

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cytosar 1 g prašak za otopinu za injekciju / infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g citarabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju / infuziju.
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cytosar je prvenstveno indiciran za indukciju i održavanje remisije kod akutne mijeloične leukemije u odraslih i djece.

Cytosar je također učinkovit u liječenju drugih vrsta leukemije, kao što su akutna limfocitna leukemija i kronična mijeloična leukemija (blastična faza).

Cytosar se može uzimati sam ili u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima. Najbolji se rezultati često postižu kombiniranom terapijom.

Remisije bolesti su kratkotrajne ako nakon početnog liječenja lijekom Cytosar ne uslijedi terapijsko održavanje.

Cytosar se ispitivao u liječenju različitih neoplastičnih bolesti. Međutim, pokazao se učinkovitim u malom broju oboljelih od solidnih tumora.

Cytosar je u kombinaciji s drugim citostaticima također učinkovit u liječenju djece s ne-Hodgkinovim limfomom.

Cytosar je u visokoj dozi, sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima, učinkovit u liječenju leukemije visokog rizika, rezistentne leukemije i relapsa akutne leukemije.

Cytosar, sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima (metotreksatom, hidrokortizon natrijevim sukcinatom), primjenjuje se intratekalno za profilaksu ili liječenje meningealne leukemije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajeno doziranje

Pri indukcijskom liječenju akutne mijeloične leukemije uobičajena doza citarabina, u kombinaciji s drugim citostaticima, je 100 mg/m² na dan u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom 7 uzastopnih dana ili 100 mg/m² intravenski svakih 12 sati tijekom 7 uzastopnih dana.

Primjena visokih doza

Cytosar se može primijeniti u visokoj dozi od 2-3 g/m² u intravenskoj infuziji tijekom 1-3 sata svakih 12 sati kroz 2-6 dana, sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima. Ako se koristi terapija visokom dozom, ne koristiti otapala koja sadrže benzilni alkohol (vidjeti dijelove 4.4. i 6.3.).

Doziranje pri supkutanoj primjeni

Općenito se primjenjuje 20-100 mg/m², ovisno o indikaciji i shemi doziranja.

Za važeće preporuke o primjeni u oboljelih od leukemije i u djece s ne-Hodgkinovim limfomom treba proučiti znanstvenu literaturu.

Intratekalna primjena kod meningealne leukemije

Kod pripreme citarabina za intratekalnu primjenu, ne smije se koristiti otapalo koje sadrži benzilni alkohol (vidjeti dio 4.4.). Mnogi liječnici odlučuju se za rekonstituciju s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida bez konzervansa, koju odmah primjenjuju.

Cytosar se primjenjuje intratekalno u slučajevima akutne leukemije u dozama u rasponu od 5 mg/m² do 75 mg/m² tjelesne površine. Učestalost primjene može varirati od jedanput na dan tijekom 4 dana do jedanput svaka 4 dana. Najčešće primjenjivana doza je 30 mg/m² svaka 4 dana sve dok se nalaz cerebrospinalnog likvora ne normalizira, a potom slijedi još jedna dodatna doza. Raspored doziranja obično ovisi o vrsti i težini simptoma središnjeg živčanog sustava te o odgovoru na prethodno liječenje.

Cytosar se primjenjuje intratekalno u kombinaciji s hidrokortizon natrijevim sukcinatom i metotreksatom, u svrhu profilakse u djece s tek dijagnosticiranom akutnom limfocitnom leukemijom, kao i u liječenju meningealne leukemije. Prijavljeno je da profilaktička terapija trima lijekovima sprječava kasnu pojavu meningealne leukemije, s time da su stope izlječenja i preživljenja slične onima u bolesnika u kojih su u profilaktičke svrhe korišteni ozračivanje SZS-a i intratekalna primjena metotreksata. Doza lijeka Cytosar bila je 30 mg/m², hidrokortizon natrijeva sukcinata 15 mg/m², a metotreksata 15 mg/m² (apsolutna maksimalna jednostruka doza od 15 mg metotreksata). Liječnik bi trebao biti upoznat s ovakvim liječenjem te bi trebao uzeti u obzir da je doziranje metotreksata u pedijatrijskih bolesnika inače bazirano na dobi bolesnika radije nego na tjelesnoj površini.

