uniknięcia nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych. Podawanie cytarabiny w szybkich wstrzyknięciach dożylnych często wywołuje u pacjentów nudności i wymioty, które mogą utrzymywać się przez kilka godzin. Dolegliwości te są mniej nasilone, gdy cytarabinę podaje się w infuzji.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie standardowymi dawkami

U pacjentów leczonych standardowymi dawkami cytarabiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi notowano tkliwość uciskową brzucha (zapalenie otrzewnej) i zapalenie jelita grubego z dodatnim wynikiem testu gwałajakowego, z jednoczesną neutropenią i małopłytkowością. Zastosowane u tych pacjentów nieoperacyjne (zachowawcze) metody leczenia były skuteczne. U dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) dokałowe i dożylne podanie cytarabiny w standardowych dawkach

Cytarabina – w oparciu o ChPL Alexan 2021

w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodowało opóźnione, postępujące porażenie wstępujące zakończone zgonem.

Czynność wątroby i (lub) nerek

Wydaje się, że wątroba usuwa znaczną część podanej dawki cytarabiny. W szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może występować zwiększone prawdopodobieństwo toksycznego działania na OUN po leczeniu dużymi dawkami cytarabiny. Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością i w zmniejszonej dawce u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów otrzymujących cytarabinę należy okresowo badać szpik kostny, czynności wątroby i nerek.

Zespół rozpadu guza

Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, cytarabina może spowodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemię) w wyniku rozpadu komórek neoplastycznych. Lekarz powinien kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi pacjenta, aby w razie konieczności wdrożyć postępowanie wspomagające i leczenie. U pacjentów z dużą liczbą komórek blastycznych lub dużą masą guza (chłoniaki niezłośliwe) konieczna jest profilaktyka hiperurykემii.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z odpornością osłabioną przez chemioterapię (np. leczenie cytarabiną) może prowadzić do ciężkich zakażeń lub zakażeń prowadzących do śmierci. U pacjentów otrzymujących cytarabinę należy unikać szczepień żywymi szczepionkami. Można podawać martwe lub inaktywowane szczepionki, chociaż odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Zapalenie trzustki

Podczas leczenia indukcyjnego cytarabiną obserwowano przypadki zapalenia trzustki.

Działania neurologiczne

Zgłaszano przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar, głównie u młodzieży otrzymującej dożylnie cytarabinę w skojarzeniu z podawanym dokanałowo metotreksatem.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u niemowląt. Cytarabiny nie należy podawać pacjentom z ostrymi i (lub) ciężkimi zakażeniami. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem Alexan i przez sześć miesięcy po zakończeniu terapii. Podczas przygotowywania produktu leczniczego możliwe jest niewielkie podrażnienie oczu. Powtarzany lub stały kontakt ze skórą może prowadzić do podrażnienia. Po przypadkowym kontakcie z produktem powierzchnię skóry należy zmyć obficie wodą z mydłem. Pacjenci z chorobą wrzodową oraz pacjenci, którzy w ostatnim czasie przebyli zabieg chirurgiczny, powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w celu wykluczenia objawów świadczących o wystąpieniu krwotoku, a w razie potrzeby konieczności przetoczenia płytek krwi.

Produkt Alexan zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera 1,28 mg sodu w 1 ml roztworu. Produkt leczniczy zawiera 12,8 mg sodu w fiolce 10 ml, co odpowiada 0,64% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 25,6 mg w fiolce 20 ml, co odpowiada 1,28% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 51,2 mg w fiolce 40 mg, co odpowiada 2,56% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu leczniczego. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu leczniczego, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta stosowanego rozcieńczalnika.

Cytarabina może być podawana wyłącznie w specjalistycznych klinikach, przez lekarzy z dużym doświadczeniem w chemioterapii, którzy mogą zapewnić odpowiednie leczenie wspomagające.

Przed rozpoczęciem chemioterapii lekarz powinien zapoznać się z fachową literaturą, działaniami niepożądanymi, środkami ostrożności, przeciwwskazaniami i ostrzeżeniami dotyczącymi produktów włączonych do programu leczenia.

Produkt Alexan należy podawać z zachowaniem ostrożności, tylko pod nadzorem personelu specjalizującego się w onkologii, wyposażonego w narzędzia do regularnego kontrolowania biochemicznej i hematologicznej skuteczności klinicznej podczas i po zakończeniu podawania cytarabiny.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *cytarabinum* są finansowane ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii (załącznik C.14.).

Tabela 6. Mitoksantron (*ChPL Mitoxantron Sandoz 2020*).

Mitoksantron – w oparciu o <i>ChPL Mitoxantron Sandoz 2020</i>	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Pozwolenie nr 24649
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.03.2018 r
Grupa farmakoterapeutyczna	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	05.09.2020 r.
	Kod ATC
Dostępne preparaty	Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki o podobnej strukturze
	L01DB07
	Mitoxantron Sandoz, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania
	Mitoksantron jest lekiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pękanie nici. Mitoksantron zakłóca także działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i jest silnym inhibitorem topoisomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego; jest aktywny wobec szybko proliferujących i wolnorosnących nowotworów. Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności. W badaniach in vitro wykazano, że mitoksantron hamuje proliferację limfocytów B, limfocytów T i makrofagów oraz upośledza prezentację antygenów, jak również uwalnianie interferonu gamma, czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2.
	Właściwości farmakokinetyczne
	Wchłanianie
	Farmakokinetykę mitoksantronu po dożylnym podaniu dawki jednorazowej można opisać w modelu trójkompartamentowym. U pacjentów, którym podano dawkę 15-90 mg/m ² pc., stwierdza się liniową zależność między dawką a polem powierzchni pod krzywą stężenia względem czasu (AUC). Nie stwierdzono kumulacji substancji czynnej w osoczu w warunkach podawania mitoksantronu raz na dobę przez pięć dni lub w pojedynczej dawce co trzy tygodnie.
	Dystrybucja
	Dystrybucja do tkanek jest znacząca, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym przekracza 1000 L/m ² . Stężenie w osoczu maleje szybko w ciągu dwóch pierwszych godzin, a następnie powoli. Mitoksantron wiąże się z białkami osocza w 78%. Frakcja związana jest niezależna od stężenia i nie ma na nią wpływu obecność fenytoiny, dokсорubicyny, metotreksatu, prednizonu, prednizolonu, heparyny ani kwasu acetylosalicylowego. Mitoksantron nie przenika przez barierę krew-mózg. Dystrybucja do jąder jest względnie mała.
	Metabolizm i eliminacja
	Szlaki metabolizmu mitoksantronu nie są poznane. Mitoksantron jest wydalany powoli w moczu i z kałem w postaci niezmienionej substancji czynnej lub nieczynnych metabolitów. W badaniach obejmujących ludzi w 5-dniowym okresie po podaniu tego produktu leczniczego z moczu i stolca odzyskano tylko, odpowiednio, 10% i 18% podanej dawki w postaci substancji czynnej lub metabolitów. Niezmieniona substancja czynna stanowiła 65% materiału odzyskanego z moczu. Pozostałe 35% stanowiły monokarboksylowe i dikarboksylowe pochodne kwasowe i ich glukuronidy. Wiele ze zgłoszonych wartości

Mitoksantron – w oparciu o ChPL Mitoxantron Sandoz 2020

okresu półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 10 do 40 godzin, jednak kilku innych autorów podało znacznie większe wartości, sięgające od 7 do 12 dni. Takie różnice w oszacowanych wartościach mogą wynikać z dostępności danych z późnych punktów czasowych po podaniu, pomiarów danych oraz czułości testu.

Szczególne grupy pacjentów

Klirens mitoksantronu może być zmniejszony w razie zaburzeń czynności wątroby. Wydaje się, że nie ma znamienych różnic w farmakokinetyce mitoksantronu między pacjentami w podeszłym wieku a młodymi dorosłymi. Wpływ płci, rasy i zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mitoksantronu jest nieznaną. Farmakokinetyka mitoksantronu u dzieci i młodzieży jest nieznana.

Wskazanie

- Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu raka piersi z przerzutami.
- Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. *non-Hodgkin lymphoma*).
- Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych.
- Mitoksantron jest wskazany do stosowania w ramach schematów leczenia skojarzonego w leczeniu indukującym remisję przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przełomu blastycznego.
- Mitoksantron jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.
- Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia.

Dawkowanie i sposób podawania

Nie odniesiono się do dawkowania w ALL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym na siarczyny, jakie mogą powstać w procesie wytwarzania mitoksantronu.
- Mitoksantron jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią
- Mitoksantronu nie wolno stosować w leczeniu stwardnienia rozsianego u kobiet w ciąży

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Mitoksantron powinien być powoli dodawany do grawitacyjnej infuzji dożyłnej. Nie wolno podawać mitoksantronu podskórnie, domięśniowo ani dotętniczo. Istnieją doniesienia o miejscowej/regionalnej neuropatii, niekiedy nieodwracalnej, występującej po podaniu dotętniczym. W razie wynaczynienia podczas podawania może dojść do ciężkiego miejscowego uszkodzenia tkanek. Do tej pory opisano tylko kilka pojedynczych przypadków ciężkich miejscowych reakcji (martwicy) spowodowanych wynaczynieniem.

Mitoksantronu nie wolno podawać we wstrzyknięciu dokanałowym. Podanie dokanałowe może spowodować ciężkie powikłania z trwałymi następstwami. Istnieją doniesienia o neuropatii i działaniu neurotoksycznym (zarówno ośrodkowym, jak i obwodowym) po wstrzyknięciu dokanałowym. Doniesienia te opisują napady padaczkowe prowadzące do śpiączki i ciężkich następstw neurologicznych oraz porażenie obejmujące dysfunkcję jelit i pęcherza moczowego.

Czynność serca

Toksyczne działanie na mięsień sercowy, objawiające się w najcięższej postaci jako potencjalnie nieodwracalna i prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. CHF), może wystąpić podczas leczenia mitoksantronem, jak również miesiąc, a nawet lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. W porównawczych badaniach pacjentów onkologicznych ogólny skumulowany wskaźnik prawdopodobieństwa umiarkowanego lub ciężkiego zmniejszenia LVEF po tej dawce wynosił 13%. Czynna lub utajona choroba układu krążenia, uprzednia lub jednoczesna radioterapia obszaru śródpiersia/osierdzia, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antrachinonami albo jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu kardiotoksycznym zwiększa ryzyko toksycznego działania na serce. Przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu pacjentom onkologicznym zaleca się ocenę lewokomorowej frakcji wyrzutowej (LVEF) w badaniu echokardiograficznym lub wykonanie wielobramkowej wentrykulografii radioizotopowej (MUGA). U pacjentów onkologicznych należy regularnie kontrolować czynność serca podczas leczenia. Zaleca się ocenę LVEF w regularnych odstępach czasu i (lub) w razie pojawienia się objawów zastoinowej niewydolności serca. Działanie kardiotoksyczne może wystąpić w dowolnym momencie leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardiotoksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić po mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka. Z uwagi na ryzyko działań niepożądanych ze strony serca u pacjentów leczonych uprzednio daunorubicyną lub dokсорubicyną, przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem należy u takich pacjentów ocenić ryzyko i korzyści. U pacjentów leczonych mitoksantronem z powodu ostrej białaczki szpikowej może w rzadkich przypadkach wystąpić ostra zastoinowa niewydolność serca. Działanie takie zgłoszono także w przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem mogą wystąpić zaburzenia czynności serca. W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zaleca się ocenę lewokomorowej frakcji wyrzutowej (LVEF) w badaniu echokardiograficznym lub wykonanie wielobramkowej wentrykulografii radioizotopowej (MUGA) przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu i przed każdą kolejną dawką oraz raz na rok przez okres do 5 lat od zakończenia leczenia. Działanie kardiotoksyczne może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardiotoksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić po mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka. Zasadniczo pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nie powinni otrzymać

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mitoksantron – w oparciu o ChPL Mitoxantron Sandoz 2020

skumulowanej dawki życiowej większej niż 72 mg/m² pc. Mitoksantron nie powinien zasadniczo podawany pacjentom ze stwardnieniem rozsianym i wartością LVEF <50% lub zmniejszeniem LVEF.

Supresja szpiku kostnego

Leczenie mitoksantronem powinno być związane z dokładnym i częstym sprawdzaniem hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych, jak również częstą obserwacją pacjenta. Pełna morfologia krwi z liczbą płytek powinna być oznaczona przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu, 10 dni po podaniu oraz przed każdą kolejną infuzją, jak również w razie wystąpienia objawów zakażenia. Należy pouczyć pacjentów o zagrożeniach, objawach przedmiotowych i podmiotowych ostrej białaczki i przypomnieć o konieczności zwrócenia się o pomoc lekarską w razie wystąpienia jakichkolwiek tego typu objawów, nawet po upływie pięciu lat. Supresja szpiku kostnego może być ciężka i długotrwała u pacjentów w złym stanie ogólnym lub leczonych uprzednio chemioterapią i (lub) radioterapią. Z wyjątkiem leczenia ostrej białaczki limfatycznej mitoksantronu nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofilów mniejszą niż 1500 komórek/mm³. Zaleca się częste oznaczanie morfologii krwi obwodowej u wszystkich pacjentów otrzymujących mitoksantron w celu monitorowania supresji szpiku kostnego, w szczególności neutropenii, która może być ciężka i prowadzić do wystąpienia zakażeń. W razie stosowania dużych dawek mitoksantronu (>14 mg/m² pc./dobę przez 3 dni), takich jak wskazane w leczeniu białaczki, może wystąpić ciężka mielosupresja. Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia całkowitej remisji hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia konsolidacyjnego (jeśli jest stosowane), a stan pacjentów należy ściśle monitorować w tej fazie. Mitoksantron może spowodować mielosupresję niezależnie od stosowanej dawki.

Wtórna ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny

Stosowanie inhibitorów topoizomerazy II (w tym mitoksantronu) w monoterapii, a zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią wiąże się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Z uwagi na ryzyko powstania wtórnych nowotworów złośliwych, należy ocenić korzyści i ryzyko leczenia mitoksantronem przed jego rozpoczęciem.

Stosowanie po innych metodach leczenia SM

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mitoksantronu po leczeniu natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, fumaranem dimetylu ani teriflunomidem.

Rak piersi bez przerzutów

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności w adjuwantowym leczeniu raka piersi i biorąc pod uwagę ryzyko białaczki, mitoksantron powinien być stosowany tylko w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne, takie jak mitoksantron, mają osłabioną odpowiedź immunologiczną na zakażenia. Zakażenia ogólnoustrojowe należy leczyć jednocześnie z leczeniem mitoksantronem lub tuż przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem.

Szczepienie

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe wirusy (np. przeciwko żółtej febrze) zwiększa ryzyko zakażenia i innych działań niepożądanych, takich jak krowianka zgorzelinowa i krowianka uogólniona u pacjentów z upośledzeniem odporności, spowodowanym na przykład przez leczenie mitoksantronem. W związku z tym podczas leczenia nie należy podawać szczepionek zawierających żywe wirusy. Zaleca się stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy z ostrożnością po zakończeniu chemioterapii i nie wcześniej niż 3 miesiące od podania ostatniej dawki chemioterapii.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mitoksantron ma działanie genotoksyczne i uważany jest za potencjalny czynnik teratogeny dla człowieka. W związku z tym należy zalecić leczonym mężczyznom, aby nie dopuścili do spłodzenia dziecka i stosowali środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki i stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Mitoksantron jest wykrywalny w mleku ludzkim przez okres do jednego miesiąca od podania ostatniej dawki. Z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych mitoksantronu u dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane i musi być przerwane przed rozpoczęciem leczenia.

Płodność

Należy poinformować kobiety zdolne do zajścia w ciążę o zwiększonym ryzyku przemijającego lub przetrwałego zaniku krwawień miesiączkowych.

Mutagenność i działanie rakotwórcze

Wykazano mutagenne działanie mitoksantronu w testach na bakterie oraz komórkach ssaków, jak również in vivo u szczurów. Wykazano rakotwórcze działanie substancji czynnej u zwierząt laboratoryjnych w dawkach mniejszych od proponowanej dawki klinicznej. W związku z tym mitoksantron może mieć działanie rakotwórcze u ludzi.

Zespół rozpadu guza nowotworowego

Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza podczas leczenia mitoksantronem. Należy monitorować stężenie kwasu moczowego, mocznika i elektrolitów.

Przebarwienie moczu i tkanek

Mitoksantron – w oparciu o ChPL Mitoxantron Sandoz 2020

Mitoksantron może powodować niebiesko-zielone zabarwienie moczu do 24 godzin po podaniu, o czym należy poinformować pacjentów. Może też wystąpić niebieskawe przebarwienie twardówki, skóry i paznokci.