Profilaktička trojna terapija koja slijedi nakon uspješnog liječenja akutne meningealne epizode može biti korisna. Prije uvođenja takvoga programa, liječnik bi trebao dobro proučiti važeću literaturu koja se na to odnosi.

Intratekalna primjena lijeka Cytosar može prouzročiti sustavnu toksičnost. Stoga je potrebno pažljivo pratiti funkciju hematopoetskog sustava. U nekim slučajevima može biti potrebna promjena liječenja. Znakovi teške toksičnosti su rijetki (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Iako se pri istodobnoj primjeni lijeka Cytosar intratekalno i intravenski tijekom 5 dana povećava rizik od toksičnosti za leđnu moždinu, odluka o istodobnoj primjeni lijeka Cytosar intravenski i intratekalno kod ozbiljnih i po život opasnih bolesti prepušta se liječniku.

Žarišni leukemični infiltrati u SZS-u ne reagiraju uvijek na intratekalnu primjenu lijeka Cytosar pa tada zračenje može biti bolji terapijski izbor.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Cytosar u djece slična je onoj u odraslih osoba.

Način primjene

Cytosar se može primjenjivati intravenskom infuzijom ili injekcijom, supkutano ili intratekalno. Cytosar nije djelotvoran nakon peroralne primjene. Doziranje i način primjene razlikuju se ovisno o programu liječenja. Kod pripreme otopine citarabina za intravensku primjenu u visoku dozama te za intratekalnu primjenu, **ne smije se koristiti otapalo koje sadrži benzilni alkohol** (vidjeti dio 4.4); isto vrijedi i kod primjene u dojenčadi i djece do 3. godine starosti. Za rekonstituciju se može koristiti 0,9% otopina natrijevog klorida bez konzervansa.

U nekih se bolesnika na mjestu primjene lijeka putem intravenske infuzije ili injekcije razvio tromboflebitis, dok su se na mjestu primjene potkožne injekcije rijetko razvile bol i upala. Ipak, većina je bolesnika dobro podnosila lijek.

Bolesnici mogu bolje podnositi više doze lijeka Cytosar ako ga dobivaju putem brze intravenske injekcije u usporedbi sa sporom infuzijom. Ova je pojava posljedica brze inaktivacije lijeka i kratkog djelovanja visokih doza lijeka na osjetljive normalne i neoplastične stanice nakon brze injekcije. Čini se da normalne i neoplastične stanice slično reagiraju na različite načine primjene lijeka pa su ishodi liječenja podjednaki.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Cytosar (citarabin) je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Cytosar smiju primjenjivati samo liječnici s iskustvom u kemoterapiji oboljelih od raka.

Indukcijska bi se terapija trebala provoditi samo u ustanovi koja ima na raspolaganju laboratorij i ostale sadržaje potrebne za praćenje tolerancije bolesnika na lijek te za zaštitu i potporu bolesnika ugroženog toksičnošću lijeka. Najvažniji toksični učinak lijeka Cytosar je supresija koštane srži s pratećom leukopenijom, trombocitopenijom i anemijom. Manje ozbiljni toksični učinci obuhvaćaju mučninu, povraćanje, proljev i abdominalnu bol, ulceracije usne šupljine te poremećaj funkcije jetre.

Prilikom razmatranja opravdanosti terapije lijekom Cytosar, liječnik mora procijeniti moguće korisne učinke za bolesnika u odnosu na poznate toksične učinke ovog lijeka. Prije donošenja odluke ili započinjanja s liječenjem, liječnik bi trebao pažljivo proučiti štetne karakteristike lijeka navedene u nastavku.

Hematološki učinci

Cytosar je lijek koji izaziva jaku supresiju koštane srži, koja ovisi o dozi i shemi doziranja lijeka. Terapiju treba započeti oprezno u bolesnika s otprije postojećom supresijom koštane srži izazvanom lijekom. Bolesnike koji uzimaju ovaj lijek mora se pažljivo pratiti, a tijekom indukcijske terapije potrebno im je svakodnevno kontrolirati broj leukocita i trombocita. Potrebno je često obavljati preglede koštane srži nakon što blasti nestanu iz periferne krvi.

Potrebno je razmotriti prekid ili prilagodbu terapije kada supresija koštane srži zbog primjene lijeka ima za posljedicu broj trombocita manji od 50 000 ili broj polimorfonuklearnih granulocita ispod 1000/mm³. Broj krvnih stanica u perifernoj krvi može nastaviti opadati nakon prekida primjene lijeka i doseći najniže razine između 12. i 24. dana po prekidu uzimanja lijeka. Ako je indicirano, treba ponovno započeti terapiju kada se redovitim ispitivanjima koštane srži utvrde definitivni znakovi njezina oporavka. Također bi trebale postojati jedinice za zbrinjavanje bolesnika s komplikacijama nastalim zbog supresije koštane srži (infekcije koje nastaju zbog granulocitopenije i ostalih oslabljenih obrambenih mehanizama te krvarenje kao posljedica trombocitopenije), a koje mogu imati smrtni ishod.

Anafilaktičke reakcije su također zabilježene pri liječenju lijekom Cytosar. Prijavljen je slučaj kada je bolesnik, odmah po intravenskoj primjeni lijeka Cytosar, trebao oživljavanje zbog akutnog zastoja srca i pluća uslijed anafilaktičke reakcije.

Primjena visokih doza

Pri primjeni visokih doza lijeka (2-3 g/m²) prijavljeni su teški i ponekad smrtonosni slučajevi toksičnosti SŽS-a, probavnog sustava te pluća, koji su različiti od onih pri primjeni uobičajenih doza. Ovi učinci uključuju reverzibilnu toksičnost rožnice i hemoragijski konjunktivitis, koji se mogu spriječiti ili smanjiti profilaktičkom primjenom kortikosteroida u obliku kapi za oči; toksičnost velikog i malog mozga s promjenom osobnosti, somnolencijom, konvulzijama i komom, koje su obično reverzibilne; teške ulceracije probavnog sustava, uključujući pneumatozu crijeva koja dovodi do peritonitisa, sepse i apscesa jetre; plućni edem; oštećenje jetre s hiperbilirubinemijom; nekrozu crijeva te nekrotizirajući kolitis.

Pri primjeni visokih doza lijeka Cytosar zabilježeni su teški i ponekad smrtonosni slučajevi toksičnosti pluća, sindroma respiratornog distresa u odraslih te edema pluća. Prijavljeni su slučajevi sindroma iznenadnog respiratornog distresa, koji je brzo napredovao do edema pluća s radiološki izraženom kardiomegalijom, u bolesnika koji su primali eksperimentalno visoke doze lijeka Cytosar za liječenje relapsa leukemije.

Pri primjeni ciklofosfamida i visokih doza lijeka Cytosar tijekom pripreme za transplantaciju koštane srži, prijavljena je pojava kardiomiopatije s posljedičnim smrtnim ishodom, što može ovisiti o kemoterapijskoj shemi.

Zabilježeni su slučajevi perifernih motornih i senzornih neuropatija nakon primjene visokih doza citarabina zajedno s daunorubicinom i asparaginazom u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom. Bolesnike liječene visokim dozama lijeka Cytosar treba promatrati zbog moguće pojave neuropatije; naime, možda će biti potrebne promjene u rasporedu doza kako bi se izbjegli ireverzibilni neurološki poremećaji.

Rijetko su prijavljeni teški oblici osipa kože s posljedičnom deskvamacijom. Potpuna alopecija se češće bilježi kod liječenja visokim dozama lijeka Cytosar nego pri uobičajenim dozama.

Pri brzom davanju visokih intravenskih doza, bolesnici često osjećaju mučninu i povraćaju tijekom nekoliko sati nakon primjene injekcije. Ti su simptomi manje ozbiljni kada se lijek primjenjuje putem infuzije.

Primjena uobičajenih doza

U bolesnika koji su dobivali Cytosar u uobičajenim dozama zajedno s drugim lijekovima, prijavljeni su osjetljivost abdomena (peritonitis) te okultno krvarenje u stolici koje ukazuje na kolitis, uz istodoban razvoj neutropenije i trombocitopenije. Bolesnici su se uspješno oporavili bez operacije. U djece s akutnom mijeloblastičnom leukemijom, koja su pored brojnih drugih lijekova istodobno primala i Cytosar intratekalno i intravenski u uobičajenim dozama, razvila se odgođena progresivna paraliza, koja je u jednog djeteta dovela do smrti.