Mitoxantron Sandoz zawiera sód

Fiolka 10 mg/5 ml: Ten produkt leczniczy zawiera 0,739 mmol (17,10 mg) sodu w fiolce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Fiolka 20 mg/10 ml: Ten produkt leczniczy zawiera 1,478 mmol (34,14 mg) sodu w fiolce, co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Mitoksantron powinien być podawany pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu cytotoksycznej chemioterapii.

Zgodnie z zarządzeniem nr 78/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2024 r. mitoksantron podlega finansowaniu we wnioskowanym wskazaniu (NFZ 78/2024/DGL).

Tabela 7. Rytuksymab (ChPL Riximyo 2024).

Rytuksymab – w oparciu o ChPL Riximyo 2024

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 6250 Kundl Austria
	Numerzy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	- Riximyo 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji - EU/1/17/1184/001 - EU/1/17/1184/002 - Riximyo 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji - EU/1/17/1184/003 - EU/1/17/1184/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 września 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC		L01FA01
Dostępne preparaty		Riximyo 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Riximyo 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Rytuksymab wiąże się swoiście z przeźbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na

Rytuksymab – w oparciu o ChPL Riximyo 2024

prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki rytuksymabu. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji rytuksymabu w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy rytuksymab jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu. U pacjentów z GPA lub MPA obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do < 10 komórek/ μ L po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/ m^2 i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B > 10 komórek/ μ L w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

Produkt Riximyo stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- Chłoniaki niezłośliwe (NHL)
 - Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.
 - Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.
 - Produkt Riximyo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.
 - Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).
 - Produkt Riximyo w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku $\geq$ 6 miesięcy do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. *Burkitt lymphoma*, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. *mature B-cell acute leukaemia*, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. *Burkitt-like lymphoma*, BLL).
- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)
 - Produkt Riximyo w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.
- Reumatoidalne zapalenie stawów
 - Produkt Riximyo w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.
- Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)
 - Produkt Riximyo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.
 - Produkt Riximyo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od $\geq$ 2 do < 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.
- Pęcherzyca zwykła (PV)
 - Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu pacjentów z PV o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Nie odniesiono się do dawkowania w ALL.

Rytuksymab – w oparciu o ChPL Riximyo 2024	
Przeciwwskazania	- Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (NHL) i przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL): - Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Czynne, ciężkie zakażenia - Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. - Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA), mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) i pęcherzycy zwykłej (PV) - Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie - Czynne, ciężkie zakażenia - Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. - Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i>) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub PV leczeni produktem Riximyo powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym PML. U pacjentów leczonych rytuksymabem były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie produktu Riximyo do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną. Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem Riximyo. W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia rytuksymabem może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta. Substancje pomocnicze Produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu na fiolkę 10 ml i 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu na fiolkę 50 ml co odpowiada 2,6% (w przypadku fiołki 10 ml) i 13,2% (w przypadku fiołki 50 ml) zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt Riximyo powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *rituximabum* są finansowane ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii (załącznik C.51.).

Tabela 8. Metotreksat (ChPL *Methotrexat-Ebewe* 2024).

Metotreksat – w oparciu o ChPL <i>Methotrexat-Ebewe</i> 2024	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Numery pozwoleń na
	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria Pozwolenie nr R/3339

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024

Daty	dopuszczenie do obrotu	
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.12.2012 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Lecniczego	04/12/2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego
	Kod ATC	L01BA01
	Dostępne preparaty	Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	Mechanizm działania	Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych, zwanych antymetabolitami. Działa głównie w okresie fazy S cyklu komórkowego, przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, zapobiegając redukcji dihydrofolianu do tetrahydrofolianu, koniecznemu etapowi w procesie syntezy DNA i podziału komórkowego. Tkanki szybko proliferujące, jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit czy komórki pęcherza moczowego, są zwykle bardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeśli proliferacja komórek w tkance nowotworowej jest silniejsza niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może hamować wzrost nowotworu bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe. Proliferacja komórek naskórka u chorych na łuszczycę jest znacznie większa niż u osób zdrowych; objaw ten jest podstawą do stosowania metotreksatu w ciężkich postaciach łuszczycy.
	Właściwości farmakokinetyczne	Metotreksat podany parenteralnie wchłania się zwykle całkowicie. Maksymalne stężenia po podaniu domięśniowym osiągane są po 30–60 minutach. Po podaniu dożylnym początkowa objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 0,18 l/kg (18% masy ciała), a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 0,4 do 0,8 l/kg (40% do 80% masy ciała). Metotreksat współzawodniczy z folianami w transporcie aktywnym przez błonę komórkową przy udziale pojedynczych nośników transportu czynnego. Przy stężeniach w surowicy większych niż 100 mikromoli główną drogą osiągnięcia skutecznych stężeń wewnątrzkomórkowych staje się transport bierny. W surowicy metotreksat związany jest z białkami w 50%. Metotreksat podany doustnie lub parenteralnie nie przenika w ilościach terapeutycznych przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy. Duże stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym można uzyskać po podaniu dokanałowym. Metotreksat wiąże się z białkami i jest bardzo wolno eliminowany z płynu wysiękowego opłucnej i z płynu brzusznej, z tego powodu eliminacja z organizmu może być znacznie opóźniona (patrz także punkt 4.4). Metotreksat metabolizowany jest w większości do trzech metabolitów; 7-hydroksymetotreksat wytwarzany jest w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej, szczególnie po podaniu dużych dawek w infuzji. Choć wykazuje on 200-krotnie mniejsze powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej, może odgrywać rolę w wychwycie komórkowym metotreksatu, poliglutamylacji i hamowaniu syntezy DNA. Kwas 2,4-diamino-N-metylopterowy (DAMPA) wytwarzany jest z udziałem karbopeptydazy bakterii jelitowych. Po dożylnym podaniu metotreksatu DAMPA stanowi tylko 6% metabolitów wykrywanych w moczu. Wynikiem poliglutamylacji metotreksatu jest wewnątrzkomórkowa kumulacja leku, która nie pozostaje w stanie równowagi ze stężeniem zewnątrzkomórkowym metotreksatu. Ponieważ metotreksat i naturalne foliany współzawodniczą w dostępie do enzymu syntetazy poliglutamylowej, duże stężenie wewnątrzkomórkowego metotreksatu prowadzi do zwiększonej syntezy poliglutamylometotreksatu, nasilając cytotoksyczne działanie leku. Okres półtrwania metotreksatu w końcowej fazie eliminacji wynosi 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy lub otrzymujących niskodawkową terapię przeciwnowotworową (mniej niż 30 mg/m ² pc.). U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 8 do 15 godzin. Główną drogą eliminacji jest wydalanie przez nerki, a proces ten jest zależny od dawkowania i drogi podania. Po podaniu dożylnym 80% do 90% podanej dawki jest wydalane w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym. Zachodzi także ograniczone wydalanie z żółcią, sięgające nie więcej niż 10% podanej dawki. Sugeruje się też krążenie wątrobowojelitowe.
	Wskazanie	Nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, niezaiarciowy chłoniak złośliwy (ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> – NHL), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości. - Oporna na inne leczenie łuszczycy.
	Dawkowanie i sposób podawania	Metotreksat może być podawany domięśniowo, dożylnie (bolus lub wlew), dokanałowo i dotętniczo. Dawkowanie oparte jest na masie ciała lub powierzchni ciała pacjenta, z wyjątkiem podania dokanałowego, gdzie maksymalna zalecana dawka

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024

wynosi 15 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5 mg/ml. W przypadku obniżenia wartości parametrów hematologicznych, zaburzeń wątroby lub nerek dawki należy zmniejszyć. Duże dawki (większe niż 100 mg) podawane są zwykle we wlewie dożylnym przez okres nie dłuższy niż 24 godziny. Część dawki można podać jako wstępne szybkie wstrzyknięcie.

Metotreksat stosuje się z pozytywnym skutkiem w leczeniu wielu różnych chorób nowotworowych, w monoterapii oraz w połączeniu z innymi środkami cytotoksycznymi, hormonami, radioterapią i zabiegami chirurgicznymi. Dlatego też schematy dawkowania w zależności od zastosowania klinicznego mogą być bardzo zróżnicowane, szczególnie w przypadku dawek większych niż 150 mg/m². Stosując takie dawki, należy podać pacjentowi folinian wapnia w celu ochrony przed toksycznym działaniem metotreksatu na komórki prawidłowe.

Schematy dawkowania ochronnego folinianu wapnia zależą od podanej dawki metotreksatu. Zwykle stosuje się do 150 mg w dawkach podzielonych, w ciągu 12-24 godzin, we wstrzyknięciu domięśniowym, w dożylnym wstrzyknięciu w postaci szybkiego wlewu (bolus), albo we wlewie dożylnym lub doustnie i następnie 12-25 mg domięśniowo, dożylnie lub 15 mg doustnie (jedną kapsułkę), co sześć godzin przez następne 48 godzin. Leczenie osłonowe zaczyna się z opóźnieniem 8 do 24 godzin od rozpoczęcia wlewu z metotreksatem. Jeśli zastosowano mniejsze dawki metotreksatu (mniej niż 100 mg), wystarczy podać jedną kapsułkę (15 mg) folinianu wapnia co sześć godzin przez 48 do 72 godzin. Podane niżej schematy dawkowania metotreksatu należy traktować jedynie jako przykłady.

Białaczka:

- 3,3 mg/m² pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz na dobę przez 4–6 tygodni
- 2,5 mg/kg mc. co drugi tydzień.
- 30 mg/m² pc./tydzień w leczeniu podtrzymującym.
- schemat z zastosowaniem dużych dawek między 1 i 12 g/m² pc. (dożylnie 1-6 h), powtarzany co 1-3 tygodnie. 20 mg/m² pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz w tygodniu.

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania. Efekt leczniczy osiągany jest zwykle w ciągu 4-6 tygodni lub dłużej, a stan pacjenta poprawia się w ciągu następnych 8-10 tygodni lub dłużej. Jeśli po 6 tygodniach nie zostanie uzyskany efekt terapeutyczny, a jednocześnie nie obserwuje się działania toksycznego, dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg/tydzień. Zwykle optymalna dawka tygodniowa wynosi 10-25 mg. Stosowanie metotreksatu u pacjentów z łuszczycą umożliwia powrót do standardowego leczenia miejscowego z zadowalającym skutkiem. Dodatkowo, w celu wykrycia jakichkolwiek objawów idiosynkrazji, tydzień przed rozpoczęciem leczenia można podać jedną dawkę, tzw. początkową dawkę testową. Pacjenta należy poinformować o ryzyku związanym z leczeniem, a lekarz klinicysta powinien zwrócić szczególną uwagę, czy nie doszło do toksycznego działania na wątrobę, przeprowadzając próby czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem i powtarzając je co 2-4 miesiące w jego trakcie. Większe dawki wymagają uważnego długotrwałego monitorowania możliwych działań toksycznych na wątrobę, szpik kostny i płuca. Należy jednocześnie podawać kwas foliowy (1-2 mg na dobę) lub folinowy (2,5–5 mg raz na tydzień, 8-12 godzin po podaniu metotreksatu), aby zmniejszyć ryzyko długotrwałych działań toksycznych metotreksatu. Kwas foliowy lub kwas folinowy (folinian wapnia) w zalecanych dawkach nie wpływają na skuteczność metotreksatu. Paracetamol lub kwas acetylosalicylowy można stosować z metotreksatem wyłącznie z zachowaniem ostrożności, gdyż stosowane jednocześnie często powodują zaburzenia czynności wątroby. Zaburzenia te rzadziej występują podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na metotreksat lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Uszkodzenie wątroby (spowodowane nadużywaniem alkoholu lub inne przewlekłe choroby wątroby).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 100 mg/m² pc.)
- Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 100 mg/m² pc.)
- Zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii).
- Ciężkie i (lub) czynne ostre zakażenia. Zaburzenia czynności układu odpornościowego.
- Nadużywanie alkoholu.
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.
- Karmienie piersią
- Ciąża (we wskazaniach nieonkologicznych)

Toksyczność

Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (które mogą prowadzić do zgonu) podczas leczenia metotreksatem, należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześniej wykryć objawy zatrucia. Pacjentów należy poinformować o możliwych korzyściach z leczenia metotreksatem i związanym z nim ryzykiem (w tym o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych działania toksycznego). Ponadto należy poinstruować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz niezbędnej obserwacji takich objawów (z włączeniem wykonywania regularnych badań laboratoryjnych). Odstawienie metotreksatu nie zawsze prowadzi do całkowitego ustąpienia działań niepożądanych. Podczas leczenia metotreksatem należy oznaczać jego stężenie w surowicy. U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), tj. wysięk opłucnowy lub wodobrzusz, okres półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji z osocza jest wydłużony. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia nadmiar płynu należy usunąć, stosując punkcję lub drenaż.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Metotreksat może zahamować hemopoezę, powodując niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczną, pancytopenię, leukopenię, neutropenię i (lub) małopłytkowość. Pierwszymi objawami powikłań zagrażających życiu mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i w

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024

obrębie skóry. Długotrwałe leczenie może spowodować niedokrwiistość megaloblastyczną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Czynność wątroby

Ze względu na działanie hepatotoksyczne, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych leków, które działają lub mogą działać hepatotoksycznie. W trakcie leczenia należy również unikać spożywania alkoholu. Metotreksat może spowodować (zazwyczaj tylko po długotrwałym stosowaniu) ostre zapalenie wątroby i przewlekłą, zagrażającą życiu hepatotoksyczność (zwłóknienie i marskość). Często obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zazwyczaj przemijające i bezobjawowe, bez objawów rozwijających się chorób wątroby. Metotreksat powodował uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B i zaostrzenie zakażenia wątroby typu C, również zakończone zgonem. Niektóre przypadki uaktywnienia wirusowego zapalenia wątroby typu B miały miejsce już po odstawieniu metotreksatu. Do oceny istniejącej wcześniej choroby wątroby u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B lub C konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych i laboratoryjnych. Na podstawie ich wyników można wnioskować, czy metotreksat jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku utajonych, przewlekłych zakażeń, takich jak półpasiec lub gruźlica, ze względu na możliwość uczynnienia choroby. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, gdyż podczas leczenia metotreksatem notowano pojedyncze przypadki marskości wątroby bez wcześniejszego zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Czynność nerek

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można oczekiwać zwiększonych, dłużej utrzymujących się stężeń metotreksatu w surowicy krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) leczenie metotreksatem wymaga zachowania ostrożności i zastosowania mniejszych dawek ze względu na opóźnioną eliminację metotreksatu (patrz punkt 4.2). W przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niewydolność nerek, w tym łagodna niewydolność nerek, nie zaleca się jednoczesnego stosowania metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Leczenie metotreksatem może być przyczyną pogorszenia czynności nerek ze zwiększeniem wartości wyników niektórych badań laboratoryjnych (stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego w surowicy) i ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem. Przyczyną tych zmian może być wytrącanie się metotreksatu i jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Zaburzenia prowadzące do odwodnienia (tj. wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i nasilić w ten sposób jego działanie toksyczne. W takim wypadku należy przerwać podawanie metotreksatu do czasu ustąpienia objawów.

Zaburzenia żołądka i jelit

W razie wystąpienia wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej lub biegunki, krwawych wymiotów, czarnego zabarwienia stolca lub obecności krwi w stolcu, leczenie należy przerwać ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu wskutek perforacji jelit.

Układ odpornościowy

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym zagrażające życiu zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, które może prowadzić do zgonu. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów z objawami płucnymi. Ze względu na możliwe działanie na układ odpornościowy, metotreksat może fałszować wyniki badań immunologicznych i osłabiać odpowiedź na szczepienie. Szczepienia wykonywane w trakcie stosowania metotreksatu mogą okazać się nieskuteczne. Ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia u pacjentów leczonych metotreksatem nie należy stosować żywych szczepionek.

Czynność płuc

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc. Powikłania płucne (wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc z takimi objawami, jak kaszel (również suchy), gorączka, złe samopoczucie ogólne, ból w klatce piersiowej, duszność, niedotlenienie i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym) lub niespecyficzne zapalenie tkanki płucnej występujące podczas leczenia metotreksatem mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany, które mogą prowadzić do zgonu. W badaniach wycinków tkanki płucnej stwierdzano różne zmiany (np. obrzęk śródmiąższowy, nacieki komórek jednojądrzastych lub ziarniniaki nieserowaciejące). Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, leczenie metotreksatem należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć dokładne badania w celu wykluczenia podłoża zapalnego i nowotworowego. Wywołane działaniem metotreksatu choroby płuc mogą rozwinąć się w dowolnym czasie leczenia, nie zawsze są odwracalne i opisywano ich przypadki po zastosowaniu małej dawki 7,5 mg na tydzień. Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.

Skóra i tkanka podskórna

Jednorazowe lub wielokrotne podawanie metotreksatu powodowało ciężkie i czasami zakończone zgonem reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).