Funkcija jetre i/ili bubrega

Ljudska jetra detoksicira znatnu količinu primijenjene doze. U bolesnika s oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom osobito je povećan rizik od toksičnosti SŽS-a nakon primjene visokih doza lijeka Cytosar. Stoga je u tih bolesnika potreban oprez te primjena nižih doza lijeka.

U bolesnika koji dobivaju Cytosar potrebno je provoditi periodične kontrole koštane srži te jetrene i bubrežne funkcije.

Neurološki poremećaji: zabilježeni su slučajevi neuroloških nuspojava, u rasponu od glavobolje do paralize, kome i epizoda nalik moždanom udaru, najčešće u djece i adolescenata pri intravenskoj primjeni citarabina u kombinaciji s metotreksatom primijenjenim intratekalno.

Sindrom lize tumora

Kao i ostali citotoksični lijekovi, Cytosar može izazvati hiperuricemiju, koja nastaje kao posljedica brze lize neoplastičnih stanica. Liječnik mora pratiti razinu mokraćne kiseline u krvi bolesnika te biti spreman na primjenu suportivnih i farmakoloških mjera koje bi mogle biti potrebne u slučaju njezina povišenja.

Pankreatitis

U bolesnika koji su uzimali Cytosar u kombinaciji s drugim lijekovima prijavljeni su slučajevi akutnog pankreatitisa.

Imunosupresivni učinci/povećana osjetljivost na infekcije

Primjena živih ili atenuiranih cjepiva u bolesnika koji su imunokompromitirani zbog kemoterapije koja uključuje Cytosar, može uzrokovati ozbiljne ili smrtonosne infekcije. Potrebno je izbjegavati cijepljenje živim cjepivima u bolesnika koji primaju Cytosar. Iako se mrtva ili inaktivirana cjepiva mogu primijeniti, u tim slučajevima imunološki odgovor može biti smanjen.

“Sindrom teškog disanja“ (engl. „*Gasping Syndrome*“): konzervans benzilni alkohol povezan je s ozbiljnim nuspojavama, uključujući „sindrom teškog disanja“ te sa smrću pedijatrijskih bolesnika. Iako je pri standardnim terapijskim dozama ovog lijeka količina benzilnog alkohola bitno niža od one povezane sa „sindromom teškog disanja“, nije utvrđena najmanja količina benzilnog alkohola koja može biti toksična. Rizik od toksičnosti benzilnog alkohola ovisi o primijenjenoj količini te o kapacitetu jetre za detoksifikacijom tvari. Nedonoščad te dojenčad niske porođajne težine mogu imati veće izgleda za razvoj toksičnosti. Ako se citarabin primjenjuje u visokim dozama ili intratekalno, ne smije se koristiti otapalo koje sadrži benzilni alkohol. Za rekonstituciju se može koristiti 0,9% otopina natrijevog klorida bez konzervansa (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Digoksin

U bolesnika u kojih je kemoterapija ciklofosamidom, vinkristinom i prednisonom, sa ili bez lijeka Cytosar ili prokarbazina, kombinirana s beta-acetildigoksinom, uočena su reverzibilna smanjenja razina digoksina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, kao i bubrežno izlučivanje glikozida. Nisu opažene promjene koncentracije digoksina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Stoga u bolesnika koji primaju slične režime kombinirane terapije treba pomno pratiti razine digoksina. U tih se bolesnika može razmotriti primjena digoksina kao alternativne terapije.

Gentamicin

In vitro ispitivanje interakcije između gentamicina i citarabina potvrdilo je smanjenu osjetljivost sojeva bakterije *K. pneumoniae* na gentamicin. U skladu s tim ispitivanjem, u bolesnika liječenih citarabinom koji boluju od infekcije uzrokovane bakterijom *K. pneumoniae* i u kojih nema terapijskog odgovora na gentamicin, trebala bi se ponovno ocijeniti antibakterijska terapija.

Fluorocitozin

Klinički su dokazi ukazali na moguću inhibiciju djelotvornosti fluorocitozina tijekom terapije lijekom Cytosar. To može biti posljedica potencijalne kompetitivne inhibicije pohrane fluorocitozina u stanice.

Metotreksat

Istodobna primjena citarabina primijenjenog intravenski s metotreksatom primijenjenim intratekalno može povećati rizik od teških neuroloških nuspojava, kao što su glavobolja, paraliza, koma i epizode nalik moždanom udaru (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog potencijala za genotoksičnost bolesnice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze citarabina. Zbog potencijala za genotoksičnost potrebno je savjetovati bolesnicima sa ženskim partnericama reproduktivne dobi da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 3 mjeseca nakon zadnje doze citarabina.

Trudnoća

Klinička ispitivanja primjene lijeka Cytosar u trudnoći nisu provedena. Poznato je da Cytosar ima teratogene učinke u nekih životinjskih vrsta (vidjeti dio 5.3). Primjena ovog lijeka u žena koje su trudne ili namjeravaju zatrudnjeti može se započeti tek nakon pažljivog razmatranja mogućih korisnih učinaka i opasnosti za majku i dijete. Ženama reproduktivne dobi treba preporučiti da izbjegavaju trudnoću.

Zabilježeni su slučajevi rođenja zdrave djece u majki koje su primale citarabin tijekom trudnoće, sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Nekoliko djece je bilo prijevremeno rođeno ili je imalo nisku porođajnu težinu. Nisu utvrđeni nikakvi dodatni poremećaji u djece koja su bila praćena tijekom razdoblja od 6 tjedana do 7 godina nakon izloženosti lijeku. Jedno naizgled zdravo dijete umrlo je 90 dana nakon poroda zbog gastroenteritisa.

Prijavljeni su slučajevi rođenja djece s kongenitalnim poremećajima u obliku oštećenja distalnih dijelova gornjih i donjih udova te malformacija ekstremiteta i ušiju, pri izloženosti ploda lijeku tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Slučajevi pancitopenije, leukopenije, anemije, trombocitopenije, poremećaja elektrolita, prolazne eozinofilije, povećane razine IgM-a, hiperpireksije, sepse i smrti prijavljeni su tijekom neonatalnog perioda u novorođenčadi koja je bila izložena lijeku Cytosar *in utero*. Neka od tih novorođenčadi su također bila prijevremeno rođena.

U nekih trudnica koje su primale Cytosar bio je obavljen pobačaj iz medicinskih razloga. Bilo je slučajeva zdravih fetusa kao i fetusa s povećanom slezenom te kromosomskom anomalijom trisomijom C utvrđenom u korionskom tkivu.

Zbog opasnosti od oštećenja ploda uslijed citotoksične terapije, naročito u prvom tromjesečju trudnoće, bolesnica koja je zatrudnjela ili koja bi mogla zatrudnjeti tijekom terapije lijekom Cytosar treba biti upoznata s mogućim rizicima za plod kao i s opravdanošću nastavka trudnoće. Kada se liječenje započinje u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, također postoji rizik, ali je on znatno manji. Postoje slučajevi bolesnica koje su dobivale terapiju tijekom sva tri tromjesečja trudnoće i rodile zdravu djecu. U tim se slučajevima preporučuje redovito praćenje djece.

Pretpostavlja se da benzilni alkohol iz otapala može proći kroz placentu jer je mala molekula (vidjeti dio 4.4.).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Zbog činjenice da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, kao i zbog mogućih teških nuspojava u dojenčadi uzrokovanih primjenom citarabina, potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja tijekom terapije lijekom Cytosar i tijekom najmanje jednog tjedna nakon zadnje doze ili o prekidu liječenja, uzimajući u obzir korist lijeka za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Učinci lijeka Cytosar na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu sustavno ispitani.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila (vidjeti i dio 4.4)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

S obzirom na to da Cytosar suprimira koštanu srž, kao rezultat njegove primjene mogu se očekivati anemija, leukopenija, trombocitopenija, megaloblastoza i smanjen broj retikulocita. Težina ovih nuspojava ovisi o dozi i shemi primjene. Mogu se očekivati stanične promjene u morfologiji koštane srži i perifernom razmazu.