Nadwrażliwość na światło

U niektórych pacjentów stosujących metotreksat zaobserwowano nadwrażliwość na światło objawiającą się nasiloną reakcją związaną z oparzeniem słonecznym. Należy unikać ekspozycji na intensywne światło słoneczne lub promienie UV, chyba że jest to wskazane z medycznego punktu widzenia. Pacjenci powinni stosować odpowiednią ochronę przeciwsłoneczną, aby chronić siebie przed intensywnym światłem słonecznym. Skórne zmiany łuszczykowe mogą się nasilić podczas

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024

napromieniania światłem UV i jednoczesnego podawania metotreksatu. Podczas stosowania metotreksatu może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez radioterapię lub oparzenie słoneczne (tzw. „reakcja z przypomnienia”). Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zakażeniami. Jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznanym lub potwierdzonym laboratoryjnie zespołem niedoboru odporności.

Nowotowory

Podczas stosowania małych dawek metotreksatu niezbyt często notowano rozwój chłoniaków złośliwych, które w niektórych przypadkach ustępowały po przerwaniu leczenia metotreksatem. Jeśli u pacjenta rozwinie się chłoniak, należy przede wszystkim przerwać stosowanie metotreksatu i tylko w razie nieustąpienia powikłania wdrożyć odpowiednie leczenie.

Układ nerwowy

Dożylne podawanie metotreksatu może spowodować wystąpienie ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii (nieprawidłowych zmian w mózgu) prowadzących do zgonu. Opisywano również przypadki leukoencefalopatii u pacjentów otrzymujących metotreksat doustnie.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych.

Suplementacja kwasu foliowego

Niedobór kwasu foliowego może zwiększyć toksyczność metotreksatu.

Płodność i czynności rozrodcze**Płodność**

Informowano, że u ludzi w czasie leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu metotreksat powoduje zaburzenia płodności, oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki, wpływając na spermatogenezę i oogenezę w okresie podawania – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić możliwy wpływ na płodność z pacjentem w wieku rozrodczym płci żeńskiej, jak i męskiej. Ze względu na ryzyko działania genotoksycznego pacjenci leczeni metotreksatem nie powinni planować ojcostwa podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Powinni oni uzyskać poradę dotyczącą możliwości konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ metotreksat może być genotoksyczny w dużych dawkach. Kobiety planujące ciążę powinny zostać skierowane przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem do poradni genetycznej.

Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości

U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwy wpływ na rozrodczość, utratę ciąży i wady wrodzone. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli kobieta jest dojrzała płciowo, w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinna bezwzględnie stosować skuteczną antykoncepcję.

Szczególne informacje dotyczące leczenia nowotworów

Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty w dziedzinie onkologii, doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej, w tym metotreksatu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W leczeniu choroby nowotworowej podawanie metotreksatu należy kontynuować tylko wtedy, gdy możliwa korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego. U pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną metotreksat może wywoływać ból w lewym nadbrzuszu (zapalenie torebki śledziony na skutek rozpadu komórek białaczkowych). Należy pamiętać, że stosowanie produktów leczniczych o działaniu mielotoksycznym, a także napromienianie obejmujące szpik kostny, może spowodować zmniejszenie rezerwy szpikowej. Skutkiem tego możliwe jest zwiększenie wrażliwości szpiku na działanie metotreksatu i nasilone hamowanie czynności układu krwiotwórczego. W razie konieczności podczas długotrwałego leczenia metotreksatem należy wykonywać badanie szpiku. Podczas długotrwałego stosowania metotreksatu należy wykonywać, jeśli to konieczne, biopsje szpiku.

Układ nerwowy

U pacjentów poddawanych wcześniej napromienianiu czaszki opisywano rozwój leukoencefalopatii po podawaniu metotreksatu drogą dożylną. Przewlekła leukoencefalopatia występowała również u pacjentów bez wcześniejszego napromieniania czaszki, którzy otrzymywali wielokrotnie duże dawki metotreksatu razem z folinianem wapnia. Wykazano, że jednoczesne napromienianie czaszki i dokanałowe leczenie metotreksatem zwiększa częstość leukoencefalopatii (patrz także punkt 4.8). Po podaniu dokanałowym należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy neurotoksycznego działania metotreksatu (uszkodzenie OUN, podrażnienie mózgu, przemijające lub trwałe porażenie, encefalopatia). Obserwowano przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych o różnym nasileniu, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar, u pacjentów (głównie młodzieży i młodych dorosłych) otrzymujących dokanałowo metotreksat w skojarzeniu z cytarabiną podawaną dożylnie. Podczas leczenia metotreksatem w dużych dawkach obserwowano objawy przemijającego ostrego zespołu neurologicznego, który może objawiać się zaburzeniami zachowania, miejscowymi objawami czuciowo-ruchowymi (włącznie z przemijającą utratą wzroku) i nieprawidłowymi odruchami. Dokładna przyczyna takich zaburzeń nie jest znana.

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024**Nowotwory**

U pacjentów z szybko rozwijającymi się guzami metotreksat, tak jak inne produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym, może powodować zespół rozpadu guza. Powikłaniu temu można zapobiec lub je złagodzić przez wdrożenie odpowiedniego farmakologicznego postępowania podtrzymującego. Nie dowiedziono dotąd korzyści ze stosowania schematów terapeutycznych zawierających duże dawki metotreksatu w leczeniu chorób nowotworowych spoza zatwierdzonych wskazań.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i zaburzenia kości

Radioterapia stosowana w trakcie leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa:

Przed rozpoczęciem leczenia:

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi;
- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa);
- stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy;
- badania czynności nerek (jeśli to konieczne, z oznaczeniem klirensu kreatyniny);
- serologiczna diagnostyka zapalenia wątroby (typu A, B, C);
- badanie w celu wykluczenia gruźlicy (jeśli to wskazane klinicznie) - zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

Wskazane może być badanie czynności płuc, jeśli u pacjenta podejrzewa się chorobę płuc lub jeśli dostępne są odpowiednie odniesieniowe wyniki pierwszego badania. Konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia metotreksatu w surowicy, zależnie do stosowanej dawki lub schematu leczenia, zwłaszcza w trakcie i po zakończeniu terapii metotreksatem w dużej dawce (patrz także punkt 4.9). Można w ten sposób znacząco zmniejszyć działanie toksyczne i śmiertelność związaną z leczeniem metotreksatem. Szczególnie uważnie należy kontrolować stan pacjentów po wcześniejszej terapii cisplatyną, z wysiękiem opłucnowym, wodobrzuszem, niedrożnością przewodu pokarmowego, odwodnionych, ze zmniejszonym pH moczu lub z zaburzeniami czynności nerek, gdyż istnieje u nich ryzyko zwiększonego stężenia metotreksatu lub stężenie to zmniejsza się z opóźnieniem. U niektórych pacjentów stwierdza się również opóźnione wydalanie metotreksatu nawet bez zauważalnych przyczyn. Ważne, aby zidentyfikować pacjentów, u których stężenie metotreksatu mogło zwiększyć się w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia metotreksatem, w przeciwnym razie jego toksyczne działanie może być nieodwracalne. Po terapii metotreksatem (w dawce od 100 mg/m² pc.) należy przeprowadzić ochronne (ratunkowe) leczenie folinianem wapnia. Zależnie od podawanej dawki metotreksatu i czasu trwania infuzji, konieczne mogą być różne dawki folinianu wapnia w celu zapobiegania ciężkim toksycznym działaniom niepożądanym po zastosowaniu metotreksatu. Ratunkowe podawanie folinianu wapnia należy rozpocząć w ciągu 42 do 48 godzin po podaniu metotreksatu. Stężenie metotreksatu w surowicy należy skontrolować co najmniej po 24, 48 i 72 godzinach i, w razie konieczności, kontynuować oznaczenia w celu ustalenia, jak długo trzeba podawać folinian wapnia. Podczas leczenia metotreksatem należy stale (od kontroli codziennej do jednego oznaczenia w tygodniu) kontrolować morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi i leukocytów. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem dużej dawki metotreksatu liczba leukocytów i płytek krwi powinna być powyżej minimalnych wartości określonych w odpowiednim schemacie leczenia (leukocytów od 1000 do 1500/μl, zaś płytek krwi od 50 000 do 100 000/μl). Nadir liczby krążących leukocytów, neutrofilów i płytek krwi występuje na ogół od 5 do 13 dni po dożylnym podaniu metotreksatu (powrót do wartości prawidłowych następuje po 14-28 dniach). Leukopenia i neutropenia mogą sporadycznie mieć dwie fazy: pierwszą w dniach od 4. do 7. oraz drugą po 12-21 dniach. Należy regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek oraz wykonywać badanie moczu. U 13-20% pacjentów leczonych metotreksatem stwierdza się przemijające, 2-3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferaz, które zazwyczaj nie jest podstawą do zmiany schematu leczenia. Jednak utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może być objawem ciężkiego toksycznego działania na wątrobę. Jeśli zwiększona aktywność enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia. U pacjentów z długotrwałymi zaburzeniami czynności wątroby należy odstawić metotreksat. Ocena aktywności enzymów nie pozwala na wiarygodne prognozowanie morfologicznych zmian w wątrobie, tzn. nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz może rozwinąć się zwłóknienie lub (rzadziej) marskość wątroby, wykrywane w badaniu histologicznym. W celu wczesnego wykrycia możliwych zaburzeń wydalania metotreksatu, zaleca się skontrolowanie stężenia kreatyniny, mocznika i elektrolitów w 2. i 3. dniu stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza w dużej dawce. W razie stwierdzenia zaburzeń czynności nerek (tj. znaczące działania niepożądane po poprzednim leczeniu metotreksatem lub zatrzymanie moczu), należy oznaczyć klirens kreatyniny. Zastosowanie dużych dawek metotreksatu (>100 mg/m² pc.) jest możliwe tylko przy prawidłowej wartości klirensu kreatyniny (klirens kreatyniny > 80 mg/ml). Ponieważ metotreksat wydany jest głównie przez nerki, opóźnienie wydalania (którego można spodziewać się przy zmniejszonym klirensie kreatyniny) może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Jeśli wartość klirensu kreatyniny jest zwiększona, dawkę metotreksatu należy zmniejszyć. Nie należy stosować średnich i dużych dawek metotreksatu, jeśli klirens jest mniejszy niż 60 ml/min. Nie należy rozpoczynać leczenia metotreksatem przy pH moczu mniejszym niż 7,0. Przez co najmniej 24 godziny od rozpoczęcia stosowania metotreksatu należy badać alkaliczność moczu poprzez powtarzane pomiary pH (wartości ≥6,8). Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl i klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, leczenia metotreksatem nie należy rozpoczynać. Zaburzenia czynności nerek lub graniczna czynność nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymagają częstszego badania, zwłaszcza wtedy, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać jego wydalanie, powodować uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. Podczas infuzji metotreksatu należy kontrolować wydalanie i pH moczu. Jeśli metotreksat stosowany jest w dużej dawce, bezwzględnie konieczne jest dożylnie podawanie wystarczającej ilości płynów oraz zapewnienie pH moczu ≥7 (alkalizacja moczu) w celu zmniejszenia toksycznego działania na nerki i zapobieganiu rozwojowi niewydolności nerek. Należy codziennie badać jamę ustną i gardło w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych. Zachowanie szczególnej ostrożności

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024

jest konieczne u pacjentów poddawanych uprzednio intensywnym naświetlaniom, w gorszym stanie ogólnym, a także w młodym lub podeszłym wieku. Częstsze kontrole mogą być konieczne:

- na początku leczenia
- po zmianie dawki metotreksatu
- w sytuacjach zwiększonego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (tj. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podawanie dodatkowych leków lub zwiększenie dawki innych leków jednocześnie stosowanych, np. NLPZ).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie metotreksatem dzieci wymaga szczególnej ostrożności i powinno przebiegać według schematów opracowanych dla tej grupy pacjentów. U dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfatyczną dożylnie stosowanie metotreksatu w średniej dawce (1 g/m² pc.) może mieć ciężkie działanie neurotoksyczne (powodować uszkodzenie układu nerwowego), objawiające się zazwyczaj uogólnionymi lub częściowymi napadami drgawkowymi. U pacjentów z takimi objawami w badaniach z zastosowaniem obrazowania obserwowano leukoencefalopatię i (lub) zwężenia w małych naczyniach.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Stosowanie metotreksatu u osób w podeszłym wieku również wymaga ostrożności. Należy często badać, czy nie występują u nich wczesne objawy toksyczności. Nie oceniono w pełni farmakologii klinicznej metotreksatu u osób w podeszłym wieku. Dawkę metotreksatu należy dostosować do osłabionej na skutek wieku pacjenta czynności wątroby i nerek. Dla pacjentów w starszym wieku (od 55 r.ż.) opracowano częściowo zmodyfikowane schematy leczenia, np. ostrej białaczki limfoblastycznej.

Szczególne ostrzeżenia

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania. Lekarz przepisujący lek powinien się upewnić, że pacjent rozumie, że produkt leczniczy Methotrexat-Ebewe (metotreksat) należy przyjmować tylko raz w tygodniu. Pacjenta należy pouczyć, że bardzo ważne jest przestrzeganie zalecenia przyjmowania leku raz na tydzień, a omyłkowe przyjmowanie codziennie zalecanej tygodniowej dawki metotreksatu powodowało toksyczne działanie zakończone zgonem. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, na skutek omyłkowego podawania codziennie tygodniowej dawki metotreksatu.

Toksyczność

Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (z ryzykiem zgonu) metotreksat należy stosować tylko w przypadku łuszczyicy o ciężkim, przewlekłym i powodującym inwalidztwo przebiegu, niereagującej odpowiednio na inne metody leczenia.

Czynność wątroby

Przewlekła hepatotoksyczność występowała zazwyczaj po długotrwałym (na ogół po co najmniej 2 latach) i po podaniu całkowitej dawki skumulowanej >1,5 g. W badaniach z udziałem pacjentów z łuszczycą wykazano, że działanie toksyczne na wątrobę wiąże się z całkowitą dawką skumulowaną i nasila je nadużywanie alkoholu, otyłość, cukrzyca i zaawansowany wiek. W biopsjach wątroby pobranych po długotrwałym stosowaniu metotreksatu stwierdzano zmiany histologiczne, opisywano również zwłóknienie i marskość.

Czynność nerek

W obecności czynników ryzyka (tj. zaburzenia czynności nerek, nawet graniczne) nie zaleca się jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na możliwość nasilenia działania toksycznego. Metotreksat jest wydany głównie przez nerki, dlatego w przypadku zaburzeń czynności tego narządu można spodziewać się zwiększonego, dłużej utrzymującego się stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich reakcji niepożądanych, takich jak ciężkie zaburzenia czynności nerek (aż do ostrej niewydolności nerek). Istnieją doniesienia o wystąpieniu ciężkich działań niepożądanych, włącznie ze zgonem, po zastosowaniu razem z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Notowano przypadki zgonów w wyniku omyłkowego codziennego przyjmowania przez pacjentów (zwłaszcza w podeszłym wieku) tygodniowej dawki metotreksatu. Ponadto należy często kontrolować, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, czy nie występują wczesne objawy działania toksycznego. Dawkę metotreksatu należy dostosować ze względu na starszy wiek i zmniejszoną czynność wątroby i nerek.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie metotreksatem dzieci i młodzieży powinien rozpoczynać i kontrolować specjalista z odpowiednim doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób objętych wskazaniami do stosowania.

Specjalna uwaga

Należy unikać kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie zanieczyszczenia miejsce kontaktu należy przemyć dużą ilością wody.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Stan pacjentów leczonych metotreksatem należy ściśle kontrolować (włącznie z odpowiednim nawodnieniem, alkalizacją moczu, oznaczeniem stężenia metotreksatu w surowicy i oceną czynności nerek) w celu możliwie szybkiego rozpoznania objawów zatrucia.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem:

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi
- aktywność enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT), stężenie bilirubiny
- stężenie albuminy w surowicy
- badania czynności nerek (z klirensem kreatyniny w razie konieczności)
- serologiczne badanie zapalenia wątroby (typu A, B, C)
- wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne).
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (w razie konieczności)

Podczas leczenia (co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie, następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc, potem w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta mniej-więcej co miesiąc. Częstsze badania kontrolne mogą być konieczne podczas zmiany dawki lub w razie stwierdzenia zwiększonego stężenia metotreksatu.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

2. Pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek. Należy natychmiast przerwać stosowanie metotreksatu, jeśli wystąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek.