Nakon petodnevne neprekidne infuzije ili akutnih injekcija od 50 mg/m² do 600 mg/m² dolazi do supresije bijelih krvnih stanica u dvije faze. Bez obzira na početni broj, visinu doze ili shemu doziranja, početni pad broja leukocita započinje tijekom prva 24 sata nakon primjene lijeka, a najniža razina bilježi se između 7. i 9. dana. Nakon ovoga slijedi kratkotrajni porast, koji doseže svoj vrhunac oko 12. dana. Potom slijedi drugi i jači pad broja leukocita, s najnižim vrijednostima između 15. i 24. dana. Tijekom narednih 10 dana dolazi do ubrzanog porasta broja leukocita iznad početne razine. Supresija trombocita javlja se 5 dana nakon početka liječenja, uz najjaču supresiju između 12. i 15. dana. U sljedećih 10 dana javlja se brzi porast broja trombocita iznad početne razine.

Infekcije i infestacije

Pri primjeni lijeka Cytosar kao monoterapije ili u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima u dozama koje inhibitorno djeluju na stanični ili humoralni imunitet, može doći do pojave virusne, bakterijske, gljivične, parazitske i saprofitske infekcije bilo gdje u organizmu. Ovakve infekcije mogu biti blage, ali i vrlo ozbiljne, čak i smrtonosne.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Citarabinski sindrom

Tijekom liječenja može se razviti citarabinski sindrom, koji karakteriziraju vrućica, bol u mišićima, bol u kostima, povremena bol u prsištu, makulopapularni osip, konjunktivitis i malaksalost. Obično se javlja 6-12 sati nakon primjene lijeka. Kortikosteroidi su djelotvorni u liječenju ili sprečavanju ovog sindroma. Smatra li se da se simptomi sindroma mogu liječiti, treba razmotriti primjenu kortikosteroida i nastavak terapije lijekom Cytosar.

Tablični popis nuspojava

Niže navedene prijavljivane nuspojave prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica nuspojava (terapija uobičajenim i visokim dozama)

Infekcije i infestacije:	
Vrlo često	Sepsa, upala pluća, infekcija ^a
Nepoznato	Celulitis na mjestu primjene injekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	
Vrlo često	Zatajenje koštane srži, trombocitopenija, anemija, megaloblastična anemija, leukopenija, smanjen broj retikulocita
Poremećaji imunološkog sustava:	
Nepoznato	Anafilaktička reakcija, alergijski edem
Poremećaji metabolizma i prehrane:	
Nepoznato	Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava:	
Nepoznato	Neurotoksičnost, neuritis, omaglica, glavobolja
Poremećaji oka:	
Nepoznato	Konjunktivitis ^b
Srčani poremećaji:	
Nepoznato	Perikarditis, sinusna bradikardija
Krvožilni poremećaji:	
Nepoznato	Tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	
Nepoznato	Dispneja, bol usta i ždrijela

Poremećaji probavnog sustava:	
Vrlo često	Stomatitis, oralna ulceracija , analna ulceracija, upala anusa, proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
Nepoznato	Pankreatitis, ezofagealna ulceracija, ezofagitis
Poremećaji jetre i žuči:	
Vrlo često	Poremećena funkcija jetre
Nepoznato	Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Vrlo često	Alopecija, osip
Često	Ulceracije kože
Nepoznato	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, urtikarija, svrbež, pjege
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	
Vrlo često	Citarabinski sindrom
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:	
Nepoznato	Oštećenje funkcije bubrega, retencija mokraćne
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
Vrlo često	Pireksija
Nepoznato	Bol u prsištu, reakcija na mjestu primjene injekcije ^c
Pretrage:	
Vrlo često	Abnormalna biopsija koštane srži, abnormalnosti testa razmaza krvi
^a može biti blaga i teška, a ponekad i smrtonosna	
^b može se pojaviti zajedno s osipom, a može biti hemoragijska uz terapiju visokom dozom	
^c bol i upala na mjestu primjene supkutane injekcije	

Nuspojave prijavljene uz terapiju visokom dozom (vidjeti i dio 4.4.) navedene su u sljedećoj tablici:

Tablica nuspojava (Terapija visokom dozom)