3. Badania czynności wątroby Należy unikać rozpoczęcia leczenia lub przerwać leczenie, jeśli stwierdzono jakiegokolwiek utrzymujące się lub znaczne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby. U 13-20% pacjentów opisywano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz do poziomu dwu- lub trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy. Utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia. Zmiany histologiczne, zwłóknienie oraz (rzadziej) marskość wątroby, mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność aminotransferaz jest prawidłowa. Dlatego, oprócz testów czynnościowych wątroby, należy rozważyć wykorzystanie nieinwazyjnych metod diagnostycznych do monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące u pacjenta, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożycie alkoholu, utrzymującą się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, choroby wątroby w wywiadzie, wrodzone choroby wątroby w wywiadzie rodzinnym, cukrzycę, otyłość i wcześniejszą styczność z lekami lub substancjami hepatotoksycznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem. Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać innych hepatotoksycznych produktów leczniczych, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać spożywania alkoholu. U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych.

4. Kontrolowanie czynności nerek/stężenia kreatyniny w surowicy W razie zwiększenia stężenia kreatyniny należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Metotreksatu nie należy stosować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl i klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min. W przypadku granicznej czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) należy zwiększyć częstość i dokładność kontroli, zwłaszcza gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które wpływają na jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą działać szkodliwie na układ krwiotwórczy.

5. Zebranie wywiadu w kierunku możliwych zaburzeń czynności płuc, a w razie konieczności badanie ich czynności w razie podejrzenia choroby płuc (np. śródmiąższowego zapalenia płuc), zwłaszcza jeśli istnieją istotne wartości referencyjne od pierwszego badania. Częstsze badania kontrolne są konieczne:

- w początkowej fazie leczenia
- podczas zwiększania dawki
- gdy zwiększa się ryzyko podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (np. w wyniku odwodnienia, zaburzeń czynności nerek, podawania lub zwiększenia dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, takich jak NLPZ).

Dodatkowe informacje W trakcie leczenia metotreksatem należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześniej wykryć objawy zatrucia. Stosowanie cytostatyków u osób poddawanych szczepieniu żywymi szczepionkami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażenia. Dlatego u pacjentów leczonych metotreksatem należy unikać stosowania żywych szczepionek. Istnieją doniesienia o przypadkach ospy krowiej u leczonych metotreksatem pacjentów szczepionych przeciwko ospie. Cytostatyki mogą osłabiać powstawanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie. Produkt Methotrexat-Ebewe przed podaniem dożylnym należy rozcieńczyć. Zalecane maksymalne stężenie wynosi 5 mg/ml. Podczas stosowania tego produktu leczniczego konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi. Ten produkt leczniczy zawiera około 11,15 mg (0,48 mmol) sodu w 1 ml koncentratu. Produkt leczniczy zawiera 55,75 mg sodu w fiole 5 ml co odpowiada 2,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 111,5 mg sodu w fiole 10 ml co odpowiada 5,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 557,5 mg sodu w fiole 50 ml co odpowiada 27,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

Kompetencje nie-
zbędne do

Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.

Metotreksat – w oparciu o ChPL Methotrexat-Ebewe 2024

zastosowania wnio-
skowanej interwen-
cji

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *methotrexatum* są finansowane ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii (załącznik C.41.).

Tabela 9. Deksametazon (*ChPL Dexamethasone phosphate SF 2023*).

Deksametazon – w oparciu o <i>ChPL Dexamethasone phosphate SF 2023</i>	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 22931
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.01.2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.10.2020 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26.05.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Glikokortykosteroidy
Kod ATC	H02AB02
Dostępne preparaty	Dexamethasone phosphate SF, 4 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Deksametazon jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o silnych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym oraz stabilizującym błonę komórkową, jak również wpływającym na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów. Deksametazon jest 7,5-krotnie silniejszym glikokortykosteroidem od prednizolonu i prednizonu. W porównaniu z hydrokortyzonem jego działanie jest 30-krotnie silniejsze. Praktycznie nie wykazuje działania mineralokortykoidowego. Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne są spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy. Właściwości farmakokinetyczne Deksametazon jest wiązany z albuminami w zależności od dawki. W przypadku podawania bardzo dużych dawek, większa frakcja krąży w postaci wolnej we krwi. W przypadku hipalbuminemii, frakcja niezwiązanego (czynnego) glikokortykosteroidu wzrasta. Po dożylnym podaniu radioaktywnie znakowanego deksametazonu, maksymalne stężenia deksametazonu w płynie mózgowo-rdzeniowym zmierzone po 4 godzinach stanowiło około 1/6 stężenia w osoczu. Ze względu na biologiczny okres półtrwania wynoszący więcej niż 36 godzin, deksametazon zaliczany jest do grupy długo działających glikokortykosteroidów. Ze względu na długi czas działania, może dochodzić do kumulacji i przedawkowania deksametazonu w wyniku codziennego nieprzerwanego podawania. Średni okres półtrwania deksametazonu (w osoczu) w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi około 250 minut ($\pm$ 80 minut). Wydalanie odbywa się w dużym stopniu przez nerki w postaci wolnej. Deksametazon jest częściowo metabolizowany. Metabolity są głównie wydalone przez nerki w postaci glukuronianów lub siarczanów. Uszkodzenie czynności nerek nie wpływa znacząco na wydzielanie deksametazonu. Jednakże okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby.
Wskazanie	- Podanie ogólnoustrojowe: - Obrzęk mózgu wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu, bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych; - Wstrząs pourazowy/profilaktyka pourazowego płuca wstrząsowego; - Ciężki, ostry napad astmy; - Początkowy etap pozajelitowego leczenia rozległych, ostrych chorób skóry o ciężkim przebiegu, takich jak erytrodermia, pęcherzyca zwykła, ostra egzema; - Początkowy etap pozajelitowego leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty (zwłaszcza jego postaci trzewne);

Deksametazon – w oparciu o ChPL Dexamethasone phosphate SF 2023

- Ciężki, postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów, np. szybko postępujące destrukcyjne postacie choroby i (lub) objawy pozastawowe;
- Ciężkie choroby zakaźne z objawami zatrucia (np. gruźlica, dur, brucelloza) wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwniekcyjną;
- Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych;
- Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych lub wywołanych stosowaniem cytostatyków w ramach terapii przeciwwymiotnej.
- Produkt leczniczy Dexamethasone phosphate SF jest wskazany w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), wymagających tlenoterapii.
- Podanie miejscowe:
 - Wstrzyknięcie dostawowe: utrzymujące się zapalenie jednego lub kilku stawów po leczeniu ogólnoustrojowym przewlekłych chorób zapalnych stawów, aktywna choroba zwyrodnieniowa stawów (w fazie postępu), ostre postaci zespołu bolesnego barku;
 - Podanie nasiękowe (tylko, gdy jest to ściśle wskazane): niebakteryjne zapalenie pochewki ścięgna i zapalenie kaletki maziowej, zapalenie okołostawowe, zaburzenia ścięgien obejmujące przyczepy ścięgien.

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia nasilenia choroby oraz indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Zazwyczaj stosuje się stosunkowo duże dawki początkowe. W ciężkich ostrych stanach chorobowych dawka jest znacznie większa niż w przypadku chorób przewlekłych.

Podanie ogólnoustrojowe:

- Obrzęk mózgu: Dorośli: w zależności od przyczyny i nasilenia choroby, dawka początkowa to 8-10 mg (do 80 mg) dożylnie, następnie podaje się 16-24 mg (do 48 mg) na dobę dożylnie, podzielone na 3-4 (do 6) dawki pojedyncze przez 4-8 dni. W przypadku naświetlań lub leczenia zachowawczego nieoperacyjnego guza mózgu może być potrzebne dłuższe podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF.
- Obrzęk mózgu wywołany bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych: 0,15 mg/kg mc. co 6 godzin przez 4 dni. Dzieci: 0,4 mg/kg mc. co 12 godzin, przez 2 dni, zaczynając przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku.
- Wstrząs pourazowy/profilaktyka pourazowego płuca wstrząsowego: dawka początkowa to 40 do 100 mg (u dzieci: 40 mg) dożylnie, powtórzona po 12 godzinach lub 16-40 mg co 6 godzin przez 2-3 dni.
- Ciężki, ostry napad astmy: Dorośli: 8-20 mg dożylnie, podane w możliwie najkrótszym czasie. W razie potrzeby powtórzyć wstrzyknięcia w dawce 8 mg co 4 godziny. Dzieci: 0,15-0,3 mg/kg mc. dożylnie lub deksametazon doustnie lub początkowo 1,2 mg/kg mc. jako bolus, a następnie 0,3 mg/kg mc. co 4 do 6 godzin. Dodatkowo można podawać aminofilinę i leki sekretolityczne.
- Ostre choroby skóry: w zależności od rodzaju i stopnia rozległości choroby, dobowe dawki wynoszą 8-40 mg dożylnie, a w ciężkich przypadkach do 100 mg, po czym powinno nastąpić ograniczanie dawki.
- Aktywna faza układowych chorób reumatycznych: układowy toczeń rumieniowaty 6-16 mg na dobę.
- Aktywne reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim, postępującym przebiegu: szybko postępująca destrukcyjna postać choroby: 12-16 mg na dobę, z objawami pozastawowymi: 6-12 mg na dobę.
- Ciężkie choroby zakaźne z objawami zatrucia (np. gruźlica, dur; wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwniekcyjną): 4-20 mg na dobę dożylnie; w pojedynczych przypadkach (np. tyfus) początkowo do 200 mg
- Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych: początkowo 8-16 mg na dobę; 4-12 mg na dobę w przypadku długotrwałej terapii.
- Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych stosowaniem cytostatyków w ramach terapii przeciwwymiotnej: 10-20 mg dożylnie lub doustnie przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie w razie potrzeby 4-8 mg, 2-3 razy na dobę 1-3 dni (chemioterapia umiarkowanie emetogenna) lub do 6 dni (chemioterapia wysoce emetogenna).
- Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych: dawka pojedyncza 8-20 mg dożylnie przed operacją; u dzieci w wieku powyżej 2 lat: 0,15-0,5 mg/kg mc. (maksymalnie do 16 mg).
- Leczenie COVID-19: Dorośli: 6 mg dożylnie raz na dobę przez okres do 10 dni. Populacja pediatryczna W populacji pediatrycznej (u młodzieży w wieku od 12 lat) zaleca się przyjmowanie 6 mg/dawkę dożylnie raz na dobę przez okres do 10 dni. Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i indywidualnych wymagań pacjenta. Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Podanie miejscowe: Leczenie polegające na miejscowym wstrzyknięciu i podaniu nasiękowym zazwyczaj wymaga podania dawki od 4 do 8 mg. Dawka 2 mg deksametazonu sodu fosforanu jest wystarczająca w przypadku wstrzyknięcia do małych stawów.

Sposób podawania

Produkt należy podawać w powolnym (trwającym 2-3 minuty) wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji, ale można też podać domięśniowo, gdy wystąpią trudności z dostępem do żyły, a krążenie krwi jest prawidłowe. Produkt może być również podawany nasiękowo lub dostawowo. Czas trwania leczenia zależy od wskazań. W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby, względnie małe dawki mogą być wystarczające lub może być wymagane zmniejszenie dawki. Wstrzyknięcia dostawowe należy traktować jako procedury na otwartych stawach i przeprowadzać wyłącznie w

Deksametazon – w oparciu o ChPL Dexamethasone phosphate SF 2023

warunkach jałowych. Pojedyncze wstrzyknięcie dostawowe jest na ogół wystarczające do skutecznego złagodzenia objawów. Jeśli kolejne wstrzyknięcie okaże się konieczne, nie należy go podawać przez co najmniej następne 3-4 tygodnie. Ilość wstrzyknięć do jednego stawu powinna być ograniczona do 3-4 razy. Wskazane jest badanie lekarskie stawów, szczególnie po powtarzających się wstrzyknięciach. Produkt leczniczy Dexamethasone phosphate SF podawany jest nasiękowo w okolicach objętych najbardziej intensywnym bólem lub przyczepów ścięgna. Uwaga: nie należy wstrzykiwać do ścięgna. Należy unikać wstrzyknięć w krótkich odstępach czasu. Konieczne jest bezwzględne zachowanie jałowych warunków.

Wskazówki dotyczące przydatności roztworu

Tylko przezroczysty roztwór może zostać zastosowany. Zawartość ampulki jest przeznaczona tylko do jednorazowego użytku. Jakąkolwiek ilość roztworu pozostałego po wstrzyknięciu należy usunąć. Bezpośrednio przed podaniem we wlewie zawartość ampulki rozcieńcza się w izotonicznym roztworze chlorku sodowego lub 5% roztworze glukozy.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Wstrzyknięcie dostawowe jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:
 - zakażenia w obrębie lub w bezpośrednim sąsiedztwie stawu, wymagające leczenia,
 - bakteryjne zapalenie stawów,
 - niestabilność stawów wymagająca leczenia,
 - skaza krwotoczna (samoistna lub spowodowana lekami przeciwzakrzepowymi),
 - zwapnienia okołostawowe,
 - pozanaczyniowa martwica kości,
 - zerwanie ścięgna,
 - staw Charcota.
- Podanie nasiękowe bez dodatkowego leczenia przyczynowego jest przeciwwskazane w przypadku występowania zakażeń w miejscu podania.

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne z zapaścią krążeniową, zatrzymaniem pracy serca, zaburzeniem rytmu serca, skurczem oskrzeli i (lub) niedociśnieniem lub nadciśnieniem tętniczym. W wyniku immunosupresji, leczenie produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF może prowadzić do wzrostu ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych, oportunistycznych i grzybiczych. Mogą być maskowane objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia, co utrudnia diagnozę. Nieaktywne zakażenia, takie jak gruźlica czy wirusowe zapalenie wątroby typu B mogą ulec wznowieniu. Podczas leczenia produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki z powodu szczególnych sytuacji stresu fizycznego (uraz, zabieg, poród, itp.). Leczenie produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF należy stosować wyłącznie, jeśli jest ono bezwzględnie wskazane oraz, jeżeli to konieczne, z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwniektynym w następujących okolicznościach:

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- ostre zakażenia wirusowe (wirusowe zapalenie wątroby typu B, półpasiec, opryszczka, ospa wietrzna, opryszczkowe zapalenie rogówki),
- przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z obecnością antygenu HBsAg,
- od około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki,
- układowe grzybice i zakażenia pasożytnicze (np. zarażenia nicieniami),
- u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną strongyloidozą (choroba pasożytnicza wywołana przez nicienia węgorka jelitowego), leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do aktywacji i masywnego namnażania tych pasożytów,
- poliomyelitis (choroba Heinego-Medina),
- zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu przeciw gruźlicy,
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne,
- gruźlica w wywiadzie (uwaga: reaktywacja). Produkt wolno stosować jedynie łącznie z lekami chroniącymi przed gruźlicą

Ponadto leczenie produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF należy rozpoczynać, jeśli jest ono bezwzględnie wskazane, i jeżeli to konieczne, należy stosować dodatkowe specyficzne sposoby leczenia w przypadku:

- wrzodów żołądka lub jelit,
- osteoporozy,
- ciężkiej niewydolności serca,
- nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego,
- nieuregulowanej cukrzycy,
- zaburzeń psychicznych (także w wywiadzie), w tym myśli samobójczych: zalecany jest nadzór neurologa lub psychiatry,
- jaskra z wąskim i z otwartym kątem przesączania: zalecana jednoczesna terapia i kontrola okulistyczna,
- owrzodzeń i uszkodzeń rogówki: zalecana jest jednoczesna terapia i kontrola okulistyczna).

Leczenie COVID-19 Nie należy przerywać leczenia kortykosteroidami podawanymi ogólnoustrojowo u pacjentów, którzy są już leczeni kortykosteroidami działającymi ogólnoustrojowo (podawanymi doustnie) z innych przyczyn (np. pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), ale nie wymagają tlenoterapii. Deksametazonu nie należy podawać w chorobie COVID-19 u pacjentów, którzy nie wymagają podawania tlenu lub wentylacji mechanicznej, ze względu na brak korzyści terapeutycznych i ryzyko pogorszenia stanu zdrowia w tej grupie pacjentów. Ze względu na ryzyko perforacji jelita produkt leczniczy Dexamethasone phosphate SF można stosować, jeśli jest to bezwzględnie wskazane i pod odpowiednią kontrolą w przypadku: - ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z ryzykiem perforacji, możliwego nawet bez

Deksametazon – w oparciu o ChPL Dexamethasone phosphate SF 2023

podrażnienia otrzewnej, - zapalenia uchyłków, - zespoleń jelitowo-jelitowego (bezpośrednio po zabiegu). Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów. Podczas podawania produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF pacjentom z cukrzycą należy wziąć pod uwagę większe zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Podczas leczenia produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF konieczna jest regularna kontrola ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas podawania dużych dawek oraz u pacjentów z nieuregulowanym nadciśnieniem tętniczym. Ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów choroby pacjenci z ciężką niewydolnością serca muszą pozostawać pod uważną obserwacją. U pacjentów leczonych dużymi dawkami deksametazonu może wystąpić bradykardia. Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne. Ryzyko wystąpienia tendinopatii, zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami i fluorochinolonami. *Myasthenia gravis* obecna przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF może początkowo ulec zaostrzeniu. Zasadniczo można wykonywać szczepienia z użyciem szczepionek inaktywowanych. Jednakże należy pamiętać, że w przypadku podawania wyższych dawek kortykosteroidów odpowiedź immunologiczna i w konsekwencji skuteczność szczepionki może być osłabiona. W przypadku stosowania dużych dawek należy zapewnić odpowiednią podaż potasu i ograniczyć ilość sodu przyjmowanego przez pacjenta. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy. Nagłe odstawienie produktu leczniczego po około 10 dniach stosowania może prowadzić do zaostrzenia lub nawrotu choroby podstawowej, ostrej niewydolności kory nadnerczy i (lub) zespołu odstawienia kortyzonu. Z tego względu, jeśli stosowanie leku ma zostać przerwane, dawkę należy zmniejszać stopniowo. U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami przebieg niektórych chorób wirusowych (ospa wietrznej, odry) może być cięższy. Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z obniżoną opornością, którzy nie przechodzili ospy wietrznej lub odry. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF pacjenci tacy mają kontakt z osobami chorymi na ospę wietrzną lub odrę, należy zastosować u nich leczenie zapobiegawcze, jeśli konieczne. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, dotyczyło to pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i ściśle kontrolować pacjentów z grupy dużego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne.

Kardiomiopatia przerostowa

Występowanie kardiomiopatii przerostowej notowano po ogólnoustrojowym podaniu niemowlętom przedwcześnie urodzonym kortykosteroidów, w tym deksametazonu. W większości zgłoszonych przypadków było to działanie przemijające po odstawieniu leku. U niemowląt przedwcześnie urodzonych leczonych ogólnoustrojowo deksametazonem, należy wykonać ocenę diagnostyczną i monitorować czynność i strukturę serca.

Przełom w przebiegu guza chromochłonnego

Po podaniu glikokortykosteroidów zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu w przebiegu guza chromochłonnego nadnerczy (*Pheochromocytoma crisis*), który może prowadzić do śmierci. W przypadku pacjentów z podejrzeniem lub diagnozą guza chromochłonnego nadnerczy glikokortykosteroidy należy podawać wyłącznie po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania glikokortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu glikokortykosteroidów. Ze względu na możliwość wystąpienia przejściowych działań niepożądanych podczas zbyt szybkiego podawania produktu leczniczego, takich jak nieprzyjemne mrowienie lub parestezje, które same w sobie są nieszkodliwe i trwają do 3 minut, wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać powoli (w ciągu 2-3 minut). Produkt leczniczy Dexamethasone phosphate SF jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania. W przypadku niewłaściwego stosowania produktu przez długi czas, należy zapoznać się z dodatkowymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi długotrwałej terapii produktami leczniczymi zawierającymi glikokortykosteroidy. Po podaniu miejscowym należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych i interakcji, jak w przypadku podania ogólnoustrojowego. Podawanie dostawowe glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko zakażeń stawów. Przedłużone i powtarzane stosowanie glikokortykosteroidów w obrębie obciążonych stawów może prowadzić do pogorszenia zmian degeneracyjnych stawów. Jedną z możliwych przyczyn jest przeciążenie objętego chorobą stawu po ustąpieniu bólu lub innych objawów.

Dzieci i młodzież Wcześniaki

Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych wpływających na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (<96 godzin) w dawce początkowej 0,25 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę. W przypadku stosowania u dzieci w fazie wzrostu, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści i ryzyka wynikający z leczenia produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku stosowania u pacjentów w podeszłym wieku należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka wynikającego z leczenia produktem leczniczym Dexamethasone phosphate SF, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy. Stosowanie produktu leczniczego Dexamethasone phosphate SF może skutkować pozytywnym wynikiem testu antydopingowego.

Produkt leczniczy Dexamethasone phosphate SF zawiera sód

Deksametazon – w oparciu o ChPL Dexamethasone phosphate SF 2023	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
	Produkt leczniczy Dexamethasone phosphate SF zawiera glikol propylenowy
	Dexamethasone phosphate SF zawiera 20 mg glikolu propylenowego w ampułce zawierającej 1 ml roztworu oraz 40 mg glikolu propylenowego w ampułce zawierającej 2 ml roztworu, co odpowiada 20 mg/ml. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Zgodnie z zarządzeniem nr 78/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2024 r. deksametazon podlega finansowaniu we wnioskowanym wskazaniu (NFZ 78/2024/DGL).

Tabela 10. Pegylowana asparaginaza (ChPL Oncaspar 2025).

Pegylowana asparaginaza – w oparciu o ChPL Oncaspar 2025	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja
Daty	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/15/1070/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	16 maja 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Pegylowana asparaginaza – w oparciu o ChPL Oncaspar 2025

Mechanizm działania L-asparaginazy to enzymatyczne rozszczepienie aminokwasu L-asparaginy na kwas asparaginowy i amoniak. Wyczerpanie L-asparaginy we krwi powoduje zahamowanie syntezy białka, syntezy DNA i syntezy RNA, zwłaszcza w komórkach blastycznych białaczki, które nie są w stanie syntetyzować L-asparaginy i dlatego ulegają apoptozie. Z drugiej strony komórki prawidłowe są w stanie syntetyzować L-asparaginę i są w mniejszym stopniu narażone na jej szybkie wyczerpanie podczas leczenia enzymem L-asparaginazą. Pegylacja nie powoduje zmiany właściwości enzymatycznych L-asparaginazy, ale wpływa na właściwości farmakokinetyczne i immunogenność enzymu.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Oncaspar opierały się na aktywności asparaginazy mierzonej za pomocą oznaczenia enzymatycznego, po podaniu domięśniowym (CCG-1962) oraz dożylnym (AALL07P4, DFCl 11-001). W badaniu CCG-1962 średnia aktywność asparaginazy osiągnęła maksymalną wartość 1 j/ml w 5. dniu od iniekcji. Średni okres półtrwania po absorpcji z miejsca iniekcji wynosił 1,7 doby a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 5,5 doby. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym oraz klirens oszacowano odpowiednio na 1,86 l/m²pc. i 0,169 l/m²pc. na dobę. W badaniu AALL07P4 parametry farmakokinetyczne po pojedynczym podaniu dożylnym dawki 2500 j/m²pc. w fazie indukcji obliczono metodą analizy nieprzedziałowej z kolejnych próbek surowicy. Stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) po podaniu produktu Oncaspar wykazywały tendencję do niższych wartości u mężczyzn, osób z wyższym wskaźnikiem BMI i osób w wieku > 10 lat. W fazie indukcji, po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 2500 j/m²pc. produktu Oncaspar, aktywność asparaginazy utrzymywała się ≥0,1 j/ml do 18 dni u 95,3% badanych. W badaniu DFCl 11-001 pomiary aktywności asparaginazy przeprowadzono po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 2500 j/m²pc. produktu Oncaspar w fazie indukcji a następnie co dwa tygodnie w fazie post indukcyjnej (patrz punkt 5.1). W fazie indukcji aktywność asparaginazy w osoczu ≥0,1 j/ml utrzymywała się u 93,5% badanych 18 dni po podaniu. W fazie post indukcyjnej najniższa aktywność asparaginazy (nadir) powyżej 0,4 j/ml utrzymywała się u 100% pacjentów od tygodnia 7. do tygodnia 25. Wyniki te wskazują, że kiedy produkt Oncaspar w dawce 2500 j/m²pc. stosowany jest w pojedynczej dawce i powtarzanych co 2 tygodnie dawkach, klinicznie znacząca aktywność asparaginazy utrzymuje się przez cały okres między dawkami (tj. 2 tygodnie). Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe produktu leczniczego Oncaspar (2500 j/m² pc.) lub natywnej asparaginazy z *E. coli* (25000 j/m² pc.) lub z Erwinia (25000 j/m² pc.). Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza produktu leczniczego Oncaspar był statystycznie znacząco dłuższy (5,7 doby) niż okresy półtrwania w fazie eliminacji natywnych asparaginaz z *E. coli* (1,3 doby) oraz z Erwinia (0,65 doby). Natychmiastowa śmierć komórek białaczkowych w warunkach in vivo, mierzona przy użyciu fluorescencji rodaminu, była taka sama dla wszystkich trzech produktów L-asparaginazy. Pacjenci z ALL z kilkoma nawrotami byli leczeni produktem leczniczym Oncaspar lub natywną asparaginazą z *E. coli* jako część terapii indukcyjnej. Produkt leczniczy Oncaspar był podawany domięśniowo w dawce 2500 j/m² pc. w dniach 1. i 15. indukcji. Średni okres półtrwania produktu leczniczego Oncaspar w osoczu wynosił 8 dób u pacjentów bez nadwrażliwości (AUC równe 10,35 j/ml/dobę) i 2,7 doby u pacjentów nadwrażliwych (AUC równe 3,52 j/ml/dobę).

Wskazanie

Produkt leczniczy Oncaspar wskazany jest jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Oncaspar zazwyczaj stosuje się jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych.

Zalecana premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka i ciężkości odnośnie przebiegu infuzji i reakcji nadwrażliwości, 30 do 60 minut przed podaniem produktu Oncaspar należy zastosować u pacjentów premedykację za pomocą paracetamolu, blokera receptora H1 (np. difenhydraminy) i blokera receptora H2 (np. famotydyny).

Dzieci i młodzież oraz dorośli w wieku ≤21 lat

Zalecana dawka produktu leczniczego u pacjentów o powierzchni ciała (pc.) ≥0,6 m² w wieku ≤21 lat wynosi 2500 j pegaspargazy (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego Oncaspar)/m² pc. co 14 dni. Dzieci o powierzchni ciała <0,6 m² powinny otrzymywać 82,5 j pegaspargazy (co odpowiada 0,1 ml produktu leczniczego Oncaspar)/kg mc. co 14 dni.

Dorośli w wieku >21 lat

Dawkowanie i sposób podawania

Jeżeli nie przepisano inaczej, zalecane dawkowanie u dorosłych w wieku >21 lat wynosi 2000 j pegaspargazy (co odpowiada 2,67 ml produktu leczniczego Oncaspar)/m² pc. co 14 dni. Leczenie można monitorować na podstawie minimalnej aktywności asparaginazy w surowicy mierzonej przed kolejnym podaniem pegaspargazy. Jeżeli wartości aktywności asparaginazy nie osiągają wartości docelowych, należy rozważyć zmianę na inny produkt asparaginazy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ pegaspargaza to białko o wysokiej masie cząsteczkowej, nie jest ono wydalane przez nerki i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci w podeszłym wieku Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Oncaspar może być podawany jako wstrzyknięcie domięśniowe (IM.) lub infuzja dożylna (IV.). W przypadku mniejszych objętości preferowana jest domięśniowa droga podania. Gdy produkt leczniczy Oncaspar jest podawany jako

Pegylowana asparaginaza – w oparciu o ChPL Oncaspar 2025

wstrzyknięcie domięśniowe, objętość wstrzykiwana w jednym miejscu nie powinna przekraczać 2 ml u dzieci i młodzieży oraz 3 ml u dorosłych. W przypadku podania większej objętości dawka powinna być podzielona i podawana w kilku miejscach wstrzyknięcia. Dożylnie infuzje produktu leczniczego Oncaspar są zazwyczaj podawane w okresie 1–2 godzin w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy. Rozcieńczony roztwór może być podawany wraz z już podawaną infuzją chlorku sodu 9 mg/ml lub 5% roztworu glukozy. W trakcie podawania produktu leczniczego Oncaspar nie należy podawać tym samym zestawem do wlewu dożylnego innych produktów leczniczych.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (bilirubina >3 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]; aminotransferazy >10 razy GGN).
- Ciężka zakrzepica związana z wcześniejszą terapią L-asparaginazą w wywiadzie.
- Zapalenie trzustki w wywiadzie, w tym zapalenie trzustki związane z wcześniejszą terapią L-asparaginazą
- Ciężkie zdarzenia krwotoczne związane z wcześniejszą terapią L-asparaginazą w wywiadzie

Identyfikacja produktu leczniczego

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy dokładnie odnotowywać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Przeciwciała przeciwko asparaginazie

Obecność przeciwciał przeciwko asparaginazie może wiązać się z małą aktywnością asparaginazy ze względu na potencjalną aktywność neutralizującą tych przeciwciał. W takich przypadkach należy rozważyć zmianę na inny produkt asparaginazy. Pomiar aktywności asparaginazy w surowicy lub osoczu można przeprowadzić w celu wykluczenia przyspieszonego zmniejszenia aktywności asparaginazy.

Nadwrażliwość

Podczas leczenia mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na pegaspargazę, w tym zagrażająca życiu anafilaksja, w tym u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na produkty asparaginazy izolowanej z *E. coli*. Inne reakcje nadwrażliwości mogą obejmować: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, obrzęk powiek, rumień, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, skurcz oskrzeli, świąd i wysypkę. 30 do 60 minut przed podaniem produktu Oncaspar u pacjentów należy zastosować premedykację. W ramach rutynowych środków ostrożności pacjenta należy monitorować przez jedną godzinę po podaniu, mając dostępny sprzęt do resuscytacji i inne środki niezbędne do leczenia anafilaksji (epinefrynę, tlen, steroidy dożylnie itd.). Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar należy przerwać u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Zależnie od ciężkości objawów, wskazanym środkiem zaradczym może być podawanie produktów leczniczych przeciwhistaminowych, kortykosteroidów i produktów leczniczych obkurczających naczynia.

Działanie na trzustkę

U pacjentów otrzymujących Oncaspar zgłaszano występowanie zapalenia trzustki, w tym krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do zgonu. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki, ponieważ nieleczone mogą prowadzić do zgonu. Jeśli jest spodziewane wystąpienie zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie produktu Oncaspar; jeśli wystąpienie zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem Oncaspar. Należy często monitorować aktywność amylazy i (lub) lipazy w surowicy, aby zidentyfikować wczesne objawy zapalenia trzustki. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi, ponieważ podczas jednoczesnego stosowania produktu Oncaspar z prednizonem może wystąpić zaburzenie tolerancji glukozy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Koagulopatia

U pacjentów przyjmujących pegaspargazę mogą występować poważne zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki strzałkowej. Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar należy przerwać u pacjentów z poważnymi zdarzeniami zakrzepowymi. U pacjentów otrzymujących pegaspargazę może być wydłużony czas protrombinowy (ang. *prothrombin time*, PT), wydłużony czas częściowej tromboplastyny (ang. *partial thromboplastin time*, 4 PTT), wystąpić hipofibrynogenemia oraz zmniejszenie aktywności antytrombiny III. Parametry krzepnięcia powinny być monitorowane przed rozpoczęciem terapii, a następnie okresowo w trakcie i po jej zakończeniu, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych o działaniu przeciwzakrzepowym (jak kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub gdy są jednocześnie stosowane schematy chemioterapii zawierające metotreksat, daunorubicynę, kortykosteroidy. Gdy występuje znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu lub niedobór antytrombiny III (ATIII), należy rozważyć odpowiednią terapię zastępczą.

Martwica kości

W przypadku stosowania glikokortykosteroidów, możliwym powikłaniem nadkrzepliwości obserwowanym u dzieci i młodzieży jest martwica kości (martwica wywołana brakiem unaczynienia) o większej częstości występowania obserwowanej u dziewcząt. Z tego względu, w celu wykrycia jakichkolwiek klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych martwicy kości zaleca się ściśle monitorowanie dzieci oraz młodzieży. Ocena kliniczna lekarza prowadzącego powinna określić plan postępowania z każdym pacjentem w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, zgodnie ze standardowymi wytycznymi leczenia ALL i zasadami leczenia podtrzymującego.

Działanie na wątrobę

Terapia skojarzona z produktem leczniczym Oncaspar oraz lekami o działaniu hepatotoksycznym może spowodować ciężką toksyczność wątrobową. Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy Oncaspar jest podawany w skojarzeniu z lekami o działaniu hepatotoksycznym, zwłaszcza w przypadku istniejącego zaburzenia czynności wątroby. Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby. U pacjentów dodatnich pod względem chromosomu

Pegylowana asparaginaza – w oparciu o ChPL Oncaspar 2025

Filadelfia, u których leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (np. imatynibem) jest skojarzone z terapią L-asparaginazą, może istnieć zwiększone ryzyko hepatotoksyczności. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli rozważa się stosowanie produktu Oncaspar w tych populacjach pacjentów. U pacjentów leczonych produktem Oncaspar w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, w tym podczas fazy indukcyjnej chemioterapii wielofazowej, obserwowano chorobę zarostową żył wątrobowych (VOD – ang. *veno-occlusive disease*), w tym ciężkie, zagrażające życiu i potencjalnie śmiertelne przypadki. Objawy przedmiotowe i podmiotowe VOD obejmują szybkie zwiększenie masy ciała, zatrzymanie płynów z wodobrzuszem, powiększenie wątroby, małopłytkowość i szybkie zwiększenie stężenia bilirubiny. Aby zapobiec tej chorobie, niezbędna jest identyfikacja czynników ryzyka, takich jak istniejąca wcześniej choroba wątroby lub VOD w wywiadzie. Niezwłoczne rozpoznanie i odpowiednie leczenie VOD pozostaje sprawą kluczową. Pacjenci, u których występuje to schorzenie, powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Ze względu na ryzyko hiperbilirubinemii zaleca się monitorowanie stężenia bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem każdej następnej dawki.