Infekcije i infestacije:	
Nepoznato	Jetreni apsces
Psihijatrijski poremećaji:	
Nepoznato	Promjena osobnosti ^a
Poremećaji živčanog sustava:	
Vrlo često	Cerebralni poremećaj, cerebelarni poremećaj
Nepoznato	Somnolencija, koma, konvulzije, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija
Poremećaji oka:	
Vrlo često	Poremećaj rožnice
Srčani poremećaji:	
Nepoznato	Kardiomiopatija ^b
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	
Vrlo često	Akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća
Poremećaji probavnog sustava:	
Često	Nekrotizirajući kolitis
Nepoznato	Nekroza probavnog sustava, ulceracija u probavnom sustavu, intestinalna pneumatoza, peritonitis
Poremećaji jetre i žuči:	
Nepoznato	Oštećenje jetre, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog sustava:	
Često	Eksfolijacija kože

^aPromjena osobnosti prijavljena je uz cerebralnu i cerebelarnu disfunkciju.

^bSa smrtnim ishodom

Ostale nuspojave

U bolesnika koji su primali eksperimentalne, srednje visoke doze lijeka Cytosar (1 g/m^2), sa ili bez drugih kemoterapijskih lijekova (amsakrina, daunorubicina, etopozida), došlo je do difuznog intersticijskog pneumonitisa bez jasne povezanosti s lijekom Cytosar.

Sindrom iznenadnog respiratornog distresa s brзом progresijom prema edemu pluća uz radiološki izraženu kardiomegaliju, prijavljen je u bolesnika koji su primali eksperimentalno visoke doze lijeka Cytosar za liječenje relapsa leukemije, pri čemu je prijavljen smrtni slučaj.

Intratekalna primjena

Najčešće prijavljene nuspojave pri intratekalnoj primjeni lijeka bile su mučnina, povraćanje i vrućica, koje su bile blagog i prolaznog karaktera. Paraplegija je također prijavljena. Prijavljena je nekrotizirajuća leukoencefalopatija, sa ili bez konvulzija, u bolesnika od kojih su neki također bili liječeni intratekalnim metotreksatom i/ili hidrokortizonom te zračenjem SŽS-a. Prijavljena je i izolirana neurotoksičnost. Sljepoća se pojavila u dva bolesnika u remisiji koja su, uz kombiniranu sustavnu kemoterapiju, profilaktički liječena zračenjem SŽS-a te primala Cytosar intratekalno.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Ne postoji antidot koji bi smanjio učinak predoziranja lijekom Cytosar. 12 doza po $4,5 \text{ g/m}^2$ u jednosatnoj intravenskoj infuziji svakih 12 sati uzrokovale su neprihvatljivo povećanje ireverzibilne toksičnosti SŽS-a te smrt.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, analozi pirimidina; ATK oznaka: L01BC01

Citarabin, analog pirimidina, je antineoplastični lijek koji djeluje putem inhibicije sinteze DNK. Također ima antivirusna i imunosupresivna svojstva. *In vitro* ispitivanja mehanizama toksičnosti ukazuju na to da je primarni način djelovanja citarabina inhibicija sinteze deoksicitidina, iako inhibicija citidinske kinaze i ugrađivanje citarabina u nukleinske kiseline također mogu imati ulogu u citostatskom i citocidalnom djelovanju.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Citarabin se deaminira u arabinofuranozil uracil u jetri i bubrezima. Nakon intravenske primjene citarabina u ljudi, samo 5,8% primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku putem mokraće tijekom 12-24 sata. 90% primijenjene doze lijeka izlučuje se u deaminiranu obliku. Citarabin se brzo metabolizira, primarno u jetri, a možda i u bubrezima. Nakon jednokratne visoke intravenske doze, u većine bolesnika koncentracija lijeka u krvi pada na nemjerljivu razinu nakon 15 minuta. Neki bolesnici imaju nemjerljivu razinu lijeka već 5 minuta nakon primjene injekcije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mijelosupresija je najvažniji toksični učinak citarabina koji ograničava dozu primijećen u svih ispitivanih vrsta, a manifestira se megaloblastozom, retikulocitopenijom, leukopenijom, trombocitopenijom i anemijom. Ispitivanja na miševima, štakorima i psima su pokazala toksičnost hematopoetskog sustava a u manjoj mjeri i jetre, bubrega i mozga. Citarabin uzrokuje značajna

kromosomska oštećenja, uključujući i lomljenje kromatida, a primijećena je i maligna transformacija u kulturi stanica glodavaca. Citarabin je embriotoksičan i teratogen te je u različitim vrsta prouzročio perinatalnu i postnatalnu toksičnost. Nema izvješća o formalnim ispitivanjima plodnosti, ali primijećena su oštećenja glave spermatozoida nakon liječenja citarabinom u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina, koncentrirana
Natrijev hidroksid