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy

Terapia skojarzona z produktem Oncaspar może powodować toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Zgłaszano przypadki encefalopatii (w tym zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii). Oncaspar może powodować objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w postaci senności, splątania, drgawek. Należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia tych objawów, zwłaszcza jeśli Oncaspar jest stosowany w połączeniu z lekami o działaniu neurotoksycznym (takimi jak winkrystyna i metotreksat).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Pegaspargaza może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego, zarówno bezpośrednio jak i pośrednio (przez zmieniające działanie hamujące czynność szpiku kostnego innych środków, takich jak metotreksat lub 6-merkaptopuryna). Z tego względu stosowanie produktu Oncaspar mogłoby zwiększać ryzyko zakażeń. Zmniejszenie liczby krążących limfoblastów jest dość często wyraźnie zaznaczone i w pierwszych dniach po rozpoczęciu terapii często obserwowane są prawidłowe lub zbyt niskie liczby leukocytów. Może to być związane ze znacznym zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. Może wystąpić nefropatia spowodowana kwasem moczowym. W celu monitorowania działania terapeutycznego należy uważnie monitorować liczbę krwinek we krwi obwodowej oraz szpik kostny pacjenta.

Hiperamonemia

Asparaginaza ułatwia szybką przemianę asparaginy i glutaminy do kwasu asparaginowego i kwasu glutaminowego oraz amoniaku, produktu ubocznego obu reakcji. Dożylnie podanie asparaginazy może z tego względu powodować gwałtowne zwiększenie stężenia amoniaku w surowicy, następujące po podaniu. Objawy hiperamonemii są często przemijające i mogą obejmować: nudności, wymioty, ból głowy, zawroty głowy i wysypkę. W ciężkich przypadkach może się rozwinąć encefalopatia z zaburzeniem lub bez zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u starszych dorosłych pacjentów, co może zagrażać życiu lub spowodować zgon. Jeśli wystąpią objawy hiperamonemii, należy uważnie monitorować stężenie amoniaku.

Antykoncepcja

Podczas leczenia produktem Oncaspar i przez przynajmniej 6 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Oncaspar należy stosować skuteczną metodą antykoncepcji inną niż doustna. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i pegaspargazą, doustne środki antykoncepcyjne nie są uznawane za dopuszczalną metodę antykoncepcji.

Zawartość sodu

Niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy Oncaspar powinien być przepisywany i podawany przez lekarzy i (lub) personel opieki zdrowotnej mający doświadczenie w stosowaniu produktów przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy należy podawać w warunkach szpitalnych, przy zapewnionym dostępie do zestawu reanimacyjnego. Należy ściśle monitorować pacjentów w kierunku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego przez cały okres podawania produktu.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *pegaspargasum* są finansowane ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii (załącznik C.48.).

Tabela 11. Cyklofosamid (ChPL Endoxan 2016).

Cyklofosamid – w oparciu o ChPL Endoxan 2016	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa
Numery po-zwoleń na do-puszczenie do obrotu	R/2409
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	01.09.1993 r. 14.06.1999 r. 20.03.2008 r. 18.12.2013 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28.03.2016 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego
Kod ATC	L01AA01
Dostępne preparaty	ENDOXAN, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące. Do aktywacji cyklofosamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie. Właściwości farmakokinetyczne Cyklofosamid jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. U człowieka, po pojedynczym podaniu dożylnym znakowanego cyklofosamidu, występuje w ciągu 24 godzin znaczne zmniejszenie stężenia cyklofosamidu i jego metabolitów w surowicy, a wykrywalne stężenia leku utrzymują się w surowicy do 72 godzin. Lek jest nieaktywny in vitro i ulega przemianie do postaci aktywnej in vivo. Średni okres półtrwania cyklofosamidu w surowicy wynosi 7 godzin u dorosłych oraz 4 godziny u dzieci. Cyklofosamid i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki. Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne. Cyklofosamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:
Wskazanie	• Białaczki - o Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa • Chłoniaki złośliwe - o ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczy, szpiczak mnogi • Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów: - o rak jajnika, - o rak piersi, - o drobnokomórkowy rak płuc, - o neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),

Cyklofosamid – w oparciu o ChPL Endoxan 2016

- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera.
- Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.
 - Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:
 - ciężka anemia aplastyczna,
 - ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
 - przewlekła białaczka szpikowa.

Cyklofosamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. 1 Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.

W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosamid powinien być podawany rano.

Stosowanie dożylnie.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany zabarwienia, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i rodzaj opakowania. Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo działań niepożądanych, które wydają się zależeć od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, niedrożność jamy nosowej, pieczenie skóry głowy), cyklofosamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie. W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany. W celu przygotowania wlewu, cyklofosamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie. Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na zastosowaną dawkę produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosamid i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów. Cyklofosamid i jego metabolity podlegają dializie, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użycia tego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć zapewnienie stałych odstępów pomiędzy podawaniem cyklofosamid i dializą.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, podczas monitorowania działań toksycznych i dostosowania dawki należy uwzględnić częstsze w tej populacji zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub innych narządów oraz jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.

Cyklofosamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;
- obturacją odpływu moczu.

Czynniki ryzyka wystąpienia efektów toksycznych cyklofosamid i ich następstw podane poniżej i w innych punktach mogą stanowić przeciwwskazania, jeśli cyklofosamid nie jest stosowany w leczeniu stanu zagrażającego życiu. W takich przypadkach konieczna jest indywidualna ocena ryzyka i spodziewanych korzyści

OSTRZEŻENIA

Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia

- Leczenie cyklofosamidem może wywoływać mielosupresję i znaczące zahamowanie odpowiedzi immunologicznej.
- Mielosupresja wywołana przez cyklofosamid może powodować leukopenię, neutropenię, trombocytopenię (związaną ze zwiększonym ryzykiem krwotoków) i anemię.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cyklofosamid – w oparciu o ChPL Endoxan 2016

- Ciężka immunosupresja prowadziła do ciężkich zakażeń, czasem prowadzących do zgonu. Zgłaszano także występowanie sepsy i wstrząsu septycznego. Do zakażeń zgłaszanych w związku ze stosowaniem cyklofosfamidu należą zapalenia płuc, a także zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe i pasożytnicze.
- Zakażenia utajone mogą być reaktywowane. Ponowne uaktywnienie zakażeń zgłaszano dla różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pierwotniakowych i pasożytniczych.
- W przypadku zakażeń należy wdrożyć odpowiednie leczenie.
- W niektórych przypadkach neutropenii może być wskazana profilaktyka przeciw drobnoustrojom według oceny lekarza prowadzącego.
- W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych.
- Cyklofosamid należy stosować ze szczególną ostrożnością, jeśli w ogóle, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku kostnego i u pacjentów z ciężką immunosupresją.
- ile nie jest to bezwzględnie konieczne, cyklofosfamidu nie należy stosować u pacjentów z liczbą leukocytów mniejszą niż 2 500 komórek/mikrolitr (komórek/mm³) i (lub) liczbą płytek krwi mniejszą niż 50 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³).
- U pacjentów, u których występuje lub rozwija się ciężkie zakażenie, leczenie cyklofosamidem może nie być wskazane, powinno być przerwane lub należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.
- Ogólnie, zmniejszenie liczby krwinek we krwi obwodowej i liczby trombocytów oraz czas potrzebny na powrót tych parametrów do wartości prawidłowych mogą się zwiększać wraz ze zwiększeniem dawki cyklofosfamidu.
- Najmniejsza liczba leukocytów i trombocytów występuje zwykle w 1 i 2 tygodniu leczenia. Szpik kostny względnie szybko odzyskuje prawidłową czynność i ilości krwinek we krwi obwodowej ulegają normalizacji zwykle po około 20 dniach.
- Należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego szczególnie u pacjentów leczonych wcześniej i (lub) otrzymujących równocześnie chemioterapię i (lub) radioterapię.
- W trakcie leczenia u wszystkich pacjentów wskazane jest ściśle monitorowanie parametrów hematologicznych krwi.
- Kontrolę liczby leukocytów należy przeprowadzać przed każdym podaniem leku oraz regularnie w trakcie leczenia (w odstępach co 5 do 7 dni w początkowym okresie leczenia i co 2 dni, jeśli liczba krwinek spadnie poniżej 3 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³). Przed każdym podaniem leku i w odpowiednich odstępach po podaniu należy oznaczyć liczbę płytek krwi i wartości hemoglobiny.

Toksyczne działanie na nerki i drogi moczowe

- Podczas leczenia cyklofosamidem występowało krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematuria. Może rozwinąć się owrzodzenie/ martwica, zwłóknienie/zwężenie i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza.
- Działanie toksyczne na układ moczowy może być podstawą do przerwania leczenia.
- W przypadku zwłóknienia, krwawień lub powstania wtórnej zmiany nowotworowej konieczne może być usunięcie pęcherza (cystektomia). • Zgłaszano przypadki toksycznego działania na układ moczowy prowadzące do śmierci.
- Działanie toksyczne na układ moczowy może wystąpić przy krótkotrwałym lub długotrwałym stosowaniu cyklofosfamidu. Zgłaszano krwotoczne zapalenie pęcherza po pojedynczych dawkach cyklofosfamidu. • Wcześniej- sza lub jednoczesna radioterapia lub leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotoczного zapalenia pęcherza indukowanego cyklofosamidem.
- Zapalenie pęcherza jest zwykle początkowo niebakteryjne. Wtórnie może wystąpić zakażenie bakteryjne. • Przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest wykluczenie lub korekta niedrożności dróg moczowych.
- Należy regularnie wykonywać badanie osadu moczu na obecność erytrocytów i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki.
- Cyklofosamid należy stosować ostrożnie, jeśli w ogóle, u pacjentów z czynnym zakażeniem dróg moczowych.
- Odpowiednie leczenie mesną i (lub) duże nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacznie zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz moczowy. Ważne jest zapewnienie, żeby pacjent opróżniał pęcherz w regularnych odstępach.
- Krwimocz ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu leczenia cyklofosamidem, ale może się utrzymywać dłużej.
- W przypadkach ciężkiego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zazwyczaj zachodzi konieczność przerwania leczenia cyklofosamidem.
- Działanie cyklofosfamidu związane jest z nefrotoksycznością, w tym z martwicą kanalików nerkowych.
- W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego). Zgłaszano przypadki ze skutkiem śmiertelnym.

Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca

- W trakcie leczenia cyklofosamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdzia z tamponadą serca i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, czasem prowadzącej do śmierci.

Cyklofosamid – w oparciu o ChPL Endoxan 2016

- Badanie histopatologiczne wykazało przede wszystkim krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego. Obecność krwi w osierdziu stwierdzano wtórnie do krwotocznego zapalenia mięśnia sercowego i martwicy mięśnia sercowego.
- Zgłaszano ostre działanie kardiotoxyczne przy pojedynczej dawce cyklofosfamidu poniżej 20 mg/kg.
- U pacjentów poddanych schematom leczenia, w skład których wchodził cyklofosamid, zgłaszano występowanie arytmii nadkomorowych (włączając migotanie i trzepotanie przedsionków), jak i arytmii komorowych (włączając znaczne wydłużenie QT związane z częstoskurczem komorowym), w połączeniu lub bez innych objawów kardiotoxyczności.
- Ryzyko wystąpienia toksycznego działania cyklofosfamidu na serce może ulec zwiększeniu na przykład w następstwie podania wysokich dawek cyklofosfamidu, u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów, u których wcześniej zastosowano radioterapię okolicy serca i (lub) u pacjentów uprzednio lub równocześnie leczonych innymi substancjami kardiotoxycznymi.
- Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności i u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca.

Działanie toksyczne na płuca

- W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby wenookluzyjnej płuc i inne przejawy toksycznego działania na płuca. Zgłoszono działanie toksyczne na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej.
- Chociaż częstość występowania działań toksycznych na płuca, towarzyszących leczeniu cyklofosfamidem, jest niska, rokowania dla pacjentów, u których one wystąpią są złe.
- Opóźnione wystąpienie objawów zapalenia płuc (ponad 6 miesięcy od początku leczenia cyklofosfamidem) wydaje się być związane ze szczególnie dużą śmiertelnością. Zapalenie płuc może rozwinąć się nawet w odstępie lat po leczeniu cyklofosfamidem.
- Ostre działanie toksyczne na płuca zgłoszono po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

Wtórne nowotwory

Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoxycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających.

Zwiększone jest ryzyko raka dróg moczowych, jak również ryzyko mielodysplastycznych zmian, częściowo przechodzących w ostre białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym należą chłoniak, rak tarczycy i mięsaki.

W niektórych przypadkach wtórne zmiany nowotworowe rozwinęły się kilka lat po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Obecność nowotworu stwierdzano także po ekspozycji w okresie życia płodowego.

Ryzyko wystąpienia raka pęcherza można znacznie zmniejszyć poprzez zapobieganie krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego.

Choroba wenookluzyjna wątroby

- U pacjentów otrzymujących cyklofosamid zgłaszano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD).
- Schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji (mieloablacji) w okresie przygotowawczym do przeszczepu szpiku kostnego, w skład którego wchodzi cyklofosamid w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfan lub inne środki, zidentyfikowano jako główny czynnik ryzyka wystąpienia VOLD (patrz punkt 4.5). Po terapii cytoredukcyjnej, objawy kliniczne zazwyczaj rozwijają się od 1 do 2 tygodni po przeszczepie i charakteryzują się gwałtownym przyrostem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem i hiperbilirubinemią/złóttaczką.
- Tym niemniej, wykazano, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi okres małe immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu.
- Jako powikłanie VOLD może rozwinąć się zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Zgłoszono przypadek śmiertelny w następstwie VOLD związanej z przyjmowaniem cyklofosfamidu.
- Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD przy terapii cytoredukcyjnej dużymi dawkami należą: 5- istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby, - uprzednia radioterapia brzucha oraz - obniżony stan sprawności pacjenta.

Genotoksyczność

- Cyklofosamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych jak i w męskich i żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego też w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci.
- Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Dane z doświadczeń na zwierzętach wskazują, że ekspozycja oocytów w okresie rozwoju pęcherzyków może spowodować zmniejszenie częstości implantacji i żywych ciąż oraz zwiększone ryzyko uszkodzeń płodu. Efekt ten należy wziąć pod uwagę w przypadku planowania zapłodnienia lub zajścia w ciążę po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Dokładny czas rozwoju pęcherzyków u ludzi nie jest znany, ale może wynosić ponad 12 miesięcy.
- Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Wpływ na płodność

- Cyklofosamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci.

Cyklofosamid – w oparciu o ChPL Endoxan 2016

- Rozwój bezpłodności wydaje się zależeć od dawki cyklofosamid, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia.
- U niektórych pacjentów bezpłodność wywołana cyklofosamidem może być nieodwracalna.

Kobiety

- U znaczącego odsetka kobiet leczonych cyklofosamidem dochodzi do braku miesiączki, przejściowego lub trwałego, powiązanego ze zmniejszonym wydzielaniem estrogenu i zwiększonym wydzielaniem gonadotropin.
- U starszych kobiet, w szczególności, zanik miesiączki może być trwały.
- W związku z leczeniem cyklofosamidem zgłaszano także skąpe miesiączki.
- Dziewczęta leczone cyklofosamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe i mają regularne miesiączki.
- Dziewczęta leczone cyklofosamidem w okresie dojrzewania płciowego mogły następnie zachodzić w ciążę.
- Dziewczęta leczone cyklofosamidem, u których po zakończeniu leczenia czynność jajników pozostała bez zmian, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka przedwczesnego wystąpienia menopauzy (zanik miesiączek przed ukończeniem 40 roku życia).

Mężczyźni

- U mężczyzn leczonych cyklofosamidem może wystąpić oligospermia lub azospermia, które są zazwyczaj związane ze zwiększonym wydzielaniem gonadotropin, ale prawidłowym wydzielaniem testosteronu.
- U tych pacjentów nie stwierdza się zazwyczaj zaburzeń potencji i libido.
- Chłopcy leczeni cyklofosamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe, ale może u nich wystąpić oligospermia lub azospermia.
- W pewnym stopniu może wystąpić atrofia jąder.
- Azospermia wywołana cyklofosamidem jest u niektórych pacjentów odwracalna, aczkolwiek przywrócenie stanu prawidłowego może trwać nawet kilka lat od zakończenia terapii.
- Mężczyźni tymczasowo bezpłodni w wyniku leczenia cyklofosamidem mogli następnie płodzić dzieci.

Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne środki alkilujące

- W związku z podawaniem cyklofosamid, zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym reakcji prowadzących do śmierci. Zgłaszano możliwą wrażliwość krzyżową na inne środki alkilujące.

Zaburzenia gojenia ran

- Cyklofosamid może zaburzać prawidłowe gojenie się ran.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI**Utrata włosów**

- Zgłaszano wypadanie włosów i może ono wystąpić z większą częstością przy stosowaniu większych dawek.
- Wypadanie włosów może prowadzić do wyłysienia.
- Należy spodziewać się, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu podawania leku lub nawet w czasie stałego leczenia, ale mogą mieć inną strukturę i kolor.

Nudności i wymioty

- Podawanie cyklofosamid może powodować nudności i wymioty.
- Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków przeciwwymiotnych w celu zapobiegania i łagodzenia nudności i wymiotów.
- Spożycie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosamidem.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

- Podawanie cyklofosamid może powodować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.
- Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków zapobiegających i łagodzących zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Podanie leku poza żyłę

- Działanie cytostatyczne cyklofosamid rozpoczyna się po jego aktywacji, która zachodzi głównie w wątrobie. Dlatego ryzyko uszkodzenia tkanek przy przypadkowym podaniu leku poza żyłę jest niskie.
- W przypadku niezamierzonego podania cyklofosamid poza żyłę, należy natychmiast przerwać wlew, odessać roztwór cyklofosamid podany pozanaczyniowo, używając kaniuli umieszczonej w miejscu podania, oraz zastosować inne właściwe środki zaradcze.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek

- U pacjentów z zaburzeniami nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosamid i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby

- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosamid. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę.

Stosowanie u pacjentów po wycięciu nadnerczy

Cyklofosamid – w oparciu o *ChPL Endoxan 2016*

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

- Pacjenci z niewydolnością nadnerczy mogą wymagać zwiększenia dawki kortykosteroidów w przypadku narażenia na stres związany z działaniem toksycznym cytostatyków, w tym cyklofosamidu

Cyklofosamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *cyclophosphamidum* są finansowane ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii (załącznik C.13.).

Tabela 12. Etopozyd (ChPL Etoposid-Ebewe 2024).

Etopozyd – w oparciu o ChPL Etoposid-Ebewe 2024	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. NfG. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 7760
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	08.05.2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny
Kod ATC	L01CB01
Dostępne preparaty	Etoposid-Ebewe, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u>
	Główny efekt działania etopozytu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozytu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.
	Właściwości farmakokinetyczne
	<u>Wchłanianie</u>
	Po dożylniej infuzji lub doustnym podaniu kapsułek wartości C _{max} i AUC wykazują wyraźną zmienność zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i między pacjentami.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Dystrybucja</u>
	Średnie objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wahają się w granicach od 18 do 29 litrów. Etopozyd wykazuje niski stopień wnikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. In vitro etopozyd wiąże się bardzo łatwo (97%) z białkami osocza ludzkiego. Stopień wiązania etopozytu jest bezpośrednio zależny od stężenia albumin w surowicy krwi u pacjentów chorych na raka i u zdrowych ochotników. Niezwiązana część etopozytu jest zależna w dużym stopniu od stężenia bilirubiny u pacjentów chorych na raka.
	<u>Metabolizm</u>
	W moczu dorosłych i dzieci stwierdza się obecność metabolitu hydroksykwasu [9-(4,6-O-etylideno-βD-glukopiranozyd) kwasu 4'-dimetylo-epipodofilowego], tworzonego w wyniku przerwania pierścienia laktonowego. Jest on również obecny w osoczu krwi ludzkiej, prawdopodobnie jako izomer trans. Z moczem ludzkim wydalone są również glukoronid i (lub) koniugaty siarkowe etopozytu. Ponadto ma miejsce O-demetylacja pierścienia dimetoksyfenolowego na szlaku izoenzymu CYP450 3A4, w wyniku której wytwarzany jest odpowiedni katechol.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Eliminacja</u>
	Po podaniu dożylnym losy etopozytu w organizmie można najlepiej opisać jako dwufazowy proces, w którym okres półtrwania dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a biologiczny okres półtrwania od 4 do 11 godzin. Wartości całkowitego klirensu wahają się w granicach od 33 do 48 ml/min lub 16 do 36 ml/min/m ² pc. i, jak w przypadku biologicznego okresu półtrwania,

Etopozyd – w oparciu o ChPL Etoposid-Ebewe 2024

są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. Po podaniu dożylnym etopozydu znakowanego ¹⁴C (w dawce od 100 do 124 mg/m² pc.) materiał radioaktywny wydany był z moczem średnio w 56% (45% dawki wydanych było jako etopozyd) i z kałem w 44% podanej dawki po upływie 120 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Całkowity klirens i biologiczny okres półtrwania są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym zakresie wielkości dawek wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu krwi w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) rosną liniowo wraz ze zwiększeniem wielkości dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek otrzymujących etopozyd obserwowano zmniejszenie całkowitego klirensu, zwiększenie wartości AUC oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów chorych na raka z zaburzeniami czynności wątroby całkowity klirens etopozydu nie zmniejsza się.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami w wieku ≤65 lat a pacjentami w wieku >65 lat, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci mniej więcej 55% dawki wydane jest z moczem jako etopozyd w ciągu 24 godzin. Średni klirens nerkowy etopozydu wynosi od 7 do 10 ml/min/m² pc, czyli mniej więcej 35% całkowitego klirensu w zakresie wielkości dawek od 80 do 600 mg/m² pc. Etopozyd jest w związku z tym wydany zarówno w procesach zachodzących w nerkach, jak i poza nimi, tj. w procesach przemiany materii i z żółcią. Wpływ choroby nerek na klirens etopozydu z osocza u dzieci nie jest znany. Podwyższona aktywność SGPT u dzieci związana jest ze zmniejszonym całkowitym klirensiem leku. Zmniejszenie całkowitego klirensu etopozydu u dzieci może również być wynikiem wcześniejszego stosowania cisplatyny. W przypadku dzieci stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem albumin w osoczu a klirensiem nerkowym etopozydu.

Płeć

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między osobnikami różnej płci, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Interakcje z lekami

W pewnym badaniu nad wpływem innych środków terapeutycznych na wiązanie się w warunkach in vitro etopozydu znakowanego ¹⁴C z białkami surowicy krwi ludzkiej jedynie fenylobutazon, salicylan sodu i kwas acetylosalicylowy wypierały etopozyd z wiązań z białkami w stężeniach zwykle osiągniętych w warunkach in vivo

• Rak jądra

- Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.

• Drobnokomórkowy rak płuc

- Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.

• Chłoniak Hodgkina

- Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

• Chłoniak nieziarniczy

- Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

• Ostra białaczka szpikowa

- Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

• Ciężka choroba trofoblastyczna

- Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciężkiej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.

• Rak jajnika:

- Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych.
- Etoposid-Ebewe jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związek platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

Nie odniesiono się do dawkowania w ALL.

Dorośli

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki produktu leczniczego Etoposid-Ebewe to 50 do 100 mg/m² pc. na dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc. na dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Etopozyd – w oparciu o ChPL Etoposid-Ebewe 2024

czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%. Środki ostrożności dotyczące podawania: tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, w obchodzeniu się z i podczas przygotowania roztworu produktu leczniczego Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na produkt leczniczy Etoposid-Ebewe może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu produktu leczniczego Etoposid-Ebewe ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne przeciwwskazane jest szczepienie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczepienie innymi żywymi szczepionkami
- Karmienie piersią

Podawanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie leku oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą produktu leczniczego Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania produktu leczniczego oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Mielosupresja

Ograniczając wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią produktem leczniczym Etoposid-Ebewe. Odnotowano śmiertelny przypadek mielosupresji w wyniku podawania etopozydu. Pacjenci leczeni za pomocą produktu leczniczego Etoposid-Ebewe muszą być bacznie i często monitorowani w celu wykrycia mielosupresji zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Należy dokonywać pomiarów następujących parametrów hematologicznych na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego Etoposid-Ebewe: liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych z rozmazem. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia za pomocą etopozydu stosowano radioterapię lub chemioterapię, należy odczekać odpowiednią ilość czasu, aby szpik kostny mógł wrócić do normy. Produktu leczniczego Etoposid-Ebewe nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek podawanych po dawce początkowej należy odpowiednio dostosować w przypadku gdy liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez ponad 5 dni lub równocześnie występuje gorączka lub infekcja, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 komórek/mm³, gdy występuje jakkolwiek toksyczność stopnia 3. lub 4. lub gdy klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min. Może wystąpić silna mielosupresja, której następstwem będzie infekcja lub krwotok. Infekcje bakteryjne należy opanować, zanim rozpocznie się leczenie produktem leczniczym Etoposid-Ebewe.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych za pomocą etopozydu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano przypadki wystąpienia ostrej białaczki z zespołem mielodysplastycznym lub bez. Nie jest znane ani skumulowane ryzyko, ani predysponujące czynniki rozwoju wtórnej białaczki. Zaproponowano, że jakąś rolę odgrywają tu oba schematy leczenia oraz skumulowane dawki etopozydu, ale nie zostało to jasno określone. W niektórych przypadkach wtórnej białaczki zaobserwowano anomalie chromosomu 11q23 u pacjentów, którzy przyjmowali epipodofilotoksyny. Tego typu anomalie zaobserwowano u pacjentów, u których rozwinęła się wtórna białaczka po leczeniu chemioterapią niezawierającą epipodofilotoksyn, oraz w przypadkach białaczki de novo. Inną cechą wtórnej białaczki u pacjentów przyjmujących epipodofilotoksyny wydaje się być krótki okres utajenia, z przeciętną medianą czasu do rozwoju białaczki wynoszącą około 32 miesięcy.

Nadwrażliwość

Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznych w okresie przyjmowania produktu leczniczego Etoposid-Ebewe, których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Stosuje się leczenie objawowe. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe, podając następnie środki podwyższające ciśnienie tętnicze, kortykosteroidy, produkty antyhistaminowe lub płyny zwiększające objętość krwi, w zależności od decyzji lekarza. Obserwowano zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości związanych z infuzją, gdy podczas podawania etopozydu stosowano zestaw z wbudowanym filtrem. Nie należy używać wbudowanych filtrów.

Niedociśnienie

Etopozyd – w oparciu o ChPL Etoposid-Ebewe 2024

Etoposid-Ebewe należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji (zwykle przez 30 do 60 minut), ponieważ odnotowano przypadki niedociśnienia jako możliwego działania niepożądanego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Reakcja w miejscu wkłucia

Mogą występować reakcje w miejscu wkłucia podczas podawania produktu leczniczego Etoposid-Ebewe. Ponieważ istnieje możliwość wynaczynienia, zaleca się, aby podczas podawania produktu leczniczego bacznie monitorować miejsce wkłucia pod infuzję w celu wykrycia potencjalnych nacieków.

Małe stężenie albumin w surowicy krwi

Małe stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd. Pacjenci z małym stężeniem albumin w surowicy krwi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko związane z toksycznością etopozydu.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z umiarkowanym (klirens kreatyniny = 15 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny < 15 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, poddawanym hemodializie, należy podawać etopozyd w zmniejszonych dawkach. W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy mierzyć parametry hematologiczne i rozważyć możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy regularnie monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko kumulowania się produktu leczniczego.

Zespół rozpadu guza

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi. W celu wczesnego wykrycia zespołu rozpadu guza należy bacznie monitorować pacjentów, a w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak występowanie dużych, wrażliwych na leczenie guzów oraz niewydolność nerek. Należy również zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia tego powikłania w wyniku leczenia.

Działanie mutagenne

Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna. Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych**Alkohol benzylovowy**

Alkohol benzylovowy może powodować reakcje alergiczne. Podawanie alkoholu benzylovowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych w tym zaburzeń oddychania (tzw. „gasping syndrome”). Minimalna ilość alkoholu benzylovowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności, jest nieznana. Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji. Należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży, że duża ilość alkoholu benzylovowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną). Duże objętości alkoholu benzylovowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Etanol

Produkt leczniczy Etoposid-Ebewe zawiera 252 mg etanolu w 1 ml. Ilość w 1 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 7 ml piwa lub 3 ml wina. Dawka tego produktu leczniczego, podana dziecku w wieku 10 lat i o masie ciała 30 kg, spowoduje narażenie na etanol wynoszące 69,3 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (BAC) o około 11,6 mg/100 ml. Dawka tego produktu leczniczego, podana dorosłemu o masie ciała 70 kg, spowoduje narażenie na etanol wynoszące 38,9 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (BAC) o około 6,5 mg/dl. Dla porównania u osoby dorosłej pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml. Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Podawanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Podawanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie leku oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą produktu leczniczego Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania produktu leczniczego oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *etoposidum* są finansowane ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii (załącznik C.24.).

4 Uwagi w ramach analizy klinicznej (AKL)

4.1 Uwaga 3

W AKL nie uwzględniono, iż zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie EPAR1 oraz w suplemencie do pracy *Litzow 2024* szereg wyników dla uwzględnionych w AKL punktów końcowych pochodzi z analizy post hoc [np. hazard względny dla OS w populacji ogólnej badania, tj. 0,47 (0,30; 0,74)] oraz nie zostały one skorygowane względem wielokrotnego testowania [np. hazard względny dla RFS w populacji MRD-, tj. 0,53 (0,32; 0,87)], co w konsekwencji doprowadziło do błędnego podania wartości p i wskazywania na osiągnięcie istotności statystycznej ww. wyników.

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W analizie zaprezentowanej w AKL, zgodnie z zapisami metodyki przedłożonego raportu, nie stosowano korekcji względem wielokrotnego testowania. Przyjęto zatem standardowy poziom istotności statystycznej wynoszący $p = 0,05$ i wobec niego oceniano rezultaty z badania RCT E1910, bez względu na metody stosowane przez badaczy, którzy je przeprowadzali. Dlatego zarówno w ocenie analiz post hoc, jak i analiz, w których badacze stosowali korygowanie względem wielokrotnego testowania, w AKL pisało o istotności statystycznej wyników na podstawie prezentowanych 95% przedziałów ufności. Co więcej, wartości p wskazujące na istotność statystyczną oceny OS i RFS w populacji ogólnej badania, podali sami badacze w publikacjach prezentujących wyniki badania RCT E1910 (np. dokumencie *CSR 2023*), jednocześnie zaznaczając, że wyniki w populacji ogólnej badania (a więc wspomnianych wyżej analizach post hoc) dotyczące OS i RFS są zgodne z analizami głównymi w populacji MRD- i wskazują na korzyść grupy Blin+CTH (p dla wykonanych przez nich obliczeń wyniosło odpowiednio $< 0,001$ i $0,003$).

Brak formalnej, uniwersalnej korekty na wielokrotność dla wszystkich prezentowanych wyników nie oznacza automatycznie, że wyniki z nominalną wartością $p < 0,05$ są nieistotne lub błędne. Wyniki te są istotne na poziomie nominalnym i powinny być interpretowane w kontekście całego badania, zwłaszcza w świetle wysoce istotnego statystycznie pierwotnego punktu końcowego, którego ocena dodatkowo była odpowiednio skorygowana przez autorów badania. Główny wniosek o skuteczności blinatumomabu opiera się na statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawie OS w populacji MRD-, uzyskanej w analizie z odpowiednią kontrolą błędów I rodzaju.

Pierwotny protokół badania E1910 zakładał hierarchiczną strategię testowania: najpierw analiza OS w podgrupie pacjentów MRD+, następnie, w przypadku stwierdzenia istotności, w podgrupie MRD-, a w przeciwnym razie w całej populacji. Taka strategia miała na celu kontrolę całkowitego błędu I rodzaju. Po rewizji protokołu badania, podyktowanej względami etycznymi i zmianami w standardach leczenia, pierwotnym punktem końcowym stało się porównanie w populacji pacjentów MRD-. Pierwotny protokół zakładał, że aby kontrolować ogólny, jednostronny błąd I rodzaju na poziomie 0,025, w pierwszej kolejności zostanie przetestowane porównanie OS w podgrupie MRD+ z jednostronnym błędem I rodzaju na poziomie 0,02. Jeżeli wynik będzie istotny statystycznie, porównanie OS w podgrupie MRD- zostanie przetestowane z jednostronnym błędem I rodzaju na poziomie 0,025. W przeciwnym razie, porównanie OS w całej populacji zostanie przetestowane z jednostronnym błędem I rodzaju na poziomie 0,005 (co odpowiada dwustronnemu błędowi I rodzaju na poziomie 0,01). Wskazany HR dla OS w populacji ogólnej wynoszący 0,47 (95% CI: 0,30; 0,74), $p < 0,001$ jest zatem statystycznie istotny przyjmując nominalną wartość $p < 0,05$, jak również posiłkując się zapisami pierwotnego protokołu ze wskazanym tam skorygowanym poziomem istotności.