6.2. Inkompatibilnosti

Poznato je da je Cytosar fizikalno inkompatibilan s heparinom, inzulinom, 5-fluorouracilom, nafcilinom, penicilinima kao što su oksacilin i penicilin G te metilprednizolon natrijevim sukcinatom.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 4.2. Prije miješanja s bilo kojom tvari mora se utvrditi kompatibilnost.

STABILNOST I KOMPATIBILNOST NAKON REKONSTITUCIJE

1. Terapija niskom dozom

Cytosar koncentracija	Drugi lijekovi	Koncentracija	Infuzija	Temperatura	Vrijeme	Spremnik
/	/	/	- Ringer laktat - glukoza 5% u vodi - natrijev klorid 0,9% - glukoza 5% u natrijevu kloridu 0,9%	5°C	24 h.	/
0,5 mg/ml	/	/	- voda za injekciju	22°C	7 d.	/
16 µg/ml	vinkristinsulfat	4 µg/ml	- glukoza 5% u vodi	/	8 h.	/
0,2 mg/ml 1 mg/ml	natrijev hidrogen karbonat	50 mmol Na ⁺ /l	- glukoza 5% u vodi - glukoza 5% u natrijevu kloridu 0,2%	8°C ili 22°C	7 d.	Stakleni polivinil-klorid (PVC)
0,4 mg/ml	prednizolon natrijev fosfat	0,2 mg/ml	- glukoza 5% u vodi	/	8 h.	/
1 mg/ml	cefalotin natrij	0,8 mg/ml	- glukoza 5% u vodi	/	8 h.	/
2 mg/ml	kalijev klorid	50 mmol K ⁺ /500 ml	- glukoza 5% u vodi - natrijev klorid 0,9%	22°C	8 d.	/

2. Terapija visokom dozom

Cytosar koncentracija	Drugi lijekovi	Koncentracija	Infuzija	Temperatura	Vrijeme	Spremnik
2g/250 ml 6g/250 ml 8g/250 ml	/	/	- glukoza 5% u vodi - glukoza 5% u natrijevu kloridu	- 20°C ili 4°C ili	7 d.	Stakleni polivinilni klorid

			0,2% - glukoza 5% u natrijevu kloridu 0,9%	22°C		
--	--	--	---	------	--	--

6.3. Rok valjanosti

Neotvoren lijek: 5 godina.

Rok valjanosti nakon rekonstitucije:

Fizikalno-kemijska stabilnost rekonstituirane otopine dokazana je 48 sati na temperaturi od 2-8°C te 24 sata na temperaturi ispod 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se odmah koristiti. Ako se ne koristi odmah, za vrijeme čuvanja i uvjete prije primjene odgovoran je korisnik. Rekonstituirana otopina smije se čuvati najdulje 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvoren lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica s ili bez prozirnog plastičnog omota („Onco-tain“ zaštita) u kojoj se nalazi prašak, zatvorena brombutilnim gumenim čepom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

Cytosar se primarno mora koristiti za rekonstituciju otopine za jednokratnu primjenu.

U slučaju kada se koristi za višekratnu primjenu, otapalo mora sadržavati konzervans.

Cytosar sterilni prašak može se otopiti u vodi za injekciju; otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili vodena otopina glukoze (5%) sa ili bez konzervansa.

Za intratekalnu primjenu preporučuje se otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa. Rekonstituirana otopina je bistra i prozirna. Maksimalna koncentracija koja se može postići nakon rekonstitucije lijeka Cytosar je 100 mg/ml. Kako bi se dobila otopina od točno 100 mg/ml potrebno je dodati sljedeći volumen:

<u>Dodati ml</u>	<u>Cytosar</u>
4,7 ml	500 mg
9,4 ml	1 g
18,7 ml	2 g

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
Zagreb 10000

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-301692413

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. lipnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. 10. 2023.