Brak formalnej korekty dla każdego drugorzędowego punktu końcowego lub analizy eksploracyjnej jest częstą praktyką w publikacjach medycznych, gdzie nacisk kładzie się na rygorystyczną analizę pierwotnego punktu końcowego. Wyniki dla RFS, mimo braku formalnej korekty dla celów testowania hipotez, są spójne z wysoce istotnym wynikiem dla OS i dostarczają ważnych informacji pomocniczych. Decyzja o tym, które punkty końcowe i analizy podlegają formalnej korekcie na wielokrotność, jest częścią planu analizy statystycznej. W badaniu E1910 priorytetem była kontrola błędu dla pierwotnego punktu końcowego OS w populacji MRD-, co zrealizowano poprzez procedurę O-F dla analiz interim

Dodatkowym argumentem przemawiającym za wiarygodnością głównych wniosków jest spójność obserwowanych korzyści. Zarówno dla OS, jak i RFS zaobserwowano korzyść z dodania blinatumomabu. Ponadto, generalnie korzystne trendy obserwowano w analizach podgrup (np. wiekowych, ryzyka molekularnego), nawet jeśli te ostatnie miały charakter eksploracyjny i nie były indywidualnie korygowane pod kątem wielokrotności. Spójność wyników w różnych punktach końcowych i podgrupach wzmacnia zaufanie do ogólnego wniosku o skuteczności leczenia. Silny, statystycznie znamieny wynik dla głównego punktu końcowego, wsparty spójnymi wynikami dla punktów drugorzędowych i wyników w podgrupach, pozwala na wyciąganie wiarygodnych wniosków. Wymóg formalnej korekty na wielokrotność dla absolutnie każdego prezentowanego wyniku w publikacji byłby nadmiernie restrykcyjny i mógłby prowadzić do utraty ważnych, choć eksploracyjnych, sygnałów. Istotna jest przejrzystość planu analizy

statystycznej prezentowanej przez autorów badania, którą wykazali informując o braku korekt dla niektórych CI, oraz odpowiednia, ostrożna interpretacja wyników eksploracyjnych.

4.2 Uwaga 4

W ramach AKL nie przedstawiono w pełni kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania, a dokładnie kryteriów wykluczenia pacjentów z badania RCT E1910, które dostępne są na stronie *clinicaltrials.gov*.

4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Ponieważ przedstawiane na stronie *clinicaltrials.gov* informacje dotyczą najczęściej wstępnych założeń odnośnie przebiegu prezentowanych prób klinicznych i często nie są aktualizowane względem później zachodzących zmian w toku ich trwania, zdecydowano się na podanie w AKL kryteriów włączenia i wykluczenia z próby RCT E1910 w oparciu o recenzowaną publikację główną do tego badania (*Litzow 2024*), jak i suplement do niej i dostępny protokół. W ocenie Wnioskodawcy zostały one zaprezentowane bardzo szczegółowo i były wystarczające do odpowiedniej oceny tej próby.

4.3 Uwaga 5

W ramach AKL nie opisano wszystkich punktów końcowych, które oceniano w badaniu E1910 przedstawionych w protokole badania⁴, tj. oceny występowania przeciwciał przeciwko blinatumomabowi.

4.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy w Tabeli 43 opisującej wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu E1910 rzeczywiście nie wskazano punktu końcowego dot. oceny występowania przeciwciał p/blinatumomabowi. Zgodnie z uwagą Agencji, poniżej zaprezentowano wszystkie punkty końcowe, które oceniano w badaniu E1910:

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*), które zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, w podgrupie pacjentów z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową (MRD-, z ang. *MRD-negative status*)

Drugorzędowe punkty końcowe:

- analiza przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, z ang. *relapse-free survival*), które określono jako czas między randomizacją, a nawrotem choroby lub zgonem, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze, u pacjentów MRD-
- ocenę OS i RFS u pacjentów z minimalną chorobą resztkową (MRD+)
- analiza *post-hoc* dla populacji ogólnej próby, czyli MRD- i MRD+
- ocena występowania przeciwciał przeciwko blinatumomabowi.

4.4 Uwaga 6

W ramach AKL nie przedstawiono w postaci tabelarycznej zestawienia wyników uzyskanych w badaniu RCT E1910 dotyczących częstości występowania przeciwciał przeciwko blinatumomabowi oraz zdarzeń niepożądanych w podgrupie pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (alloSCT).

4.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach AKL wyniki dotyczące częstości występowania przeciwciał przeciwko blinatumomabowi zaprezentowano w formie opisowej w rozdziale 5.5.3 (strona 63 AKL) – wskazano, że u żadnego z poddanych takiej analizie 107 pacjentów nie odnotowano wystąpienia przeciwciał przeciwko ocenianemu lewowi. Aby uzupełnić wymóg tabelarycznego zaprezentowania tych danych, poniżej zamieszczono odpowiednią tabelę.

Tabela 13. Przeciwciała przeciwko Blin, Blin+CTH; badanie E1910.

Odsetek chorych, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko Blin	
	0/101 (0%)

Ponadto poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej również wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (alloSCT), które wcześniej także zaprezentowano tylko opisowo w rozdziale 5.6.3 (strona 87 AKL).

Tabela 14. AEs w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali alloSCT; badanie E1910.

Punkt końcowy	Blin+CTH (%)	CTH (%)
Liczba pacjentów	47	40
AEs ogółem	32 (68,1%)	23 (57,5%)
Przyspieszone AEs	6 (12,8%)	1 (2,5%)

Punkt końcowy	Blin+CTH (%)	CTH (%)
AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia	32 (68,1%)	23 (57,5%)
AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia	32 (68,1%)	23 (57,5%)
AEs prowadzące do zgonu	0 (0%)	23 (57,5%)
Najczęstsze AEs	zwiększenie liczby neutrofilii (63,8%), obniżenie liczby płytek krwi (63,8%) i obniżenie liczby leukocytów (55,3%)	zwiększenie liczby neutrofilii (50,0%), obniżenie liczby leukocytów (47,5%) i obniżenie liczby płytek krwi (45,0%)

5 Uwagi w ramach analizy ekonomicznej (AE)

5.1 Uwaga 7

W ramach AE nie uwzględniono wyników zdrowotnych dot. bezpieczeństwa z AKL dot. występowania poszczególnych AEs 3-5 stopnia nasilenia w populacji MRD- z badania E1910. W AE uwzględniono wyniki dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę) [Tabela 17. AE Wnioskodawcy].

Dodatkowo Agencja prosi o szczegółowe wyjaśnienie uwzględnienia w wyjściowej charakterystyce pacjentów odsetka 16,4% pacjentów z MRD+, którzy to pacjenci nie stanowią populacji docelowej zgodnie z zapisami UPL.

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Analitycy Agencji słusznie dostrzegli liczbowe różnice w raportowaniu zdarzeń niepożądanych między analizą kliniczną a analizą ekonomiczną. Przyczyną wykorzystania w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy alternatywnego zestawu danych jest fakt, iż w analizie klinicznej prezentowano odsetki pacjentów z danym rodzajem zdarzenia niepożądanego [Tabela 19. AKL Wnioskodawcy], a taki sposób prezentacji może pomijać sytuacje, w których u jednego pacjenta dane zdarzenie wystąpiła więcej niż raz. Ma to oczywiście znaczenie z perspektywy liczenia kosztów, gdyż posługiwanie się w analizie ekonomicznej odsetkami pacjentów może prowadzić do zaniżenia rzeczywistego kosztu leczenia danego typu zdarzenia. Stąd, autorzy modelu globalnego, poddanego adaptacji do warunków polskich, posługiwali się liczbami wystąpień danego zdarzenia niepożądanego [Tabela 17. AE Wnioskodawcy]. Rzeczywiście, liczebność populacji, w której przeprowadzono obie analizy częstości zdarzeń nieco się różni z powodu różnych czasowych punktów odcięcia, jednakże nie powinno stanowić to istotnego ograniczenia analizy, gdyż koszty zdarzeń niepożądanych w analizie ekonomicznej były praktycznie nieróżniące [np. Tabela

58. AE Wnioskodawcy – różnica w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych wynosząca **-34 zł**. Należy oczekiwać, że ewentualne modyfikacje częstości AEs pozostałyby bez zauważalnego wpływu na wynik analizy ekonomicznej.

Należy podkreślić, że **populacja wnioskowana dla leku Blincyto obejmuje chorych bez względu na status MRD (tj. obejmuje zarówno pacjentów z mierzalną chorobą resztkową, MRD+, jak i niewykrywalną chorobą resztkową, MRD-)**, co znajduje odzwierciedlenie w kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- 6) pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych);
- 7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu.

W związku z tym przedstawiony odsetek 16,4% pacjentów z MRD+, pochodzący z badania E1910, prawidłowo określa udział tej populacji w całej wnioskowanej populacji docelowej dla terapii konsolidacyjnej z udziałem blinatumomabu.

5.1 Uwaga 8

W ramach AKL nie przedstawiono randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7, tym samym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe należy przedstawić odpowiednie szacunki zgodnie z Rozporządzeniem.

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Nie można zgodzić się z Agencją w kontekście wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jak wspomniano wyżej (patrz: Rozdział 2.1.1), zgodnie z przeprowadzonym wyszukiwaniem wytycznych klinicznych u chorych na Ph- CD19+ BCP ALL rekomenduje się zastosowanie schematów wielolekowych chemioterapii konsolidującej, które mogą różnić się zależnie od praktyki

krajowej (*ELN 2024a, NCCN 3.2024, PALG ALL7, PTOK 2020*). W związku z tym należy przyjąć, że komparatorem dla blinatumomabu w monoterapii w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest **chemioterapia standardowa stosowana w ramach leczenia konsolidującego** po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji. Jednocześnie, ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego stosowanego we wszystkich regionach jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu, któremu jak zaznaczono, w warunkach polskich odpowiada schemat PALG-ALL7. Stąd, należy uznać, że **badanie E1910 obejmuje bezpośrednie porównanie z właściwym komparatorem, tj. standardową chemioterapią konsolidującą**, odpowiadającą polskiej praktyce klinicznej. A zatem, w tej sytuacji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

6 Uwagi w ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

6.1 Uwaga 8

Odnosnie do AWB Agencja zwraca się z prośbą o wskazanie źródeł prognoz Wnioskodawcy dot. przejmowania udziałów wnioskowanej technologii lekowej lub wskazanie, iż opierają się one na arbitralnych założeniach.

6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

[Redacted text block]

7 Uwagi dodatkowe

7.1 Prośby zawarte w piśmie – 1

W ramach analiz uwzględniono nieopublikowane dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny z dokumentu CSR 2023. Proszę o wskazanie imion i nazwisk autorów ww. dokumentu oraz przedłożenie Agencji celem weryfikacji.

7.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Na prośbę Agencji nieopublikowany dokument CSR 2023 zostanie udostępniony Agencji w formie załącznika do pisma przewodniego w kwestii uzupełnień wymagań minimalnych wskazanych przez Agencję odnośnie analiz dla leku Blincyto.

Spis Tabel

Tabela 1. Substancje czynne stosowane w ramach schematu konsolidacji w badaniu E1910 oraz w schemacie PALG-ALL7.....		7
Tabela 2. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku do 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (<i>PALG ALL7</i>).....		8
Tabela 3. Faza konsolidacji u chorych na ALL Ph– w wieku powyżej 55 lat wg protokołu PALG ALL7 (<i>PALG ALL7</i>)...		9
Tabela 4. Fludarabina (<i>ChPL Fludara Oral 2013</i>).		11
Tabela 5. Cytarabina (<i>ChPL Alexan 2021</i>).....		14
Tabela 6. Mitoksantron (<i>ChPL Mitoxantron Sandoz 2020</i>).		18
Tabela 7. Rytuksymab (<i>ChPL Riximyo 2024</i>).....		21
Tabela 8. Metotreksat (<i>ChPL Methotrexat-Ebewe 2024</i>).....		23
Tabela 9. Deksametazon (<i>ChPL Dexamethasone phosphate SF 2023</i>).....		32
Tabela 10. Pegylowana asparaginaza (<i>ChPL Oncaspar 2025</i>).		36
Tabela 11. Cyklofosamid (<i>ChPL Endoxan 2016</i>).		40
Tabela 12. Etopozyd (<i>ChPL Etoposid-Ebewe 2024</i>).....		46
Tabela 13. Przeciwciała przeciwko Blin, Blin+CTH; badanie <i>E1910</i>		53
Tabela 14. AEs w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali alloSCT; badanie <i>E1910</i>		53

Piśmiennictwo

- ChPL Alexan 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan z dnia 29.06.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- Boissel 2022** Boissel N, Huguet F, Leguay T, Hunault M, Kim R, Hicheri Y, Chevallier P, Balsat M, Maury S, Thiebaut-Bertrand A, Van Obbergh F, Cluzeau T, Escoffre-Barbe M, Straetmans N, Konopacki J, Belhabri A, Villate A, Pasquier F, Vaida I, Sanhes L, Alexis M, Pastoret C, Lamarque M, Farnault L, Grardel N, Berthon C, Delabesse E, Lheritier V, Ifrah N, Graux C, Chalandon Y, Clappier E, Dombret H. Blinatumomab during Consolidation in High-Risk Philadelphia Chromosome (Ph)-Negative B-Cell Precursor (BCP) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Adult Patients: A Two-Cohort Comparison within the Graall-2014/B Study. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 507–509. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-15939>
- ChPL Dexamet-
hasone pho-
sphate SF 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone phosphate SF z dnia 26.05.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ChPL Endoxan 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan z dnia 28.03.2016 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ChPL Etoposid-
Ebewe 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe z dnia 08.05.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ChPL Fludara Oral 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral z dnia 18.02.2013 r. Dostępne online pod adresem: http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-18_fludara_oral_tabl_chpl_cl.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ChPL Metho-
trexat-Ebewe 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe z dnia 04.12.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ChPL Mitoxan-
tron Sandoz 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Sandoz z dnia 05.09.2020 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ChPL Oncaspar 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oncaspar z dnia 16.05.2025 r. – EMEA/H/C/003789/II/0053/G (opublikowano na portalu EMA 09.07.2024). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oncaspar>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ChPL Riximyo 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Riximyo z dnia 06.09.2024 r. – EMEA/H/C/004729/N/0072. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1184.htm>
Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.
- ELN 2024a** Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, Foà R, Giebel S, Hoelzer D, Hunault M, Marks DI, Martinelli G, Ottmann O, Rijneveld A, Rousselot P, Ribera J, Bassan R. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024 May 9;143(19):1903-1930. doi: 10.1182/blood.2023023568.
- EPAR Blincyto 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Blincyto International non-proprietary name: Blinatumomab. Procedure No.

EMA/H/C/003731/II/0056. 12 December 2024 EMA/50257/2025. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 26.05.2025 r.

ESMO 2024

Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol*. 2024 Jan;35(1):15-28. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.3112.

Jabbour 2024

Jabbour EJ, Kantarjian HM, Goekbuget N, Shah BD, Chiaretti S, Park JH, Rijnveld AW, Gore L, Fleming S, Logan AC, Ribera JM, Menne TF, Mezzi K, Zaman F, Velasco K, Boissel N. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. *Blood Cancer J*. 2024 Nov 19;14(1):203. doi: 10.1038/s41408-024-01179-4.

Lech-Marańda 2024

Lech-Marańda E, Czyż A, Giebel S, Gil L, Hus I, Podolak-Dawidziak M, Sacha T, Wierzbowska A, Wróbel T, Zaucha JM, Giannopoulos K. Priorytety refundacyjne w hematologii – co udało się zrealizować w 2024 roku, a co jeszcze przed nami? *Hematologia – Edukacja*. Online first. Opublikowany online: 2024-12-3. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/hematologia_edukacja/article/view/104084

Data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.

NCCN 3.2024

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2024 — December 20, 2024.

PALG ALL7

Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. PALG ALL7. Gliwice, 03.07.2018r. ver. 1.2019. Dostępne online pod adresem: https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2019-03-10.pdf

Data ostatniego dostępu: 26.05.2025 r.

PTOK 2020

Czyż A, Giebel S. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloniaki_limfoblastyczne_200520.pdf

Data ostatniego dostępu: 26.05.2025 r.